

Universidad Miguel Hernández



Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

Tesis Doctoral

“Factores predictores de riesgo cardiovascular
en población mediterránea hipertensa
mayor de 65 años”

***Memoria presentada para obtener el grado de doctor
por la licenciada:***

D^a. Belén Roig Espert

Dirigida por:

Dr. D. Pedro Morillas Blasco

Dr. D. Vicente Pallarés Carratalá

2017

Dr. D. Pedro Morillas Blasco, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Elche (Alicante) y profesor honorífico de la Cátedra de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández.

Dr. D. Vicente Pallarés Carratalá, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico de la Unidad de Vigilancia de Unión de Mutuas de Castellón y profesor honorífico de la Cátedra de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández.

Certifican:

Que bajo su dirección, D^a Belén Roig Espert, con grado de licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado el trabajo titulado:

“Factores predictores de riesgo cardiovascular en población mediterránea hipertensa mayor de 65 años”

para poder optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Elche (Alicante) a 8 de mayo de 2017.



Fdo. Dr. D. Pedro Morillas Blasco



Fdo. Dr. D. Vicente Pallarés Carratalá



A mis padres, hermana, cuñado, sobrino y amigos.



Agradecimientos:

*A todas aquellas personas que me apoyaron y confiaron en mí,
entre ellas a mis Directores de tesis, Paola, M^a José, Diego,
y especialmente a Juanjo.*

Índice general

	Página
Abreviaturas	11
Índice de tablas	13
Índice de gráficos	17
Índice de imágenes	29
1. Introducción.....	21
1.1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares	23
1.2. Importancia de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular.....	29
1.3. Afectación orgánica en la hipertensión arterial	41
1.4. Importancia del electrocardiograma en la hipertensión arterial.....	73
1.5. Monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	85
1.6. Hipertensión arterial en los mayores de 65 años.....	94
2. Justificación de la tesis.....	105
3. Hipótesis y objetivos.....	109
4. Material y métodos	113
4.1. Diseño de estudio	115
4.2. Variables.....	118
4.3. Aspectos éticos.....	124
4.4. Plan de análisis estadístico.....	127
5. Resultados	129
6. Discusión.....	183
7. Conclusiones.....	215
8. Bibliografía	219

	Página
9. Anexos	263
9.1. Anexo A: Formulario de consentimiento informado	265
9.2. Anexo B: Hoja de información a sujetos	267
9.3. Anexo C: Compromiso del investigador coordinador	269
9.4. Anexo D: Cuaderno de recogida de datos electrónico.....	271



Abreviaturas y acrónimos

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACV: Accidente cerebrovascular.

ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.

BCRDHH: Bloqueo completo rama derecha del haz de His.

BCRIHH: Bloqueo completo rama izquierda del haz de His.

CAC: Cociente albúmina/creatinina.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

CV: Cardiovascular.

DM: Diabetes mellitus.

ECG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ERC: Enfermedad renal crónica.

FA: Fibrilación auricular.

FGe: Filtrado glomerular estimado.

FR: Factor de riesgo.

GIM: Grosor íntima-media.

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Insuficiencia cardíaca.

IECA: Inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.

ITB: Índice tobillo-brazo.

lpm: Latidos por minutos.

MACE: Eventos cardiovasculares adversos mayores.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: Presión arterial.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PP: Presión de pulso.

MAPA: Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial.

Índice de tablas

	Página
Tabla 1: Factores de riesgo cardiovascular.....	26
Tabla 2: Factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables	26
Tabla 3: Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial (mmHg) en consulta.....	36
Tabla 4: Estratificación del riesgo cardiovascular total.....	39
Tabla 5: Valor predictivo, disponibilidad y coste-eficacia de algunos marcadores de daño orgánico.....	44
Tabla 6: Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular.....	60
Tabla 7: Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda	76
Tabla 8: Umbrales de presión arterial aceptados para definir hipertensión arterial mediante presión arterial en consulta y monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	87
Tabla 9: Estudios sobre tratamiento antihipertensivo en población anciana ..	103
Tabla 10: Características demográficas y clínicas basales.....	132
Tabla 11: Tratamiento farmacológico de la población de estudio.....	134
Tabla 12: Características analíticas basales de la población de estudio.....	135
Tabla 13: Características electrocardiográficas basales de la población de estudio.....	136
Tabla 14: Características demográficas, clínicas y tratamiento según mortalidad global	138
Tabla 15: Tratamiento farmacológico según mortalidad global	139
Tabla 16: Características analíticas según mortalidad global	140
Tabla 17: Características electrocardiográficas según mortalidad global.....	141

Tabla 18: Análisis multivariante. Factores asociados a mortalidad global.....	142
Tabla 19: Características demográficas y clínicas según mortalidad cardiovascular	144
Tabla 20: Tratamiento farmacológico según mortalidad cardiovascular.....	145
Tabla 21: Características analíticas según mortalidad cardiovascular	146
Tabla 22: Características electrocardiográficas según mortalidad cardiovascular	147
Tabla 23: Análisis multivariante. Factores asociados a mortalidad cardiovascular	149
Tabla 24: Características demográficas y clínicas basales según ingreso por coronariopatía	151
Tabla 25: Tratamiento farmacológico según ingreso por enfermedad coronaria	152
Tabla 26: Características analíticas según ingreso por enfermedad coronaria	153
Tabla 27: Características electrocardiográficas según ingreso por enfermedad coronaria	154
Tabla 28: Multivariante. Factores asociados a ingreso por enfermedad coronaria	155
Tabla 29: Características de la población según ingreso por insuficiencia cardíaca	157
Tabla 30: Tratamiento farmacológico según ingreso por insuficiencia cardíaca	158
Tabla 31: Características analíticas según ingreso por insuficiencia cardíaca	159

Tabla 32: Características electrocardiográficas según ingreso por insuficiencia cardíaca	160
Tabla 33: Multivariante. Factores asociados a ingreso por insuficiencia cardíaca	161
Tabla 34: Características demográficas y clínicas según ingreso por ictus ...	163
Tabla 35: Tratamiento farmacológico según ingreso por ictus	164
Tabla 36: Características analíticas según ingreso por ictus.....	165
Tabla 37: Características electrocardiográficas según ingreso por ictus.....	166
Tabla 38: Análisis multivariante. Factores asociados ingreso por ictus.....	167
Tabla 39: Características demográficas y clínicas basales del subgrupo “MAPA”	169
Tabla 40: Valores de presión arterial clínica y ambulatoria del subgrupo “MAPA”	170
Tabla 41: Tratamiento farmacológico del subgrupo “MAPA”	171
Tabla 42: Características analíticas del subgrupo “MAPA”	172
Tabla 43: Características electrocardiográficas del subgrupo “MAPA”	173
Tabla 44: Características de la población según el patrón de presión arterial en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	175
Tabla 45: Tratamiento farmacológico según el patrón de presión arterial.....	176
Tabla 46: Características analíticas según el patrón de presión arterial	177
Tabla 47: Características electrocardiográficas según el patrón de presión arterial	178
Tabla 48: Mortalidad y eventos cardiovasculares según patrón de presión arterial	179



Índice de gráficos

	Página
Gráfico 1: Número de defunciones más frecuentes por causa cardiovascular. España 2014	24
Gráfico 2: Mortalidad proporcional por las principales enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres. España 2014	25
Gráfico 3: Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares y relación con los factores de riesgo cardiovascular	27
Gráfico 4: Regulación de la presión arterial.....	30
Gráfico 5: Riesgo de padecer algún evento cardiovascular, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica de extremidades inferiores, en relación al número de factores de riesgo cardiovascular	38
Gráfico 6: Riesgo relativo de mortalidad por accidente vascular cerebral en relación con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica	46
Gráfico 7: Mecanismos por los que la fibrosis miocárdica contribuye a las complicaciones de la cardiopatía hipertensiva	53
Gráfico 8: Hipertrofia ventricular izquierda y riesgo de eventos cardiovasculares	78
Gráfico 9: Registro de un patrón <i>dipper</i> en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	88
Gráfico 10: Registro de un patrón no <i>dipper</i> en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	89

Gráfico 11: Registro de un patrón <i>dipper</i> extremo en la monitorización ambulatoria de la presión arterial	89
Gráfico 12: Registro de un patrón <i>riser</i> en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	90
Gráfico 13: Pirámide poblacional de España en los años 2014, 2029 y 2064	94
Gráfico 14: Porcentaje en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares por efecto del tratamiento activo frente a placebo en los estudios STOP y SHEP para la población mayor de 65 años.....	98
Gráfico 15: Eventos cardiovasculares y mortalidad total, cardiovascular y por ictus en los pacientes del estudio HYVET	100
Gráfico 16: Desarrollo de insuficiencia cardíaca en los pacientes del estudio HYVET	101
Gráfico 16: Mortalidad y eventos cardiovasculares según patrón de presión arterial	180
Gráfico 17: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para ingreso por insuficiencia cardíaca según el patrón de presión arterial.....	181

Índice de imágenes

	Página
Imagen 1: La angiotensina II en el control de la presión arterial	34
Imagen 2: Historia natural de la aterosclerosis.....	42
Imagen 3: Lesiones orgánicas subclínicas.....	43
Imagen 4: Encefalopatía aguda hipertensiva. Resonancia magnética T2 axial.....	49
Imagen 5: Encefalopatía crónica hipertensiva. Resonancia magnética T2 axial.....	49
Imagen 6: Ley de Laplace	50
Imagen 7: Patrones de hipertrofia ventricular izquierda	51
Imagen 8: Hipertrofia ventricular izquierda en ecocardiograma	54
Imagen 9: Fisiopatología del proceso hipertensivo	57
Imagen 10: Fondo de ojo con retinopatía hipertensiva grado III, con hemorragias y exudados	64
Imagen 11: Realización del índice tobillo-brazo mediante el estudio de la relación entre las presiones sistólicas de las arterias braquial, tibial posterior y pedia.....	67
Imagen 12: Medida de grosor íntima-media de carótida con software automático.....	69
Imagen 13: Cálculo de la velocidad de la onda de pulso	71
Imagen 14: Hipertrofia ventricular izquierda en un electrocardiograma. Criterio de Sokolow-Lyon	75
Imagen 15: Fibrilación auricular en electrocardiograma.....	80

Imagen 16: Riesgo de tromboembolismo y hemorragia en la fibrilación

auricular 83



1. Introducción





1. Introducción.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se definen como un conjunto de trastornos del corazón y vasos sanguíneos. En la actualidad, son la principal causa de muerte en todo el mundo, representando un tercio de los fallecimientos mundiales y cerca de los 1,9 millones de las muertes anuales que se producen en la Unión Europea (World Health Organization 2011). Asimismo, también son la primera causa de muerte en España (29,7%) y en la Comunidad Valenciana (38,16%) (Instituto Nacional de Estadística¹ 2016). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2030 casi 23,3 millones de personas morirán de ECV, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares (ACV) (Organización Mundial de la Salud 2015).

Las ECV se han convertido en un problema de salud pública de primer orden y se prevé que continúen siéndolo en el futuro debido al aumento de su prevalencia en los países de renta media-baja y al envejecimiento poblacional (Corella 2007). Sin embargo, y a pesar del grave problema que suponen, el conocimiento de sus principales factores de riesgo modificables, hace posible su prevención.

En España, las ECV provocan cerca de 100.000 muertes y el 13,2% de las altas hospitalarias anuales (Instituto Nacional de Estadística 2015), lo que las convierten en la primera causa de muerte y hospitalización. Además, en los próximos años se prevé un aumento del número de hospitalizaciones por estas enfermedades como consecuencia del desarrollo tecnológico que permitirá ofrecer a estos pacientes nuevos instrumentos diagnósticos y terapéuticos, de la mayor supervivencia de la población con estos problemas de salud y del envejecimiento de la población española. A pesar de estos datos, en algunos países desarrollados, incluyendo España, en las últimas décadas se ha ido registrando una reducción de la mortalidad de las ECV, especialmente de la cardiopatía isquémica (Flores-Mateo 2011) acompañado de un número creciente

de hombres y mujeres que conviven con alguna ECV. Las razones de esa aparente contradicción estriba en el aumento de la esperanza de vida y en las mejoras en el tratamiento y manejo de las ECV (Carrillo 2013).

Las tres principales ECV son la enfermedad cardiaca isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardiaca (IC), siendo en su conjunto responsables del 78,5% por las muertes por causa cardiovascular (CV) (gráfico 1). A su vez, la enfermedad cardiaca isquémica y el ACV constituyen, respectivamente, la tercera y cuarta causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (Núñez-Cortés 2011).

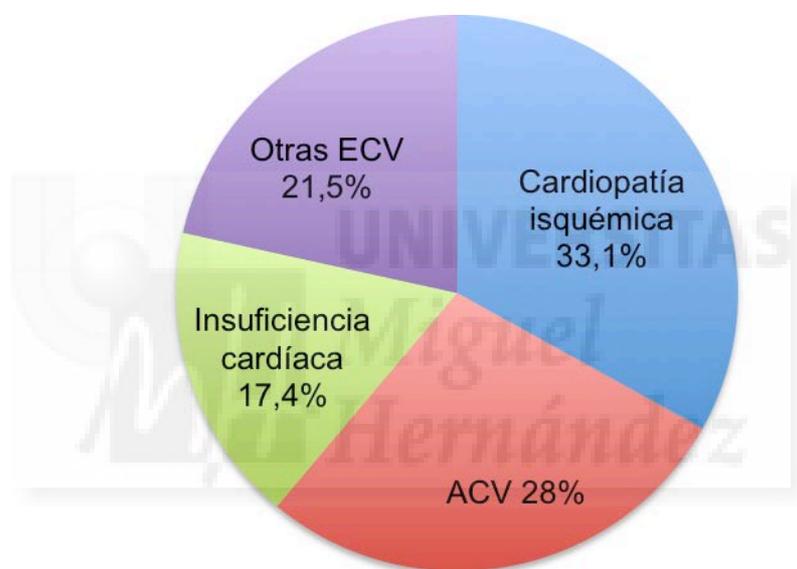


Gráfico 1: Número de defunciones más frecuentes por causa cardiovascular. España 2014 (Instituto Nacional de Estadística¹ 2016).

Las ECV se comportan de forma diferente en hombres y mujeres. Mientras que entre las mujeres representan la primera causa de muerte, entre los hombres son la segunda causa de fallecimientos tras los tumores (Instituto Nacional de Estadística¹ 2016). Entre las ECV, la enfermedad cardiaca isquémica se sitúa como la causa principal de mortalidad en los hombres, y el ACV y la IC en las mujeres (gráfico 2).

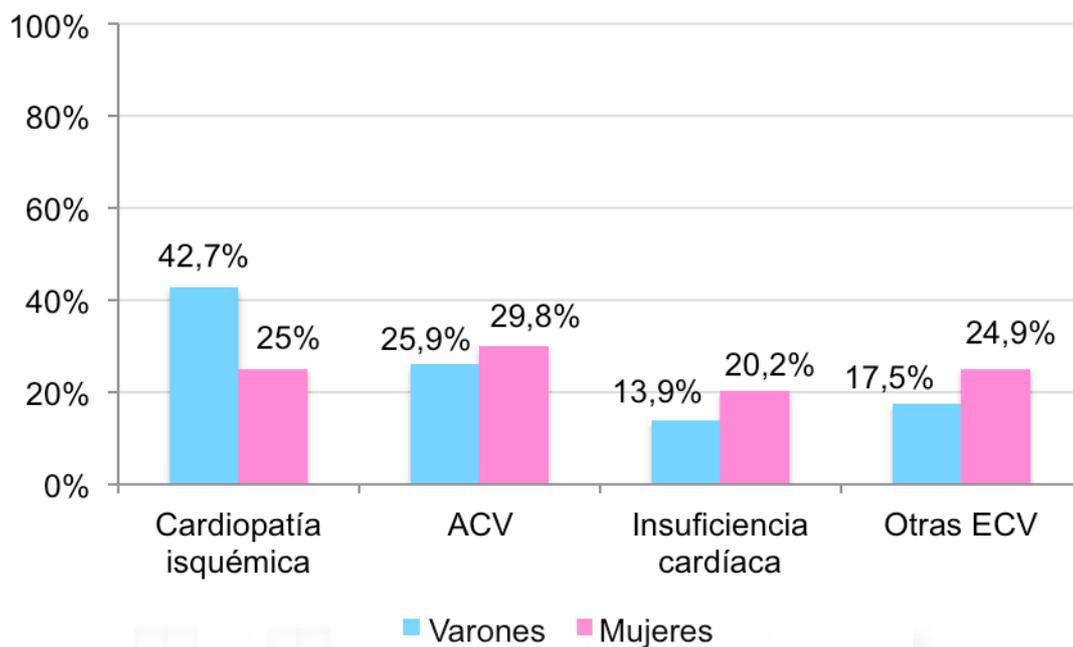


Gráfico 2: Mortalidad proporcional según las principales enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres. España 2014 (Instituto Nacional de Estadística¹ 2016).

Las ECV tienen factores de riesgo comunes que a lo largo de décadas han sido y siguen siendo analizados por ininidad de estudios epidemiológicos. Estas características biológicas o conductas que aumentan la probabilidad de padecer o morir por una ECV, los llamados factores de riesgo (FR) CV, es lo que ha permitido diseñar programas de prevención CV. Desde el *Framingham Heart Study* (1948) hasta la actualidad son múltiples los estudios epidemiológicos que a lo largo de los años han permitido definir la etiología, incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad de la ECV (O'Donnel 2008).

Los FRCV se clasifican de formas diferentes dependiendo de la implicación en la aparición de las ECV (tabla 1), en función de su relación con la historia natural de la enfermedad (gráfico 3) y según la posibilidad de intervención sobre ellos (tabla 2).

Tabla 1: Factores de riesgo cardiovascular (Grundy 1999).

Factores de riesgo mayores independientes	Tabaquismo Presión arterial alta Colesterol total y fracción cLDL elevados Fracción cHDL Diabetes mellitus Edad avanzada
Factores de riesgo predisponentes	Obesidad, obesidad abdominal Sedentarismo Antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura Características étnicas Factores psicosociales
Factores de riesgo condicionales	Triglicéridos séricos elevados Pequeñas partículas cLDL Homocisteína sérica elevada Lipoproteína (a) sérica elevada Factores protrombóticos (ej. Fibrinógeno) Marcadores de la inflamación (ej. Proteína C reactiva)

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 2: Factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables (Abellán 2001).

Factores de riesgo NO modificables	Edad Sexo masculino Herencia Historia familiar de enfermedad cardiovascular
Factores de riesgo modificables	Dislipemia Hipertensión arterial Diabetes mellitus Tabaquismo Obesidad Climaterio Hipertrofia ventricular izquierda Microalbuminuria Sedentarismo, etc.

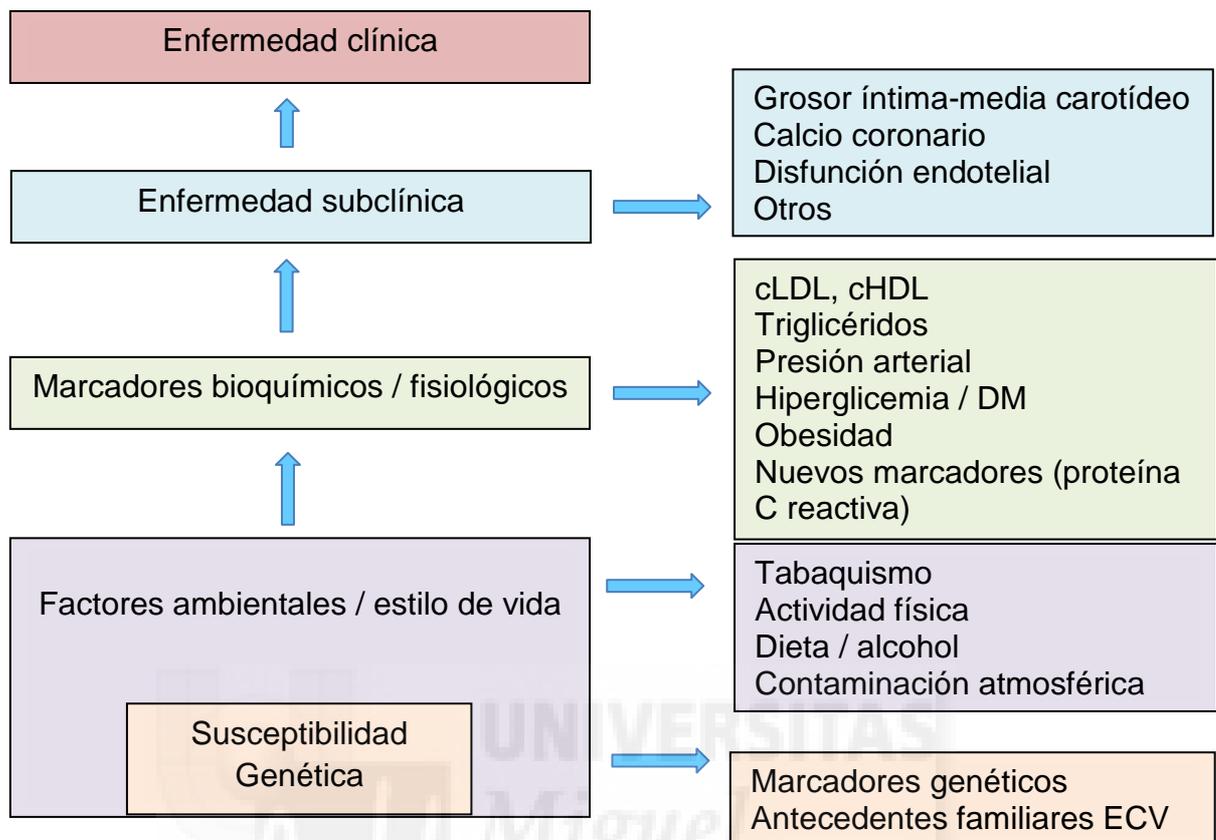


Gráfico 3: Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares y relación con los factores de riesgo cardiovascular (O'Donnel 2008).

Debido a la importancia comentada de las ECV, en 2013 todos los Estados Miembros de la OMS (194 países) acordaron, bajo el liderazgo de la OMS, una serie de mecanismos mundiales para reducir la carga evitable de las enfermedades no transmisibles, entre ellos el "*Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020*" (Organización Mundial de la Salud 2015). El citado plan tiene por objeto reducir para 2025 el número de muertes prematuras asociadas a las enfermedades no transmisibles en un 25%, y ello a través de nueve metas mundiales de aplicación voluntaria. Dos de esas metas mundiales se centran directamente en la prevención y el control de las ECV. La meta 8 del Plan de acción mundial prevé prestar tratamiento farmacológico y asesoramiento (incluido el control de la glucemia) a, al menos, un 50% de las personas que lo necesitan, con miras a prevenir ataques cardíacos y ACV a través de un enfoque integral que tenga en

cuenta todos los FRCV. Esto resulta que es más costo-eficaz que la adopción, en relación con los tratamientos, de decisiones basadas únicamente en umbrales de riesgo individuales y por tanto debería formar parte de la cartera de servicios básicos para la consecución de la cobertura sanitaria universal. El logro de esa meta requerirá el fortalecimiento de los componentes clave del sistema de salud, incluida la financiación de la atención sanitaria con miras a garantizar el acceso a tecnologías sanitarias básicas y a los medicamentos esenciales para el tratamiento de las enfermedades no transmisibles. Desde este año 2015 los países deben comenzar a establecer objetivos nacionales y a medir los avances logrados con respecto a los valores de referencia para 2010 consignados en el Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010 (Organización Mundial de la Salud 2011) y 2014 (Organización Mundial de la Salud¹ 2014). La Asamblea General de las Naciones Unidas tiene previsto convocar en 2018 una tercera reunión de alto nivel sobre las enfermedades no transmisibles para hacer balance de los avances nacionales hacia la consecución para 2025 de las metas mundiales de aplicación voluntaria (Organización Mundial de la Salud 2015).

Asimismo, las ECV también son objetivo prioritario de los problemas de salud en la Comunidad Valenciana, quedando ya reflejado así en el Plan de Salud de la Comunidad Valenciana 2001-2004 (Conselleria de Sanidad 2001) y continuando con los sucesivos Plan 2005-2009 (Conselleria de Sanidad 2005), 2010-2013 (Conselleria de Sanidad 2011) y Plan 2016-2020 (Conselleria de Sanidad 2016). Asimismo, la prevención, control y seguimiento de los principales factores de riesgo CV están incluidos en la cartera de servicios de la Atención Primaria de Salud (APS) en la comunidad (Conselleria de Sanidad 2000).

1.2. IMPORTANCIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La presión arterial (PA) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias y depende tanto de la fuerza del bombeo del corazón (gasto cardíaco) como del calibre de las arterias (resistencia periférica). Estos factores a su vez están influidos por otros cuyo principal efecto puede ser un engrosamiento de la pared de los vasos y/o su vasoconstricción funcional.

Se distinguen dos componentes de la presión arterial:

- Presión arterial sistólica (PAS): corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole. Es la fuerza que la sangre ejerce contra las paredes arteriales cuando se contraen los ventrículos (sístole ventricular) y proporciona una valiosa información de la fuerza de contracción ventricular izquierda.
- Presión arterial diastólica (PAD): corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole. Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes arteriales cuando los ventrículos están relajados; por lo que proporciona información sobre la resistencia de las arterias.
- La presión de pulso (PP) es la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. Destaca la controversia entre estudios donde bien se señala que la PP no aporta un elemento pronóstico adicional al proporcionado por la PAS y PAD o bien reflejan que la PP es mejor indicador del riesgo de episodios futuros que la PAD y en ocasiones, incluso que la PAS (Zubeldia 2014).

La representación gráfica de las diferentes presiones arteriales viene dada en la curva de presión de pulso (gráfico 4).

La presión arterial (PA) sistémica media (PAm) está determinada fundamentalmente por el gasto cardíaco (GC) y las resistencias vasculares periféricas (RVP), según la ecuación:

$$PAm = GC \times RVP$$

El GC depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca y, a su vez, el volumen sistólico depende de la contractilidad cardíaca y el retorno venoso. A estos factores directos habría que añadir la impedancia (resistencia vascular al flujo) y el volumen arterial diastólico.

La RVP se incrementa cuando hay vasoconstricción generalizada, mientras que disminuye cuando se produce vasodilatación. Además cambios en la viscosidad sanguínea también pueden a su vez alterar las resistencias (Morón Sanjuán 2013).

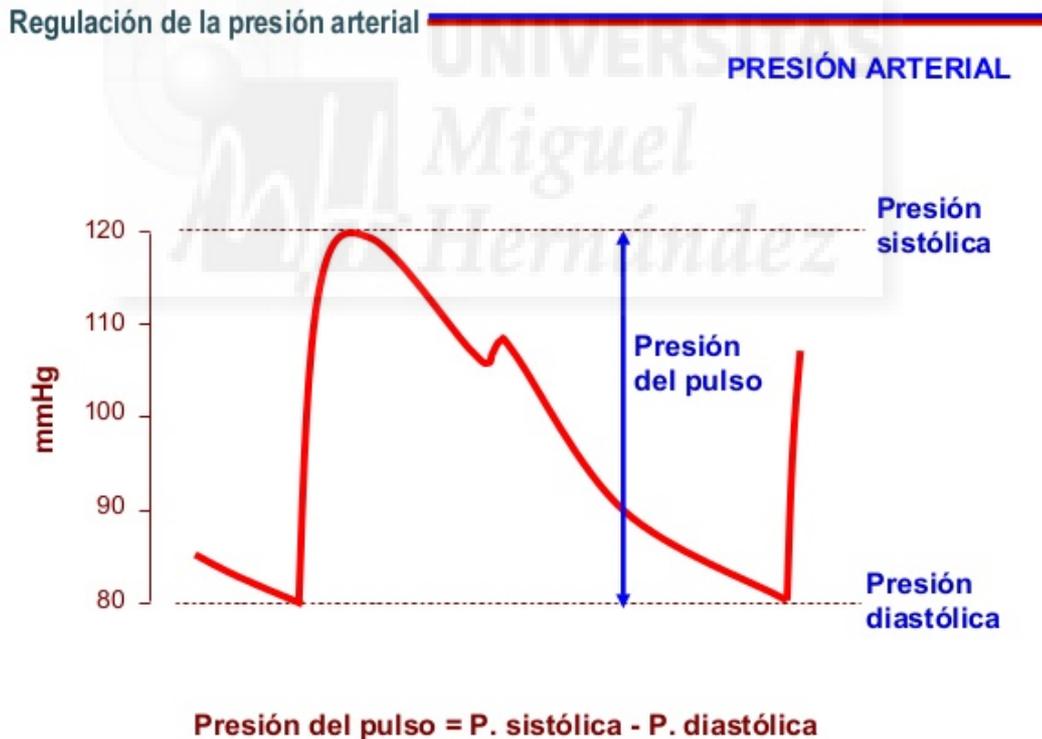


Gráfico 4: Regulación de la presión arterial.

Otros factores (indirectos) contribuyen a su regulación:

- La actividad nerviosa central y periférica autónoma.
- La reserva corporal de sodio y líquido extracelular.
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- Hormonas locales como las prostaglandinas, quininas, factor natriurético atrial y otros péptidos (Alcasena 2002).

Todos los mecanismos de regulación de la PA están íntimamente relacionados, pero no todos actúan a la vez y así responsabilizamos a unos del ajuste rápido de la PA (control nervioso), mientras que otros la regulan a largo plazo (control humoral).

La alteración de cualquiera de los factores que pueden modificar el GC o las RP es suficiente para iniciar el aumento de la PA que posteriormente se puede perpetuar. En la historia del paciente hipertenso, el conocimiento de cuál de ellos se modificó primero es de difícil determinación. De hecho, cuando se realiza el diagnóstico y la hipertensión ya está establecida, los mecanismos de regulación ya han intervenido y la alteración inicial no se puede reconocer (Alcasena 2002).

Hemodinámicamente se postula que, en una primera fase, el aumento del tono simpático sería responsable de un incremento de la reactividad vascular y, por tanto, de las RP. Una vez establecida la HTA, el patrón hemodinámico se caracterizaría por GC normal o disminuido y RP altas.

Múltiples situaciones se asocian con una elevación más o menos sostenida de la actividad simpática, como por ejemplo el estrés, la apnea del sueño (por la hipoxia durante las fases de apnea), el tabaquismo (elevación de la noradrenalina presináptica inducida por la nicotina) o la ingesta de alcohol. En los hipertensos jóvenes se detectan niveles altos de catecolaminas circulantes, aumento de actividad simpática, mayor FC y aumento de la reactividad vascular a noradrenalina.

La retención excesiva de sodio intracelular (por aumento de la ingesta o por disminución de la filtración, inadecuada respuesta natriurética a la elevación de la

PA, trastornos del transporte celular o una inadecuada respuesta al péptido natriurético atrial), facilita la entrada de calcio, con el consiguiente aumento de la contractilidad del músculo liso y aumento de RP (Alcasena 2002).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya sea debido a su componente sistémico (circulante), o por el componente tisular (local), tiene un importante papel en el mantenimiento de la HTA y en el daño orgánico secundario. El aumento de la angiotensina II (AII) es el mecanismo implicado en la HTA renovascular y HTA-renina dependiente de la insuficiencia renal terminal. Por otro lado, la síntesis local de AII está implicada en la hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca (como respuesta a la sobrecarga de presión), por estimulación de factores de crecimiento, contribuyendo al mantenimiento de la HTA (imagen 1).

Sea cual sea la alteración inicial que dé lugar a la HTA de inicio, secundariamente el proceso de adaptación de los vasos arteriales provoca una hipertrofia o hiperplasia de la capa muscular, aumento de la matriz extracelular, reducción de la compliance y aumento de resistencias periféricas (Alcasena 2002).

En cuanto al papel que juega el endotelio vascular en la HTA, se conoce su participación en la regulación del tono vascular, remodelado vascular, hemostasia local y en los fenómenos inflamatorios mediante la liberación de diversas sustancias vasoactivas. En condiciones fisiológicas, el endotelio ejercería funciones inhibitorias, atenuando la contracción, retrasando el crecimiento del músculo liso vascular y previniendo la agregación plaquetaria. Entre otras sustancias, destacaremos al óxido nítrico, principal regulador del tono vascular con efecto vasodilatador, natriurético y antiagregante plaquetario y a las prostaciclina entre las vasodilatadoras. Entre las vasoconstrictoras, factores derivados de la ciclooxigenasa (tromboxano A y prostaglandina H₂), endotelina y angiotensina II (local o circulante). La disfunción endotelial, en cualquier caso, parece ser más consecuencia que causa de HTA, apareciendo en la HTA ya establecida y no en la inicial.

Otros mecanismos que participan en la génesis o mantenimiento de la HTA son la hiperinsulinemia (efecto presor, consecuencia principalmente del fallo de la función vasodilatadora mediada por el óxido nítrico), el péptido natriurético atrial, liberado a nivel cardíaco como respuesta a la distensión auricular por aumento de volumen intravascular (disminuye el GC y las RP), la bradiquinina, la adrenomedulina y la disminución de estrógenos (Morón Sanjuán 2013).

La disminución de estrógenos en la mujer hipertensa postmenopáusica se acompaña de disfunción endotelial, aumento de actividad nerviosa simpática, hiperinsulinismo y aumento de calcio intracelular. Todos, como hemos descrito, mecanismos responsables del mantenimiento de la HTA (Alcasena 2002).



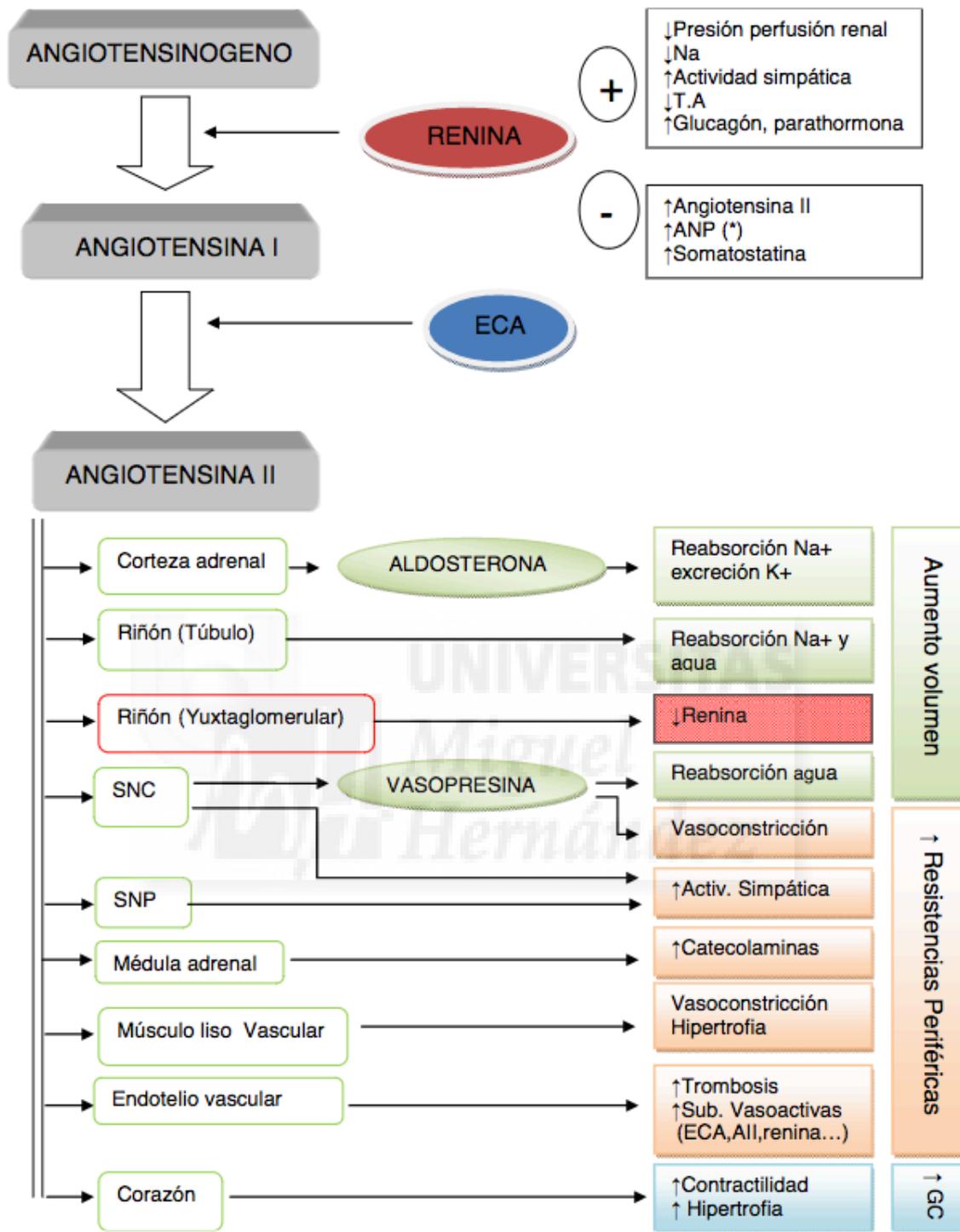


Imagen 1: La angiotensina II en el control de la presión arterial.

Los resultados obtenidos de diversos estudios observacionales confirman que tanto la PAS como la PAD muestran una relación continua, gradual e independiente con el riesgo de ECV. La PAS aumenta con la edad y representa la forma más común de HTA a partir de los 50 años mientras que la PAD aumenta aproximadamente hasta esa edad y tiende a estabilizarse en la siguiente década pudiendo permanecer invariable o incluso descender en etapas posteriores. Por tanto, hasta los 50 años, la PAD es el predictor de riesgo CV más potente y a partir de esta edad, es mejor predictor la PAS.

La HTA, considerada como un trastorno de la homeostasis CV, se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites considerados normales. El término *hipertensión arterial* (HTA) es habitualmente definido en base a los umbrales establecidos para la PAS y la PAD (tabla 3), medidos en milímetros de mercurio (mmHg), establecidos por la guía sobre HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología de 2003 y 2007 (Mancia 2013). Cada categoría de HTA se define por el valor más alto de PA, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de PAS en los intervalos indicados en la tabla 3.

En algunos grupos de edad, el riesgo de ECV se duplica por cada incremento de 20 mm Hg de la PAS o 10 mm Hg de la PAD, a partir de niveles tan bajos como 115 mmHg de PAS y 75 mm Hg de PAD. Dado el carácter continuo de esta asociación, cualquier clasificación de HTA basada en valores de corte es arbitraria (Zubeldia 2014).

Tabla 3: Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial (mmHg) en consulta.

Categoría	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

HTA: hipertensión arterial.

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) es alta, de hecho se calcula que a nivel mundial al menos uno de cada tres adultos padece HTA. Esa proporción aumenta con la edad: una de cada diez personas de 20 a 40 años, y cinco de cada diez de 50 a 60 años. La prevalencia más alta se observa en algunos países de ingresos bajos de África; se cree que la hipertensión afecta a más del 40% de los adultos en muchos países de ese continente (Organización Mundial de la Salud¹ 2013).

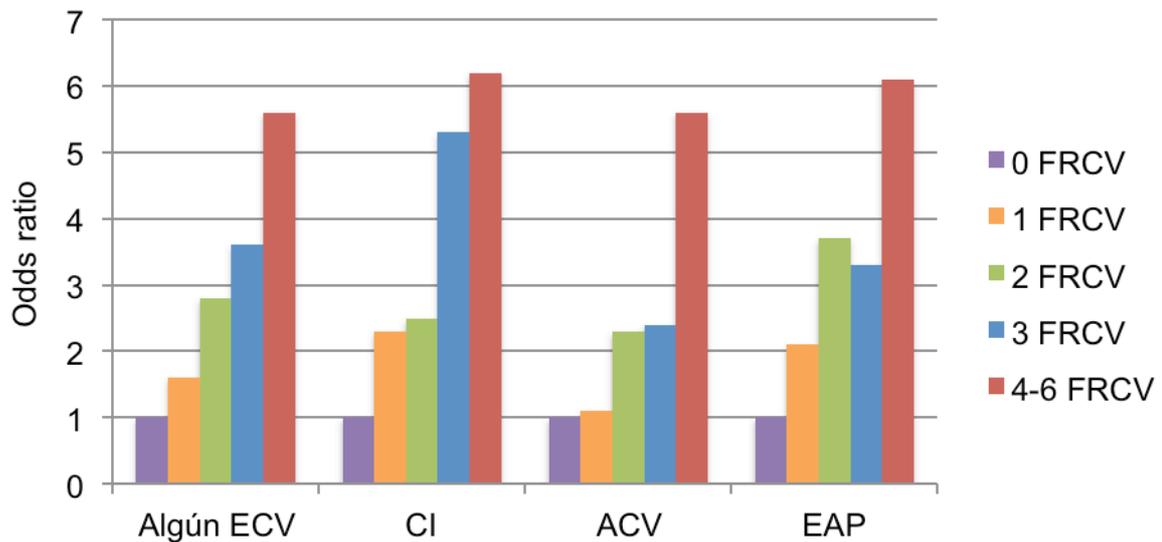
Se estima que en el año 2025 la HTA aumentará un 24% en los países desarrollados y hasta un 80% en aquéllos en vía de desarrollo (Messerli 2007).

En España, la HTA también es un problema de salud de primera magnitud. Afecta al 35% de la población adulta, llegando a un 40% en edades medias, y al 60% en los mayores de 60 años (Banegas 2005). En la población mayor de 50 años la PA elevada se ha relacionado con una de cada dos muertes CV (Graciani 2008). Se estima una prevalencia de 14 millones de españoles afectados de HTA,

9,5 millones de ellas no controladas y 4 millones sin diagnosticar. Se trata de pacientes entre 30 y 40 años a los que resulta difícil diagnosticar debido a su aparente buena salud y a que no se sometan a ningún control médico ni se toman la tensión (Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2015).

El concepto de riesgo CV hace referencia a la probabilidad absoluta de tener un episodio CV en los 10 años siguientes de su cálculo. Entre las ECV, la HTA constituye un importante FR para la aparición de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, que en conjunto representan la causa más importante de muerte prematura y discapacidad, siendo por tanto considerada un problema de salud pública en el ámbito mundial. Así pues, las complicaciones de la HTA causan anualmente 9,4 millones de muertes, más del 45% de las muertes por cardiopatía y el 51% de las muertes por ACV (Organización Mundial de la Salud² 2013).

La importancia de la determinación del riesgo CV asociado a HTA se basa en la evidencia de que la mayoría de los hipertensos tienen otros factores de riesgo CV adicionales que, cuando son simultáneos a la HTA, se potencian entre sí, dando lugar a un riesgo CV total que es superior a la suma de sus componentes (gráfico 5).



ECV: evento cardiovascular, CI: cardiopatía isquémica, ACV: accidente cerebrovascular, EAP: arteriopatía periférica de extremidades inferiores.

Gráfico 5: Riesgo de padecer algún evento cardiovascular, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica de extremidades inferiores, en relación al número de factores de riesgo cardiovascular (Baena Díez 2002).

Existen diversos métodos de cálculo. Algunos de ellos son informatizados y están basados en diversas ecuaciones de variables continuas; si bien son más exactos, son más complejos que los que se proponen desde las actuales guías de práctica clínica, cuyo objetivo es optimizar la relación coste-eficacia del tratamiento de la hipertensión, graduando la intensidad del enfoque terapéutico en función del riesgo CV total (Morón Sanjuán 2013). Siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Hipertensión, estratificamos el riesgo CV asociado a HTA en 4 categorías: Bajo, medio, alto y muy alto. En la tabla 3 se relaciona la presencia de factores de riesgo, lesión en órganos diana y trastornos clínicos asociados con los niveles de PA para codificar las cuatro categorías de riesgo CV asociado a hipertensión. El riesgo CV se incrementa gradualmente con la HTA, incluso dentro del rango normal-alto (tabla 4).

Tabla 4: Estratificación del riesgo cardiovascular total (Mancia 2013).

Otros FRCV, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Si otros FRCV		RCV Bajo	RCV Moderado	RCV alto
1-2 FRCV	RCV Bajo	RCV moderado	RCV moderado a alto	RCV alto
\geq 3 FRCV	RCV bajo a moderado	RCV moderado a alto	RCV alto	RCV alto
Daño orgánico, ERC grado 3 o DM	RCV moderado a alto	RCV Alto	RCV alto	RCV alto a muy alto
ECV sintomática, ERC grado \geq 4 o DM con daño orgánico/FR	RCV muy alto	RCV muy alto	RCV muy alto	RCV muy alto

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular, ERC: enfermedad renal crónica, DM: diabetes mellitus, ECV: enfermedad cardiovascular, FR: factor de riesgo, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, HTA: hipertensión arterial, RCV: riesgo cardiovascular.

El objetivo fundamental del tratamiento de la HTA es reducir la morbimortalidad CV asociada a la PA elevada. Por este motivo las principales guías de práctica clínica, entre ellas la guía de la American Society of Hypertension y la International Society of Hypertension (Weber 2014), la guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence 2011) y la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (Mancia 2013), recomiendan mantener los valores de PA por debajo de 140/90 mmHg, incluso en los pacientes mayores de 60 años.

En esta misma línea, ha sido muy debatida la recomendación número 1 del JNC 8 Report (James 2014) que ha aumentado la meta de presión sistólica a 150 mmHg en pacientes sobre los 60 años. A pesar de las comentadas directrices, el grado de control de la HTA, tanto en el ámbito de la Atención Primaria (41%) (Llisterri 2008) como en el de la Atención Especializada (51%) (Banegas 2004), sigue siendo deficitario, especialmente en la población mayor de 65 años (38,2%) (Rodríguez-Roca 2009, Llisterri 2011).

El "Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020" de la OMS tiene por objeto reducir para 2025 el número de muertes prematuras asociadas a dicho motivo en un 25% a través de nueve metas mundiales de aplicación voluntaria. Dos de esas metas mundiales se centran directamente en la prevención y el control de las ECV. La meta 6 del Plan de acción mundial prevé reducir la prevalencia mundial de hipertensión en un 25%. Para alcanzar la citada meta, es fundamental reducir la incidencia de hipertensión, a través de intervenciones dirigidas a toda la población que hagan disminuir los factores de riesgo comportamentales, en particular el consumo nocivo de alcohol, la inactividad física, el sobrepeso, la obesidad y el consumo elevado de sal. Es necesario adoptar de cara a la detección temprana y el manejo costo-eficaz de la hipertensión un enfoque que tenga en cuenta todos los factores de riesgo, para así prevenir los ataques cardíacos, los ACV y otras complicaciones (Organización Mundial de la Salud 2015).

En los últimos años se han publicado dos series de estudios sobre el grado de control de la población hipertensa seguida en Atención Primaria. Las cuatro ediciones de la encuesta CONTROLPRES, cuyo trabajo de campo se realizó en los años 1995, 1998, 2001 y 2003, han mostrado un progresivo aumento en el grado de control del 13,0% al 38,8% (Coca 2005). Las tres ediciones de la encuesta PRESCAP, con trabajo de campo en los años 2002, 2006 y 2010, ofrecieron resultados consistentes con los de los estudios CONTROLPRES al evidenciar un grado de control creciente del 36,1% al 41,4% y al 46,3% (Llisterri 2004, Llisterri 2008, Llisterri 2012).

1.3. AFECTACIÓN ORGÁNICA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La HTA se caracteriza básicamente por la existencia de una disfunción endotelial, con ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso sanguíneo (óxido nítrico, factor hiperpolarizante del endotelio) y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas). Es conocida la disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina-PGI₂ vasodpresora y el aumento relativo del tromboxano-TXA₂ intracelular vasoconstrictor. Asimismo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de sus acciones propiamente vasculares, induce estrés oxidativo a nivel tisular, el que produce tanto cambios estructurales como funcionales, especialmente disfunción endotelial, que configuran la patología hipertensiva (Wagner-Grau 2010).

Tanto la inflamación como la apoptosis tienen un papel importante en la fisiopatología de las ECV, como la aterosclerosis, la IC y la HTA. Estos procesos inflamatorios y apoptóticos pueden inducir cambios en la función cardíaca, en la resistencia vascular periférica y en los mecanismos de control renales de los electrolitos y el volumen plasmáticos. Es más, se ha demostrado que ciertas concentraciones plasmáticas de moléculas inflamatorias y determinadas citocinas son predictoras de futuros eventos CV (Valgimigli 2005). Son diversos los trabajos que indican que los mecanismos inmunológicos e inflamatorios también son fundamentales en el desarrollo y la progresión del daño orgánico en el paciente hipertenso (Navarro-González 2008). Actualmente hay suficiente evidencia de que hay más marcadores de inflamación y apoptosis en los pacientes hipertensos, y se ha encontrado correlación de estos parámetros con diferentes lesiones de órgano diana (LOD), lo que indica que estas moléculas pueden participar en el desarrollo de la lesión hipertensiva (Morillas 2012).

Sabemos que la HTA puede promover la activación inflamatoria de células endoteliales, así como el reclutamiento y la activación de células inflamatorias caracterizados por el aumento en la expresión de parámetros inflamatorios, como proteína C reactiva y citocinas inflamatorias. El estrés mecánico y los efectos proinflamatorios de los factores humorales, con un papel fundamental de la angiotensina II, pueden verse involucrados en el desarrollo de esta respuesta

inflamatoria. La amplificación de esta respuesta en los órganos diana puede explicar el aumento de los parámetros inflamatorios observado en los pacientes hipertensos con LOD. Estas moléculas inflamatorias pueden promover efectos perjudiciales en vasos y órganos diana y contribuir de esta manera a las alteraciones funcionales y estructurales. Además la muerte celular por apoptosis inducida por citocinas activadas por el estrés mecánico tiene un papel importante en la patogenia de varias ECV, entre ellas la HTA esencial (Morillas 2012).

La aterosclerosis es la lesión anatomopatológica fundamental subyacente a las ECV. Es una alteración sistémica y progresiva que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con distinto grado de progresión. Sus localizaciones más habituales son las arterias que irrigan el cerebro, el corazón, el riñón, la retina y las extremidades inferiores (imagen 2). La presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vascular.

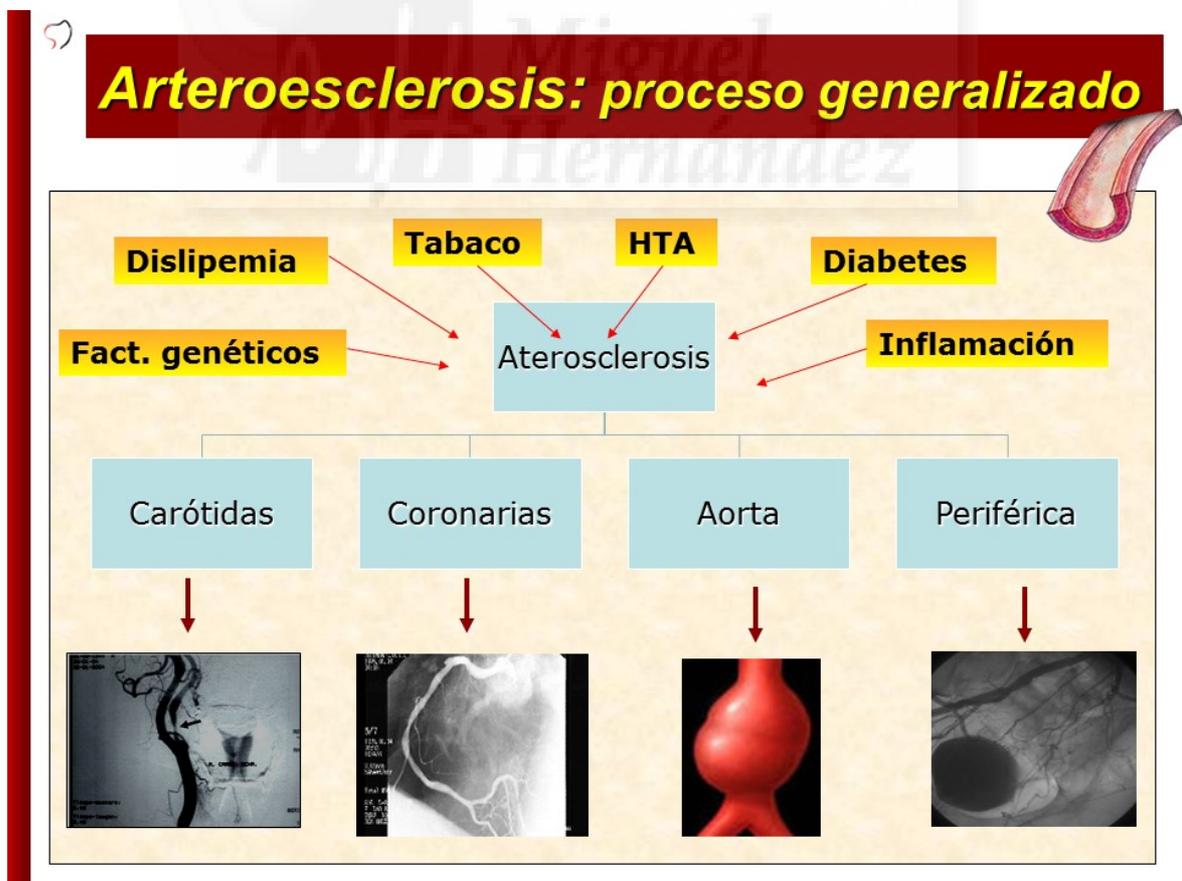


Imagen 2: Historia natural de la aterosclerosis.

La historia natural de la aterosclerosis se inicia con una primera fase asintomática, de largo tiempo de duración, seguida por una fase clínica, en ocasiones súbita y mortal, consecuencia de la estenosis vascular o de la trombosis aguda sobre la placa de ateroma. Por consiguiente, la base de su abordaje es la prevención, o al menos el control de su progresión, antes de que aparezcan las graves complicaciones CV. Las lesiones orgánicas subclínicas o preclínicas (también denominadas lesiones de órgano diana) son una etapa intermedia del desarrollo continuo de la vasculopatía en su camino hacia la ECV (imagen 2) (Lahoz 2007, García García 2013).

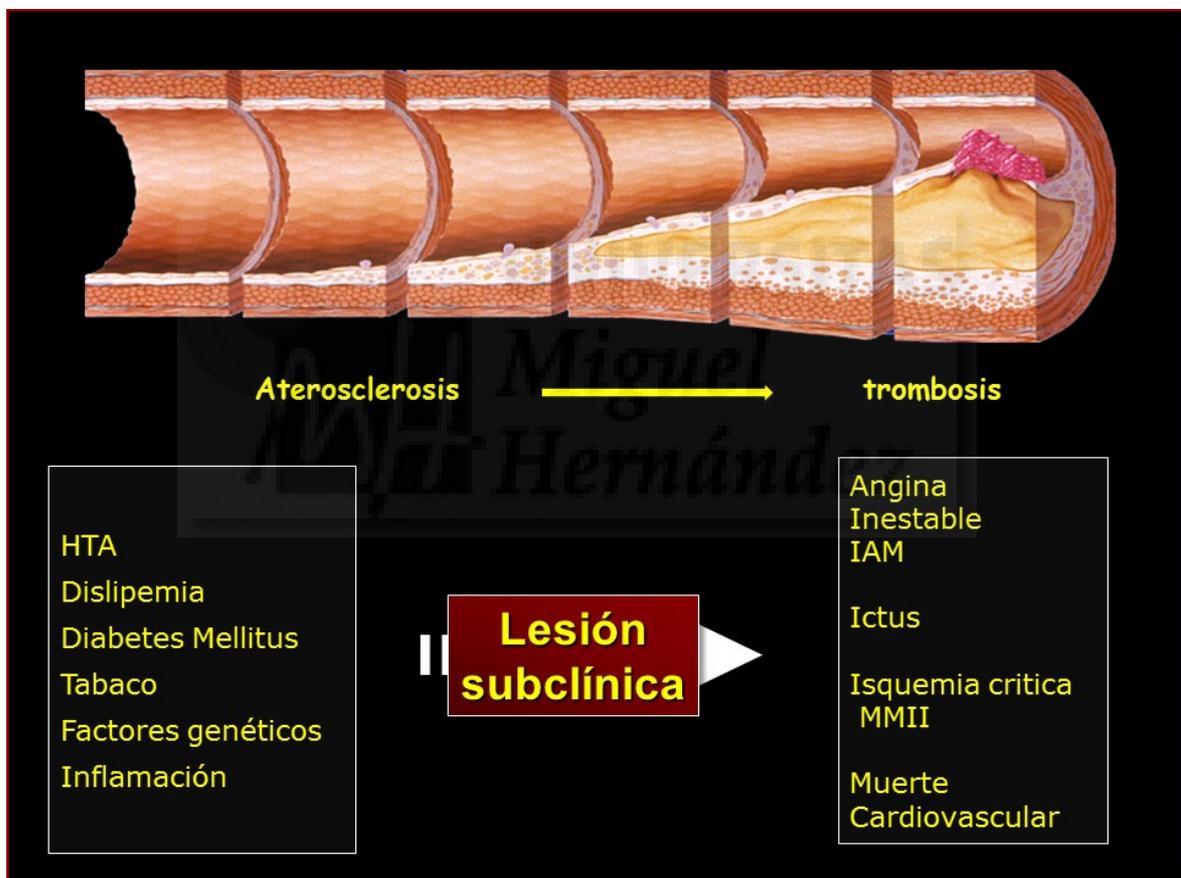


Imagen 3: Lesiones orgánicas subclínicas.

Dada la importancia del daño orgánico asintomático como fase intermedia del proceso continuo de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo CV total, cuando se considere necesario, se debe buscar con especial atención los signos de afección orgánica mediante las técnicas más adecuadas (tabla 5). Hay que destacar que actualmente se dispone de un cuerpo de evidencia sobre el

papel crucial del daño orgánico asintomático en la determinación del RCV de sujetos con y sin PA alta. La observación de que cualquiera de los cuatro marcadores de daño orgánico (microalbuminuria, aumento de la velocidad de la onda de pulso (PWV), HVI y placas carotídeas) puede predecir la mortalidad CV independientemente de la estratificación de riesgo del SCORE es un argumento relevante a favor de la evaluación del daño orgánico en la práctica clínica diaria, aunque sería deseable disponer de más datos de grandes estudios en diferentes poblaciones. Es importante señalar también que el riesgo aumenta según aumenta el número de órganos afectados (Cordero 2011, Mancía 2013).

Tabla 5: Valor predictivo, disponibilidad y coste-eficacia de algunos marcadores de daño orgánico (Mancía 2013).

Marcador	Valor CV predictivo	Disponibilidad	Reproducibilidad	Coste-eficacia
Electrocardiograma	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografía + doppler	++++	+++	+++	+++
Filtrado glomerular estimado	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Grosor íntima-media / placas carotídeas	+++	+++	+++	+++
Rigidez arterial / velocidad onda de pulso	+++	++	+++	+++
Índice tobillo-brazo	+++	+++	+++	+++
Fondoscopia	+++	++++	++	+++
Lagunas cerebrales / lesión sustancia blanca	++	+	+++	+
Resonancia magnética cardíaca	++	+	+++	++

CV: cardiovascular.

1.3.1. A NIVEL CEREBRAL.

Sin considerar la edad, la HTA es el FR más importante relacionado con la patología vascular cerebral. El mayor logro del tratamiento antihipertensivo ha sido reducir en más del 40 % el riesgo de complicaciones cerebrovasculares atribuibles a la HTA. Aun así, éstas siguen representando una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hipertensos. En efecto, en la revisión efectuada por Kjeldsen, que incluía 59.550 individuos procedentes de los principales ensayos clínicos sobre morbimortalidad en HTA publicados entre 1991-2000, se observó que del total de eventos CV acontecidos el 57% correspondía a un AVC y el 43% a patología coronaria (Kjeldsen 2001).

La importancia de la HTA radica en su potencialidad para provocar daño vascular, tal y como quedó científicamente comprobado en varios estudios epidemiológicos observacionales, fundamentalmente el estudio de Framingham y el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), incluidos ambos en el metaanálisis de 9 estudios (418.343 individuos) realizado en 1990 por MacMahon (MacMahon 1990). En él se valoraba la asociación entre las cifras de PA, particularmente la PAD y la incidencia de AVC y enfermedad coronaria, que mostraba una relación positiva con ambas patologías. Sin embargo, aunque todos los estudios han encontrado una relación estrecha del AVC con la PAD, en algunos de ellos se ha podido comprobar que la PAS se asocia más intensamente. En efecto, los resultados del estudio MRFIT sugieren que es la elevación de la PAS el principal predictor de daño cerebrovascular (gráfico 6) (Sierra 2003).

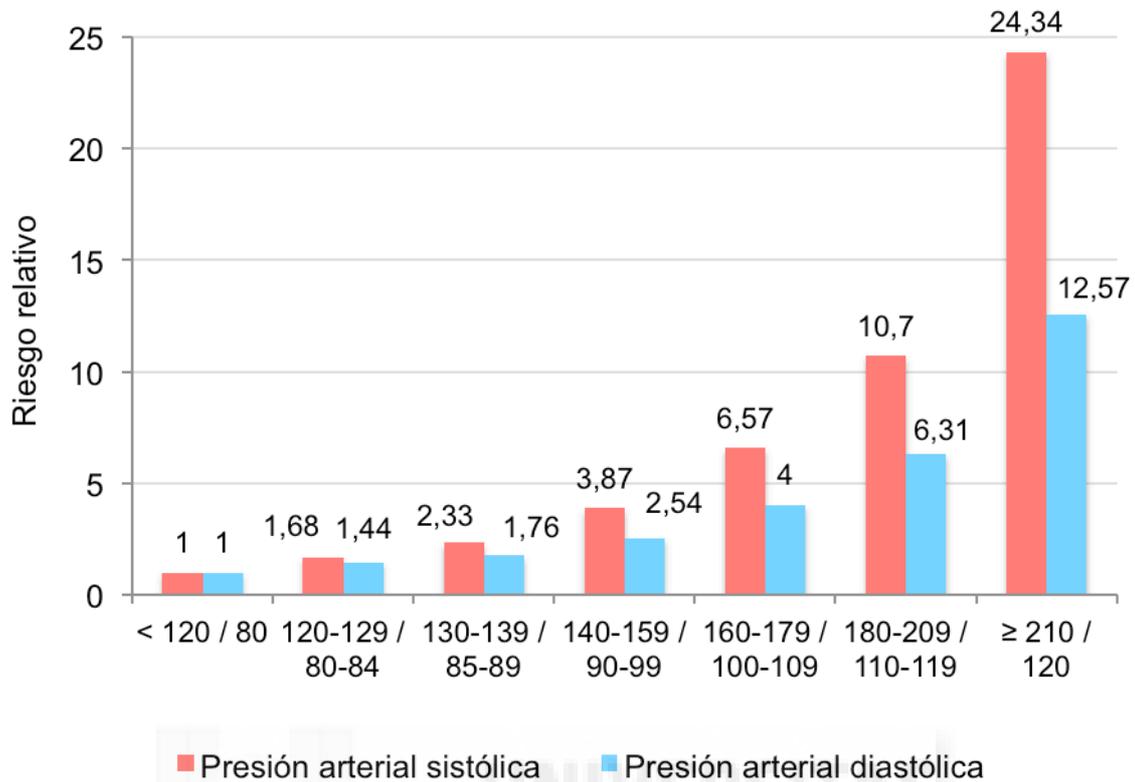


Gráfico 6: Riesgo relativo de mortalidad por accidente vascular cerebral en relación con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica.

Las lesiones cerebrovasculares silentes (infartos lacunares, lesiones de sustancia blanca o leucoaraiosis) también están asociadas a la presencia de varios factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, diabetes mellitus (DM), resistencia a la insulina), aunque la HTA es, sin duda, el más importante. La importancia de la presencia de dichas lesiones cerebrovasculares silentes radica en el aumento del riesgo de desarrollar un AVC y un deterioro de la función cognitiva (Sierra 2003).

A nivel cerebral, la HTA causa aterosclerosis, remodelado de los vasos sanguíneos, disminución de la reserva cerebral, microaneurismas, infartos lacunares silentes, leucoaraiosis y trastornos cognitivos, y todas estas alteraciones conducen a trombosis cerebral, hemorragias, embolias cerebrales y demencia, que se asocia claramente con la HTA y la encefalopatía hipertensiva (Prat Martorell 2006).

La fisiopatología de la lesión cerebral en la HTA señala que los microaneurismas causarían ACV hemorrágico, pero que la arterioesclerosis, remodelado, leucoaraiosis e infarto lacunar causarían infartos de tipo isquémico. Todas estas lesiones son propias de la HTA grave. En cambio, la HTA leve a moderada suele manifestarse sólo por un deterioro cognitivo precoz, que terminará en demencia. La prevención primaria se debe realizar mientras están presentes estas alteraciones, porque cuando sobreviene el infarto es casi imposible volver a la normalidad y sólo queda por hacer la prevención secundaria, que es sólo paliativa (Prat Martorell 2006).

La HTA, además de su conocida relación con la incidencia del ictus, se asocia también con el riesgo de daño cerebral asintomático detectado por resonancia magnética cerebral, especialmente en ancianos. Los tipos más comunes de lesión cerebral son las hiperintensidades de sustancia blanca, que se encuentran en la gran mayoría de los ancianos con HTA, aunque de gravedad variable, y los infartos silentes, que en su mayoría son pequeños y profundos (infartos lacunares) y cuya frecuencia varía del 10 al 30%. Otro tipo de lesión que se ha identificado más recientemente son los microsangrados, que se observan en el 5% de los individuos. Las hiperintensidades de la sustancia blanca y los infartos silentes se asocian a mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia. En pacientes hipertensos sin ECV manifiesta, la resonancia magnética mostró que las lesiones cerebrovasculares silentes son más prevalentes (44%) que el daño orgánico cardíaco (21%) y renal (26%) subclínico y ocurren frecuentemente en ausencia de otros signos de daño orgánico (Mancia 2013).

La disponibilidad y el coste de esta técnica no permiten el uso generalizado de la resonancia magnética para la evaluación de los ancianos hipertensos, pero es preciso investigar la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca e infartos silentes en todos los pacientes hipertensos con alteraciones neurológicas y, en particular, con pérdida de memoria. Debido a que los trastornos cognitivos en el anciano se relacionan, al menos en parte, con la HTA, se debe usar pruebas adecuadas de evaluación cognitiva para la valoración clínica del paciente anciano hipertenso (Mancia 2013).

Dado que la HTA es el FRCV más importante para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral (AVC isquémico y hemorrágico, infarto lacunar, lesiones de sustancia blanca, deterioro cognitivo y demencia vascular), lo más importante siempre será el control adecuado de la PA más que la realización de alguna exploración complementaria sofisticada. Una evaluación adecuada del paciente hipertenso debería incluir una detallada historia clínica y una exploración física completa, sin olvidarse de la valoración neurológica. Asimismo sería recomendable la realización de pruebas neuropsicológicas de fácil manejo en la consulta diaria, como el Mini Mental, en todos aquellos pacientes hipertensos con una edad superior a 50 años, y se deberían realizar de una manera seriada. La presencia de una alteración en alguna de las exploraciones anteriores obligaría a la realización de una prueba de neuroimagen, siendo la RM cerebral la exploración complementaria de elección (imagen 5 y 6). Se utilizará preferiblemente la TC craneal en los episodios agudos de enfermedad vascular cerebral (AVC isquémico, hemorrágico o lacunar) (Sierra 2003).

En aquellos pacientes hipertensos que ya han padecido un AVC y que precisan de dos o tres fármacos para el control de la PA sería aconsejable la realización de un doppler transcraneal a pesar de su poca disponibilidad para valorar la reserva hemodinámica cerebral y evitar el riesgo de las hipotensiones que un tratamiento antihipertensivo excesivo puede ocasionar (Sierra 2003).

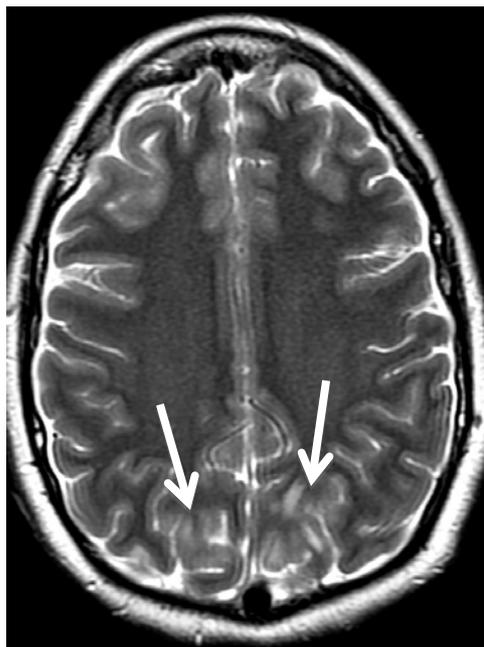


Imagen 4: Encefalopatía aguda hipertensiva. Resonancia magnética T2 axial.
(Alteración de señal occipital bilateral que afecta a la cortical y a la sustancia
blanca subcortical [flechas blancas]).

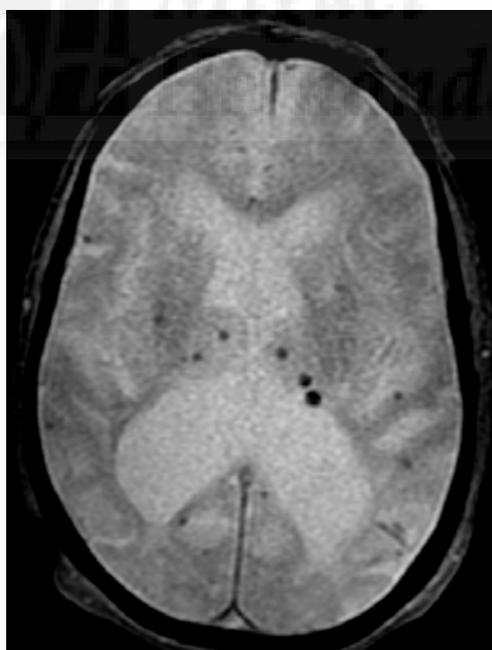


Imagen 5: Encefalopatía crónica hipertensiva. Resonancia magnética T2 axial.
(Se ven múltiples focos hipointensos corticales y en los núcleos de la base
indicativos de microhemorragias).

1.3.2. A NIVEL CARDÍACO.

La hipertrofia miocárdica ha sido clásicamente considerada como una respuesta adaptativa a largo plazo del músculo cardíaco ante condiciones de carga aumentada. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) significa cambios anatómicos (macro y micro), que intentan equilibrar el esfuerzo que significa la sobrecarga mecánica (presión o volumen) y disminuir el gran gasto de energía, que significa el incremento de la contractilidad. Por ley de Laplace (imagen 5), a mayor sobrecarga habrá un mayor espesor ventricular, por aumento del número de miofibrillas con un mismo número de miocitos. La contractilidad se normaliza y con el tiempo algunas de estas miofibrillas pierden anclaje y se alteran procesos enzimáticos de regulación, lo que condiciona a la larga una disminución de la contractilidad. La sobrecarga de volumen al afectar todo el ciclo cardíaco puede ser mejor tolerada que la de presión, que sólo afecta una parte del ciclo. La circulación dentro de la pared se ve limitada, lo que complica el aporte energético y finalmente el corazón se dilata y sobreviene la IC (Águila-Marín 2013).

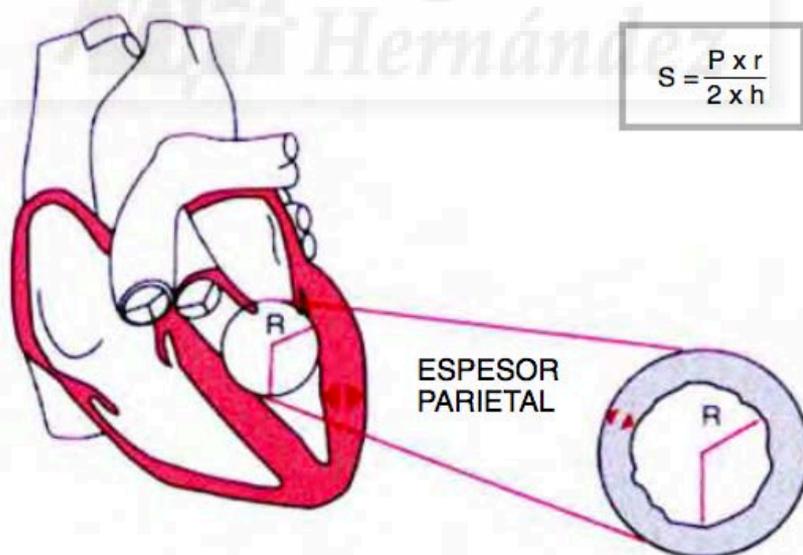


Imagen 6: Ley de Laplace.

Existe una gran cantidad de estímulos que determinan el desarrollo de hipertrofia, cada uno de los cuales, activa señales moleculares, las cuales no sólo median el aumento de la masa miocárdica, sino que también son responsables de

la activación de mecanismos deletéreos para el corazón, como por ejemplo la apoptosis, el estrés oxidativo y el deterioro de la función contráctil de los miocitos, con el consiguiente desarrollo de disfunción ventricular izquierda e IC (Tufare 2010).

Es típico de la HTA establecida una RP elevada con gasto cardíaco normal. En un estadio posterior se desarrollaría una HVI compensadora, producida tanto por la estimulación simpática mantenida como por respuesta al aumento de la postcarga. La HVI incrementa el desarrollo de enfermedad coronaria con isquemia, fallo congestivo, arritmias y muerte súbita. La HVI es pues un predictor “per se” de complicaciones CV. Puede ser concéntrica o excéntrica (imagen 6), y estaría más directamente relacionada con el consumo de sodio, aumento de la viscosidad sanguínea y elevación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Los niveles elevados de aldosterona están asociados con fibrosis miocárdica (Guija Villa 2006).



Imagen 7: Patrones de hipertrofia ventricular izquierda (Luaces 2012).

La fibrosis miocárdica puede contribuir a la aparición de complicaciones cardíacas (gráfico 5) que afectan adversamente al pronóstico CV de los pacientes con cardiopatía hipertensiva (López Salazar 2006):

1. Disfunción ventricular.

El contenido de colágeno del miocardio le confiere una resistencia al estiramiento (rigidez) durante la diástole. Asimismo, la elastancia del miocardio durante la contracción depende inversamente del contenido de colágeno. Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado que la fibrosis incrementa la rigidez y reduce la elastancia del tejido miocárdico. En concreto, se admite que un incremento del doble o del triple en la fracción de volumen de colágeno influye de manera adversa en la rigidez diastólica (favoreciendo la disfunción diastólica), mientras que un aumento de 4 veces o más de la fracción de volumen de colágeno se asocia con un aumento adicional de la rigidez diastólica y una disminución de la elastancia sistólica (favoreciendo la disfunción sistólica).

2. Disminución de la reserva coronaria.

En la cardiopatía hipertensiva se han descrito alteraciones funcionales y estructurales de la microcirculación coronaria que pueden estar relacionadas con la disminución de la reserva coronaria, incluidas la disfunción endotelial, el engrosamiento de la capa media con reducción de la luz y la acumulación de fibras de colágeno en la región periarteriolar.

3. Arritmias ventriculares.

Las arritmias se asocian con una mayor mortalidad en estos pacientes, incluida la muerte súbita. McLenachan y Dargie (McLenachan 1990) analizaron las posibles correlaciones de las arritmias ventriculares en pacientes con CH y encontraron que los pacientes con arritmias tenían valores superiores de masa ventricular izquierda y fracción de volumen de colágeno que los pacientes sin arritmias. La fracción de eyección y el número de vasos coronarios con estenosis significativa (> 50%) eran

similares en los 2 grupos de pacientes. Por tanto, la alta incidencia de arritmias en pacientes con CH no puede atribuirse exclusivamente a la coexistencia de enfermedad arterial coronaria, o a la disfunción ventricular, y puede estar relacionada con la fibrosis y con los cambios fenotípicos adaptativos de los cardiomiocitos asociados con la HVI (gráfico 7).

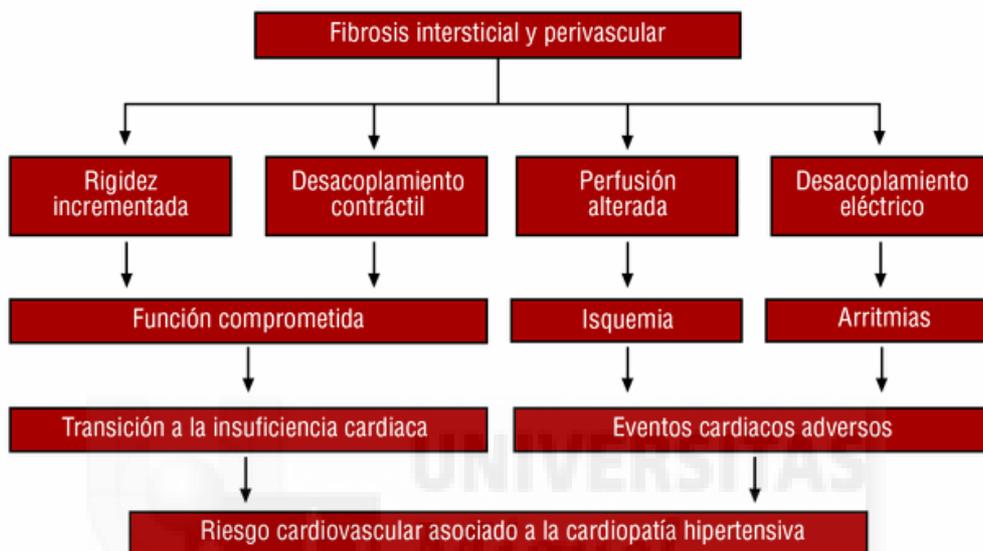


Gráfico 7: Mecanismos por los que la fibrosis miocárdica contribuye a las complicaciones de la cardiopatía hipertensiva (López Salazar 2006).

La HVI es la lesión de órgano diana más frecuente en los pacientes con HTA. Su aparición origina un aumento del RCV de cinco a diez veces (Da Costa 2008). La HVI es un FR de ECV, de enfermedad coronaria, de IC y de muerte (Verdecchia 1998). Regresa con un control adecuado de la PA con fármacos antihipertensivos disminuyendo a la vez el riesgo CV (Devereux 2004, García García 2013).

Para evaluar la LOD a nivel cardíaco resulta básico la realización de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, que analizaremos más adelante, para detectar hipertrofia ventricular (predictor independiente de complicaciones CV), patrones de sobrecarga ventricular (mayor riesgo), isquemia, anomalías de la conducción, dilatación y arritmia auricular derecha, incluida la fibrilación auricular (FA).

La ecocardiografía es más sensible que el ECG para el diagnóstico de la HVI y es muy útil para mejorar la estimación del RCV y renal. Por ello, puede ayudar a una estratificación más precisa del riesgo total y determinar el tratamiento más adecuado (imagen 7).



Imagen 8: Hipertrofia ventricular izquierda en ecocardiograma.

La HTA se asocia a alteraciones de la relajación y el llenado del VI, definidos en términos generales como disfunción diastólica. La disfunción diastólica inducida por la HTA se asocia a la geometría concéntrica y per se puede inducir síntomas o signos de IC, incluso cuando la fracción de eyección (FE) sigue siendo normal (IC con FE preservada). El patrón Doppler de flujo transmitral de entrada permite cuantificar las alteraciones de llenado y predecir la ulterior IC y la mortalidad por cualquier causa, pero no es suficiente para estratificar completamente el estado clínico de la HTA y su pronóstico. De acuerdo con recomendaciones ecocardiográficas recientes, esta técnica debe combinarse con el Doppler tisular pulsado del anillo mitral.

En la práctica clínica, debe considerarse la ecocardiografía para pacientes hipertensos en diferentes contextos y con diferentes propósitos: en pacientes hipertensos con riesgo CV total moderado, puede ayudar a afinar la evaluación del riesgo detectando HVI que no se detectó con ECG; en pacientes hipertensos con evidencia electrocardiográfica de HVI, puede determinar cuantitativamente el

grado de hipertrofia y definir su geometría y su riesgo; en pacientes hipertensos con síntomas cardiacos, puede ayudar a diagnosticar la enfermedad subyacente. Obviamente la ecocardiografía, incluidos el estudio de la aorta ascendente y el cribado vascular, tiene un valor diagnóstico importante para la mayoría de los pacientes hipertensos en la evaluación inicial. Sin embargo, su uso generalizado o más restrictivo es una cuestión de disponibilidad y coste.

Debe considerarse la imagen cardiaca por resonancia magnética para la valoración del tamaño y la MVI cuando la ecocardiografía no sea técnicamente factible o cuando la imagen por realce tardío tenga consecuencias terapéuticas.

Una prueba de esfuerzo que demuestre una capacidad aeróbica normal sin cambios significativos en el ECG tiene un valor predictivo negativo aceptable en pacientes sin síntomas claros de enfermedad coronaria obstructiva. Cuando el ECG de esfuerzo es positivo, ambiguo o no interpretable, es imprescindible realizar una prueba de imagen de isquemia inducible, como la resonancia magnética cardiaca de estrés, tomogammagrafía de perfusión o ecocardiografía de estrés para identificar de forma fiable la presencia de isquemia miocárdica (Mancia 2013).

1.3.3. A NIVEL RENAL.

En el riñón sano existe un proceso de autorregulación que mantiene constante el flujo de sangre y la presión capilar intraglomerular, a pesar de fluctuaciones en la PA media entre 80 y 160 mmHg. Este mecanismo de autorregulación del flujo y la presión hidrostática glomerular constituye un elemento importante en la protección glomerular. La respuesta autorreguladora de la circulación glomerular requiere la integridad de dos mecanismos: el reflejo miogénico y el feedback túbulo-glomerular (Santamaría-Olmo 2013).

El reflejo miogénico hace referencia a la capacidad de la arteriola aferente de cambiar su calibre en relación con cambios en la presión intraluminal. Este reflejo está relacionado con la despolarización de la membrana y el incremento del flujo de calcio intracelular a través de canales de calcio tipo L en respuesta a la elevación de la presión transmural. La contracción de esta arteriola en respuesta a un incremento de la presión sistémica proporciona la respuesta más inmediata para proteger al glomérulo evitando el incremento de la presión intraglomerular. El feedback túbulo-glomerular es el segundo componente de la autorregulación renal que refuerza el reflejo miogénico respondiendo a cambios en la carga de cloruro sódico a nivel del túbulo distal. El incremento en la presión intraglomerular y en el filtrado glomerular estimado (FGe) lleva asociado un incremento en la carga tubular de cloruro sódico, que es detectado en túbulo distal por las células de la mácula densa. Cuando aumenta la carga tubular de cloruro sódico, se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente, que como resultado reduce la presión intraglomerular y la tasa de FGe. En definitiva, cambios en el tono de la arteriola aferente influidos tanto por el reflejo miogénico como por el feedback túbulo-glomerular tienen un papel relevante en proteger al glomérulo de los cambios de PA sistémica, impidiendo el desarrollo de hipertensión intraglomerular. La disfunción de estos mecanismos conduce a un deterioro de la autorregulación, de manera que incrementos de la presión sistémica estarán asociados con aumentos de la presión intraglomerular, predisponiendo al desarrollo de lesión renal (imagen 8) [Santamaría-Olmo 2013].

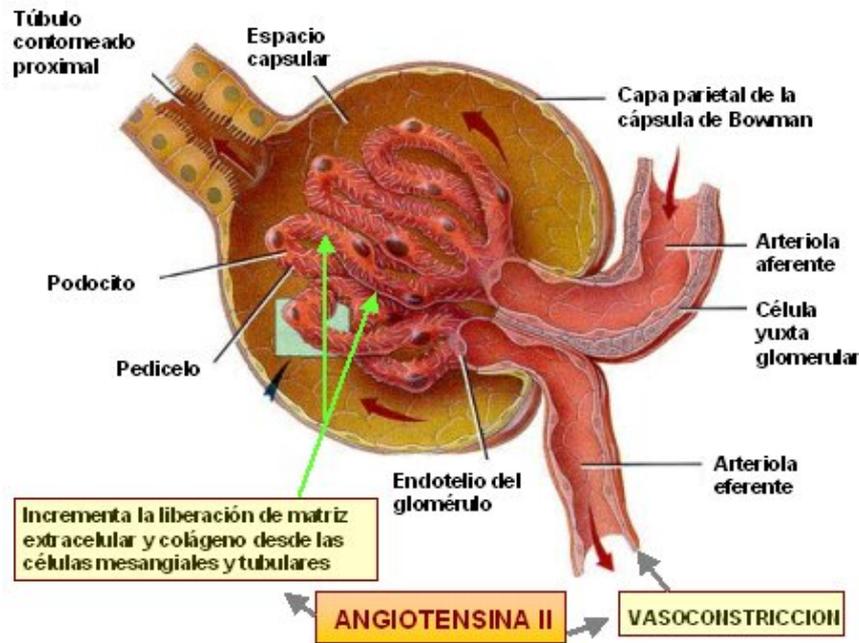


Imagen 9: Fisiopatología del proceso hipertensivo.

Los mecanismos de autorregulación están alterados en diversos trastornos como la HTA, la DM y la ERC. En el riñón dañado, la disfunción de los mecanismos de autorregulación a nivel de la arteriola aferente da lugar a que el incremento de la PA sistémica se transmita al interior del glomérulo. La hipertensión en el capilar glomerular está asociada con el desarrollo de esclerosis glomerular y deterioro progresivo de la función renal (Santamaría-Olmo 2013).

Por otra parte, la proteinuria, marcador de daño renal asociado con la HTA, es por sí mismo un factor de progresión de la ERC. El acúmulo de proteínas filtradas en las células tubulares activa rutas proinflamatorias, profibróticas y citotóxicas que contribuyen a la lesión túbulo-intersticial y fenómenos de cicatrización renal. Así, la HTA favorece la progresión de la ERC mediante el empeoramiento de la función renal y el aumento de la proteinuria. La proteinuria a su vez favorece el daño renal .

La enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes hipertensos es un factor importante para la predicción de futuros episodios CV y de muerte. Los estudios que se basan en la detección de microalbuminuria estiman dicha prevalencia entre un 5% y un 40%; cuando se utiliza el aumento de la creatinina

sérica, entre un 2.5% y un 12% y calculando la tasa de FGe entre un 12% y el 25% (Segura de la Morena^{1,2} 2004).

Actualmente las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (Mancia 2013) recomiendan realizar una valoración adecuada de la lesión renal en el paciente hipertenso, analizando no sólo el valor de la creatinina sérica, que puede llevar a una infravaloración de la prevalencia de ERC especialmente en ancianos, sino también de la microalbuminuria y la tasa de TFGe con escalas. La presencia de lesión orgánica renal evaluada tanto con la microalbuminuria como la tasa de FGe permite una estimación más aproximada del riesgo de episodios CV futuros.

El deterioro silente de la enfermedad renal, valorado con el aumento de creatinina, el descenso de la tasa de FGe o el aumento de la excreción de proteínas en orina aumentan también el riesgo de sufrir ECV. Más aún, la excreción urinaria de albúmina se relaciona de forma independiente con el riesgo de desarrollar ECV y con la mortalidad en pacientes con HTA, tengan o no DM (García García 2013).

Se ha relacionado la elevación de la creatinina sérica con el incremento del RCV en hipertensos (Segura de la Morena¹ 2004) y un análisis del Hypertension Optimal Treatment study (HOT) demostró un incremento en el RCV en hipertensos a partir de 1,3 mg/dl. El estudio HOT (Ruilope 2001) demostró un riesgo relativo ajustado de 2,05 para eventos CV mayores y de 3,24 para mortalidad de origen CV con valores de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl (Reis 2002).

A pesar de que la creatinina sérica está influenciada por la edad, el sexo, la raza y la masa muscular (Ceriotti 2008) y de que su concentración comienza a elevarse cuando se ha perdido la mitad de la función renal (Giavarina 2010), la capacidad predictiva de la creatinina sérica ha quedado establecida en varios estudios de intervención como son el Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) (De Leeuw 2004), el Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) (De Leeuw 2002), el Systolic Hypertension in China (SYST-CHINA)

(Wang 2001) y el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (Pahor 1998).

La TFGe es el mejor índice para valorar la función renal en pacientes hipertensos, pero no es fácil de medir en la práctica clínica. Una disminución de la TFGe se precede de alteraciones en la estructura de daño renal (Levey 2010). Por ello, para estimar el FGe se han desarrollado varias ecuaciones. Las más utilizadas son, la de Cockcroft y Gault (Cockcroft 1976) que sobreestima el FGe en los valores bajos y presenta gran dispersión de los datos y, la del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [Levey 2006] que es más precisa para estimar el FGe, tanto en su versión clásica (MDRD) como en la versión de MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease - Isotopic Dilution Mass Spectrometry), en función del método analítico utilizado en la determinación de creatinina. Sin embargo, la ecuación de MDRD presenta una serie de limitaciones, derivadas de que el estudio fue desarrollado en personas con ERC, como son la imprecisión y la subestimación sistemática sobre todo para valores de FGe mayores de 90 mL/min/1,73 m² (Stevens 2007).

Actualmente, el grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación para estimar el FGe, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina (Stevens 2011). Los resultados de esta ecuación, según los autores, son más exactos y precisos que los de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS en especial para valores de FG mayores de 60 mL/min/1,73 m² en un grupo de 3.896 individuos (Levey 2009). Esta es la ecuación recomendada actualmente por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y otras nueve sociedades científicas en el documento de consenso para la detección y manejo de la ERC (Martínez-Castelao 2014).

Los principales cambios introducidos para la formulación de la CKD-EPI son el valor de la creatinina, que permite una mejor identificación de las diferencias en la relación entre el valor de creatinina sérica y la tasa de FGe y la utilización de la regresión lineal de la edad en lugar de la logarítmica (Levey

2009).

Tabla 6: Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular.

TFG	(Creatinina urinaria / 60 minutos) / creatinina plasmática
Fórmula de Cockcroft-Gault	$[(140 - \text{edad})] \times \text{peso (kgs)} / [72 \times \text{creatinina plasmática (mg/l)}]$ X (0,85 si es mujer)
MDRD	$186 \times (\text{creatinina plasmática})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (1,212 \text{ si raza negra}) \times (0,742 \text{ si es mujer})$
MDRD-IDMS	$175 \times (\text{creatinina plasmática})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (1,212 \text{ si raza negra}) \times (0,742 \text{ si es mujer})$
CKD-EPI	<p>* Raza negra:</p> <p>- Sexo femenino y creatininemia ≤ 0.7 mg/ml: $\text{IFG} = 166 \times (\text{creatinina} / 0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$ y creatininemia > 0.7 mg/ml; $\text{IFG} = 166 \times (\text{creatinina} / 0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p> <p>- Masculino y creatininemia ≤ 0.9 mg/ml: $\text{IFG} = 163 \times (\text{creatinina} / 0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$ y creatininemia > 0.9 mg/ml; $\text{IFG} = 163 \times (\text{creatinina} / 0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p> <p>* Raza blanca:</p> <p>- Sexo femenino y creatininemia ≤ 0.7 mg/ml: $\text{IFG} = 144 \times (\text{creatinina} / 0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$ y creatininemia > 0.7 IFG = $144 \times (\text{creatinina} / 0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p> <p>- Masculino y creatininemia ≤ 0.9 mg/ml: $\text{IFG} = 141 \times (\text{creatinina} / 0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$ y creatininemia > 0.9 IFG = $141 \times (\text{creatinina} / 0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p>

TFG: tasa filtrado glomerular, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, MDRD-IDMS: Modification of Diet in Renal Disease - Isotopic Dilution Mass Spectrometry, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

En cuanto a la pérdida urinaria de albúmina, ésta se categoriza en 3 estadios en función de la cantidad excretada: normoalbuminuria se define como la pérdida de albúmina de 0-30 mg/24 horas, microalbuminuria si es de 30-300 mg/24 horas y macroalbuminuria o proteinuria si es mayor o igual a 300 mg/24 horas. La lesión subclínica de órgano diana renal en la Guía Europea de hipertensión se considera cuando el cociente albúmina/creatinina (CAC) es mayor o igual a 22 mg/g en varones y a 31 mg/g en mujeres o cuando la determinación de la microalbuminuria presenta valores de 30 a 300 mg/24 horas (Mancia 2013). La Asociación Americana de la Diabetes (American Diabetes Association 2016) define la microalbuminuria como el cociente albúmina/creatinina entre 30 y 300 µg/mg tanto en hombres como en mujeres.

La microalbuminuria es un FR independiente de ECV y mortalidad por cualquier causa en hombres y mujeres diabéticos o no. También está asociado a la aparición de nefropatía en diabéticos mientras que la proteinuria manifiesta indica una lesión establecida del parénquima renal (Mancia 2013). Otros estudios han demostrado que los niveles elevados de albuminuria se asocian con la DM, hipertensión y tabaquismo (Hillege 2001). Por todo ello, el cociente albúmina/creatinina es una herramienta importante en el screening para identificar pacientes con riesgo CV elevado así como la progresión de la enfermedad renal (Mattix 2002).

El aumento de riesgo CV que supone la lesión renal, se demuestra también en el aumento del valor del cociente albúmina/creatinina que aparece en los pacientes con patrón circadiano de la PA *riser* y su disminución en aquellos cuyo patrón es *extreme dipper* (Mancia 2013).

En conclusión, el hallazgo de una función renal afectada en un paciente hipertenso, expresada como cualquiera de las alteraciones mencionadas, es un potente y frecuente FR que predice aparición de complicaciones CV y muerte. Por lo tanto, con todos los pacientes hipertenso, se recomienda estimar la TFGe y realizar inmediatamente una prueba de microalbuminuria en una muestra de orina (García García 2013).

1.3.4. A NIVEL OCULAR.

La retinopatía hipertensiva es la principal manifestación ocular de la HTA, pero no la única. El compromiso conjuntival, la coroidopatía hipertensiva y la neuropatía hipertensiva son otras manifestaciones oculares de la HTA.

En la HTA se afecta precozmente la retina y se observan alteraciones en el fondo del ojo denominadas clásicamente retinopatía hipertensiva. Aunque parece haber una asociación clara entre las alteraciones retinianas y el aumento de las cifras de presión medias, parece que existen otros factores asociados con la retinopatía como aterosclerosis, edad avanzada, enfermedades de la arteria carótida etc. La prevalencia de retinopatía en pacientes hipertensos, una vez excluidas otras causas como DM, varía entre 8-11% según autores (González Caamaño 2014).

Aunque el conjunto de cambios en el fondo de ojo se le ha venido denominando retinopatía hipertensiva, se ha demostrado que estos cambios se deben a tres tipos de manifestaciones independientes.

- 1) Retinopatía hipertensiva.
- 2) Coroidopatía hipertensiva.
- 3) Neuropatía óptica hipertensiva.

Estos tres cuadros se debe a que los vasos retinianos coroideos y de la cabeza del nervio óptico, por sus diferencias anatómicas y fisiológicas, responden de distinta forma a las elevaciones de la PA.

Hay varios aspectos condicionantes en la retinopatía hipertensiva:

- 1) La gravedad de la HTA, que se refleja en el grado de retinopatía y en los cambios vasculares que origina.
- 2) La duración, que también se refleja en el grado de retinopatía y en los cambios vasculares escleróticos, aunque no parece influir en la prevalencia de los mismos.
- 3) La rapidez de la instauración de la HTA.
- 4) El estado previo del árbol vascular (González Caamaño 2014).

En la HTA hay una pérdida de la autorregulación, con dilatación de las arteriolas precapilares. Se produce la separación de las uniones de las células endoteliales y por tanto una alteración focal de la barrera hematorretiniana, lo que genera un incremento de la permeabilidad a las macromoléculas plasmáticas y trasudados periarteriolas focales, que es la lesión más precoz.

Los infiltrados algodonosos, o mejor llamados manchas isquémicas retinianas profundas, se deben a isquemia focal aguda de la retina profunda por oclusión de las arteriolas terminales. Parece que a este nivel pueden actuar también las sustancias vasopresoras aumentadas en la HTA y presentes en la retina por la disfunción de la barrera hematorretiniana.

Las hemorragias retinianas se producen por distintos mecanismos:

- 1) Por necrosis de las paredes de arteriolas precapilares y capilares.
- 2) El edema del disco óptico y el edema retiniano en la distribución de los capilares radiales peripapilares puede interferir con el retorno venoso y producir hemorragias.
- 3) También pueden producirse por el aumento de la presión capilar.

El daño endotelial conduce a la salida y depósito de proteínas plasmáticas en la retina profunda que se observan como exudados duros o depósitos lipídicos.

Los exudados blandos están formados por infarto isquémico de las fibras nerviosas, generalmente cerca de la cabeza del nervio óptico, con borrado de la fóvea. Se piensa que están causados por bloqueo del transporte exoplásmico (imagen 9).

El edema retiniano y macular pueden ser manifestación de la corioidopatía hipertensiva el cual se representa por rotura de la barrera hematorretiniana a nivel del epitelio coroideo y del epitelio pigmentario y difusión del líquido subretiniano a la retina (González Caamaño 2014).

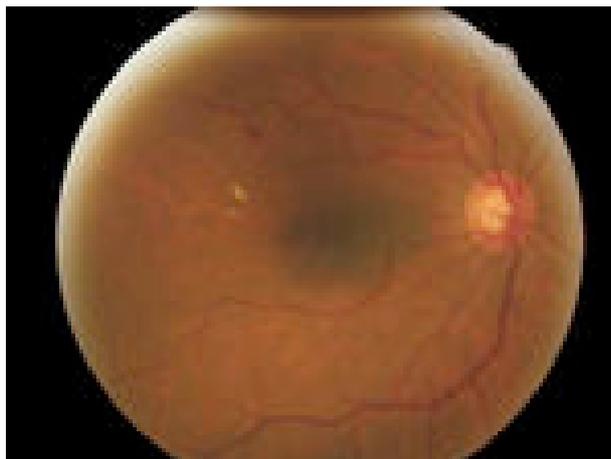


Imagen 10: Fondo de ojo con retinopatía hipertensiva grado III, con hemorragias y exudados (Rosado Rubio 2011).

En cuanto a la neuropatía hipertensiva el mecanismo no está claro. Parece que es una edematización secundaria a isquemia, seguida de pérdida de axones y gliosis. La relación entre calibre venular retiniano e ictus se analizó en una revisión sistemática y un metaanálisis de participantes individuales: mayor calibre de las vénulas retinianas fue predictor de ictus, mientras que el calibre de las arteriolas retinianas no se asoció con el ictus. El estrechamiento de las arteriolas y vénulas retinianas, al igual que la rarefacción capilar en otros lechos vasculares, puede ser una alteración estructural inicial de la HTA, pero aún no se ha establecido su valor para identificar a pacientes con riesgo de otros tipos de daño orgánico. El cociente entre arteriolas y vénulas retinianas fue un predictor de la incidencia de ictus y morbilidad CV, pero las críticas suscitadas porque los cambios concomitantes de los diámetros venulares pueden afectar al cálculo de este cociente y por la metodología empleada (fotografía digital, necesidad de un laboratorio central de interpretación) desaconsejan el uso generalizado de esta técnica en la práctica clínica (Mancia 2013).

1.3.5. A NIVEL VASCULAR.

La valoración del pulso arterial ha sido siempre una parte importante del examen clínico, y ya desde la antigüedad, se reconocía que los cambios en el carácter del pulso eran indicadores de enfermedad. Una PA elevada a lo largo del tiempo puede dar lugar a procesos de remodelado vascular por fenómenos de hipertrofia e hiperplasia generando cambios estructurales que pueden producir de manera intrínseca rigidez arterial (Estadella 2010).

La edad, los cambios ambientales, así como la asociación a FRCV clásicos y algunos factores genéticos como determinadas variantes polimórficas de la fibrilina-1, de los receptores tipo I de la angiotensina II y del receptor de la endotelina, serán responsables de cambios estructurales y funcionales de la pared arterial. Los mecanismos de degeneración y rotura de fibras elásticas con su reemplazamiento por colágeno, la hipertrofia de la íntima, la necrosis del músculo liso medial y fenómenos de fibrosis e inflamación, darán lugar a un proceso de adaptación mural a través del cual determinadas propiedades físicas como la distensibilidad, la compliancia y la capacitancia sufrirán un proceso regresivo que generará una disminución de la elasticidad arterial y por lo tanto, un aumento de su rigidez, influenciando en el curso de la enfermedad CV. Y es que, mientras que cuando las grandes arterias son relativamente elásticas la velocidad de propagación del flujo sanguíneo es más lenta y la onda reflejada vuelve a la aorta en diástole, por el contrario, cuando las arterias son más rígidas y la velocidad de propagación es más rápida, la onda reflejada llegará más pronto dentro del ciclo cardiaco encontrándose todavía con la sístole cardiaca de forma que se incrementará la PAS y por lo tanto, la presión contra la que bombea el VI, mientras que disminuirá la PAD, comprometiendo el flujo coronario que se da predominantemente en esta fase del ciclo cardiaco. Todo este proceso favorecerá pues el desarrollo de HVI e isquemia subendocárdica (Estadella 2010).

La presencia de lesión vascular eleva el riesgo total de bajo o moderado a niveles superiores (Mancia¹ 2007). La estructura vascular se puede evaluar mediante diversos parámetros como son el grosor íntima media carotídeo (GIM) y el índice tobillo brazo (ITB). La función vascular se puede evaluar mediante

diversos parámetros como son: la velocidad de onda de pulso, la presión de pulso, el índice de rigidez arterial ambulatorio y los índices de aumento central y periférico.

A) Índice tobillo-brazo.

El ITB es una medida muy utilizada en la valoración de la aterosclerosis de las extremidades inferiores por sus características no invasivas, su sencillez y su relativamente bajo coste.

El ITB es el resultado de dividir la PAS de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. La determinación es breve; en manos experimentadas la técnica se realiza en unos 20 minutos; es barata, sólo se precisa un esfigmomanómetro y un doppler portátil con sonda de 8 Mhz, y reproducible, con mínima variabilidad intra e interobservador.

Un ITB menor de 0,9 presenta una sensibilidad y una especificidad muy altas para identificar una obstrucción superior al 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en relación con la arteriografía. Un ITB menor de 0,9 es diagnóstico de enfermedad arterial periférica, a pesar de que más del 80% de estos sujetos no tenga manifestaciones clínicas⁶. Pero además, la presencia de un ITB disminuido se asocia con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares y un mayor riesgo de mortalidad a expensas del incremento de la mortalidad CV, tanto en sujetos en prevención primaria como secundaria e incluso tras ajustar por los factores de riesgo clásicos. Por lo tanto, un ITB < 0,9 es, además de diagnóstico de EAP, sinónimo de alto riesgo CV, por lo que habrá que tratar intensivamente los factores de riesgo e iniciar tratamiento antiagregante (Resnick 2004, Heald 2006, Lahoz 2006, Fowkes 2008, Cutinho 2011).

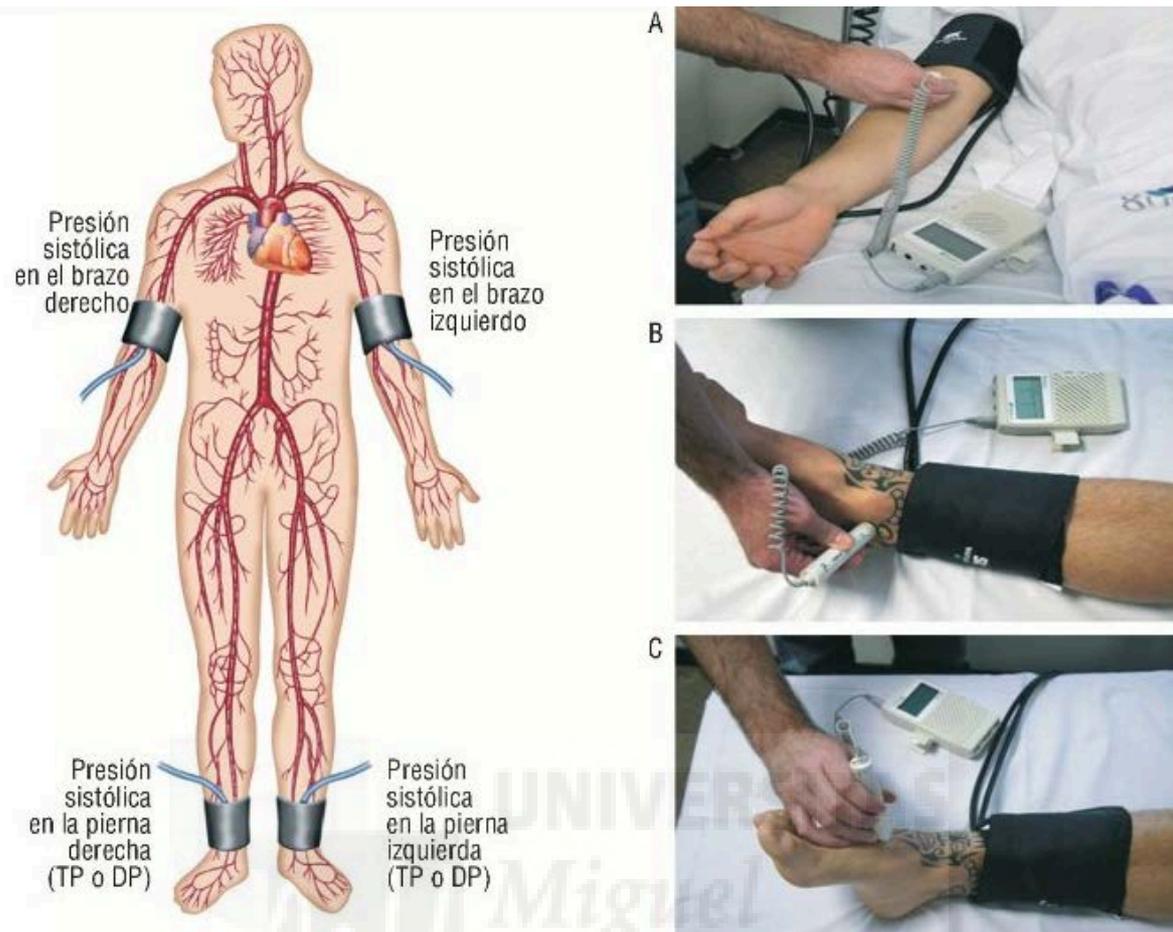


Imagen 11: Realización del índice tobillo-brazo mediante el estudio de la relación entre las presiones sistólicas de las arterias braquial (A), tibial posterior (B) y pedia (C) (Guindo 2009).

En el estudio VITAMIN (Manzano 2006) hasta un 7,3% de los participantes presentaba un ITB > 1,4 o incompresible, es decir, persistía el latido de la arteria a pesar de comprimir por encima de 200 mmHg. Este hecho se atribuye a rigidez de la arteria, probablemente debido a arteriosclerosis y/o calcificación de su pared, y se observa más frecuentemente en diabéticos. Un ITB elevado o incompresible no es sinónimo de enfermedad arterial periférica, por lo que ante la sospecha de ésta deberán realizarse otras pruebas diagnósticas. En la actualidad sigue siendo un enigma cómo era el ITB en estos sujetos antes de ser elevado o incompresible, y cuál será su evolución en el tiempo. Respecto al riesgo CV de estos sujetos, habitualmente excluidos de la mayoría de los estudios,

conocemos desde hace poco que su riesgo de mortalidad CV es similar a los sujetos con ITB $< 0,9$. Por tanto, los sujetos con un ITB patológico ($< 0,9$ o $> 1,4$ o incompresible) deben considerarse como de alto riesgo CV.

La determinación del ITB es una herramienta muy útil en la estratificación del riesgo CV ya que identifica sujetos con arteriosclerosis subclínica y alto riesgo CV. Pero para que la determinación sea eficiente, dada su baja sensibilidad y alta especificidad, habrá que seleccionar a los candidatos ideales para la realización de la prueba (Lahoz 2006). La Asociación Americana del Corazón recomienda su determinación en todos los sujetos con 65 o más años, en aquellos con edades comprendidas entre los 50 y los 64 años diabéticos o fumadores, y en los menores de 50 años con DM y algún otro FR, además de los que tengan signos o síntomas sugestivos de enfermedad arterial periférica (American College of Cardiology 2011).

La prevalencia de enfermedad arterial periférica oscila entre el 4% y el 20%, según las series y la población estudiada (Selvin 2004, Norgren 2007, García García 2013).

B) Grosor íntima-media.

La evaluación de la afectación vascular medida ecográficamente valorando el GIM carotídeo permite evaluar la estructura vascular y detectar lesiones subclínicas de órganos diana de forma precoz. El aumento del GIM de carótida supone un pronóstico adverso añadido a la elevación de la PA (Mancia 2009).

La evaluación del GIM carotídeo (imagen 11) permite detectar engrosamiento en las fases iniciales de la aterosclerosis y es un FR independiente en la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad cerebrovascular (Takiuchi 2004, Touboul¹ 2007, Zanchetti 2009). Por cada 0,1 mm que aumenta el GIM carotídeo, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta un 15% y el de enfermedad cerebrovascular un 18% (Lorenz 2007). Un GIM aumentado y/o la

detección de placas de ateroma incrementa el riesgo relativo de complicaciones clínicas de la arteriosclerosis hasta 4 veces en los individuos sin esta lesión (Touboul¹ 2007, Inaba 2012, Finn 2010, Nezu 2016). El GIM en diabéticos tipo 2 es 0,13 mm mayor que en controles. Esto supone un aumento de 10 años en edad, asociándose al 40% más de riesgo CV (Brohall 2006). Los hipertensos, incluso en estados de prehipertensión, también tienen mayor GIM carotídeo que los controles (Puato 2008).



Imagen 12: Medida de grosor íntima-media de carótida con software automático (García-Ortiz 2009).

Los factores determinantes del GIM carotídeo son la edad, el sexo, la PAS, la DM y el nivel de colesterol sérico (Degnan 2012). En un trabajo publicado en 2012 con población española que incluyó a 3.161 sujetos, la media del GIM de la carótida común fue mayor en los varones que en las

mujeres (0,71 frente a 0,67 mm). Los principales factores asociados a esta medida fueron la edad en los dos sexos, el tabaquismo en los varones, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en las mujeres y la presión de pulso en ambos sexos (Grau 2012).

Los valores normales del GIM se han definido en base a su distribución en la población general y se clasifican de acuerdo a la edad y sexo (Nair 2012). El consenso de Mannheim (Touboul² 2007) define el GIM carotídeo como una estructura con una doble línea visualizada en la ecografía en ambas paredes de la carótida común en un corte longitudinal. Estas líneas corresponden a los límites de dos estructuras anatómicas, la luz arterial con la íntima y la media con la adventicia. La presencia de placa existe si hay una invasión de la luz arterial de, al menos, 0,5 mm o del 50% del grosor de la pared adyacente de la carótida medida, o bien se visualiza un grosor de la pared mayor de 1,5 mm (Mancia¹ 2007).

Dos revisiones han publicado datos que sugieren que el rango normal del GIM en la carótida común en adultos sanos de mediana edad se encuentra entre 0,6 y 0,7 mm (O'Leary 2010). La definición del límite superior de la normalidad es arbitraria, pero con frecuencia se fija en el percentil 75 de la distribución del GIM de la carótida para la determinación del aumento de riesgo relativo ECV (Nair 2012, García García 2013).

C) Velocidad de onda de pulso.

La velocidad de la onda de pulso (VOP) es la velocidad o rapidez con la que la onda de presión generada por el ventrículo izquierdo se transmite desde la aorta a todo el eje aortoiliaco. Se calcula mediante la determinación del tiempo requerido por la onda de presión para pasar entre 2 puntos (carótida común y femoral) situados a una distancia medida previamente sobre la superficie corporal, caracterizándose, pues, como una relación de distancia/tiempo (metros/segundo) [imagen 13].

La forma más habitual de obtención de las ondas de pulso es mediante un tonómetro que a nivel transcutáneo y por un sistema de

aplanamiento recoge los registros de las ondas del pulso arterial, bien en los 2 puntos simultáneamente o bien en medidas separadas, pero en relación a un punto fijo del ciclo cardiaco como la onda R del complejo QRS de un registro electrocardiográfico tomado durante todo el procedimiento. Los registros de la onda del pulso también pueden realizarse mediante ultrasonografía doppler o RMN, métodos mucho menos utilizados (Estadella 2010).

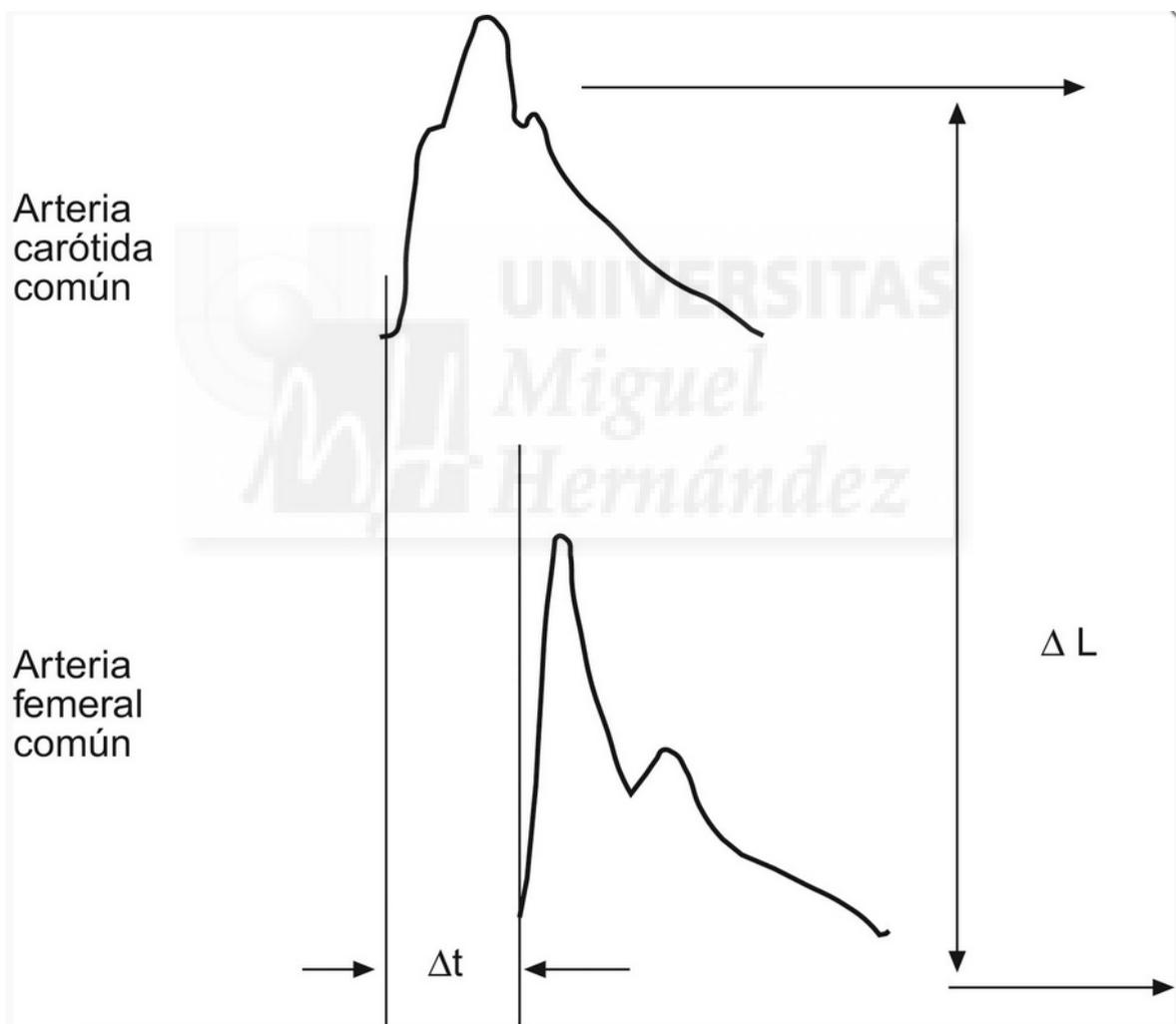


Imagen 13: Cálculo de la velocidad de la onda de pulso.

La determinación de la VOP carotídeo-femoral es un método sencillo considerado el “gold standard” en el diagnóstico de la rigidez arterial (Mancia¹ 2007). Es el método no invasivo más simple y reproducible para su cálculo (Laurent 2006).

La valoración de la rigidez arterial con la VOP depende de la geometría de la arteria (espesor y radio), de las propiedades elásticas de la pared arterial y de la densidad de la sangre (London 2010).

La VOP aumenta con la edad y la PA. Las sociedades europeas de hipertensión y cardiología, en su guía de 2007 para el manejo de la HTA, agregan la velocidad de onda de pulso a la relación de factores que influyen en el pronóstico del riesgo CV, como indicador temprano de rigidez arterial (Mancia¹ 2007).

El riesgo CV se duplica cuando la velocidad de onda de pulso está elevada (> 12 m/seg.) y por cada incremento en la velocidad de onda de pulso en 1 m/s o 1 desviación estándar, aumenta en un 10% o 40% respectivamente (Vlachopoulos 2010). Una generalización en su uso, unido a la determinación de otros índices de rigidez arterial, podría complementar la precisión en la valoración de la lesión vascular.

1.4. IMPORTANCIA DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

El corazón es uno de los órganos diana afectados por la HTA, por ello la evaluación de la existencia de daño en este órgano debe formar parte de la valoración inicial de todo paciente con HTA (Mancia 2013).

Está claramente demostrada la asociación de la HTA y el aumento en la probabilidad de desarrollar ictus, enfermedad cardíaca o ambos. Además, los pacientes hipertensos que tienen HVI presentan una mayor mortalidad y riesgo de ictus que los que no la tienen, independientemente de su edad (Kahn 1996), todo lo cual justifica la necesidad de la evaluación de la presencia de afectación cardíaca por la HTA.

El ECG es una técnica sencilla, económica y está ampliamente extendida en el diagnóstico clínico cardiológico, por lo que suele ser un procedimiento habitualmente utilizado en la práctica clínica para evaluar la repercusión cardíaca de la HTA (Pérez-Riera 2014). De hecho según la Guía de práctica clínica de la European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology para el manejo de la HTA del año 2013 la realización de un ECG de 12 derivaciones debe formar parte de la evaluación habitual de todos los pacientes hipertensos para detectar HVI, dilatación auricular izquierda, arritmias o enfermedad cardíaca concomitante (IB) (Mancia 2013).

Se utiliza el término de cardiopatía hipertensiva para englobar el conjunto de efectos que puede provocar en el corazón la elevación de la PA en el paciente con HTA, que incluye la presencia de datos anatómicos o bioquímicos de HVI o disfunción ventricular, bien diastólica o sistólica, así como isquemia miocárdica o alteraciones del ritmo cardíaco, tanto ventriculares como auriculares, entre las que destaca FA.

1.4.1. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

El aumento de la masa ventricular izquierda en el contexto de la HTA, prolonga la despolarización, lo que conlleva un predominio de las fuerzas

vectoriales del ventrículo izquierdo dirigidas hacia la izquierda y hacia atrás. Simultáneamente se altera la repolarización, de modo que invierte su curso normal de epicardio a endocardio. La repolarización comienza en el endocardio cuando aún no ha finalizado la despolarización, lo que hace que el signo de la onda T se oponga al complejo QRS (Barrios Alonso 2004).

Como consecuencia, las alteraciones que podemos encontrar en el ECG son :

- 1) Complejo QRS: El aumento de la masa ventricular izquierda condiciona un desplazamiento de las fuerzas vectoriales hacia la izquierda y atrás, lo que se manifiesta en un aumento de la negatividad de S en V1-V2 y un aumento de la positividad de R en V5-V6. Asimismo, al existir mayor masa muscular, se produce un alargamiento de la despolarización del ventrículo izquierdo que se traduce en una prolongación del QRS (100-120 mseg).
- 2) Segmento ST y onda T: Las modificaciones van a depender de la duración y del grado de HVI. En fases iniciales, no aparecen alteraciones ó estas son muy leves con una onda T de menor voltaje y simétrica. A medida que evoluciona la HVI, se produce una infradesnivelación del segmento ST convexa respecto de la línea isoeléctrica y un aplanamiento y posterior inversión de la onda T.

Conviene recordar que en la sobrecarga sistólica encontraremos aumento de voltaje y aplanamiento ó inversión de T en precordiales izquierdas, mientras que en la sobrecarga diastólica aparecerán trastornos de voltaje y onda T alta y picuda en la cara lateral del ventrículo izquierdo.

La HVI presenta una elevada prevalencia en pacientes con HTA. Los signos de HVI se basan en la presencia de aumento de voltaje de las fuerzas del QRS debidas al ventrículo izquierdo, alteraciones de la repolarización, aumento del tiempo de activación ventricular y crecimiento auricular (imagen 13).

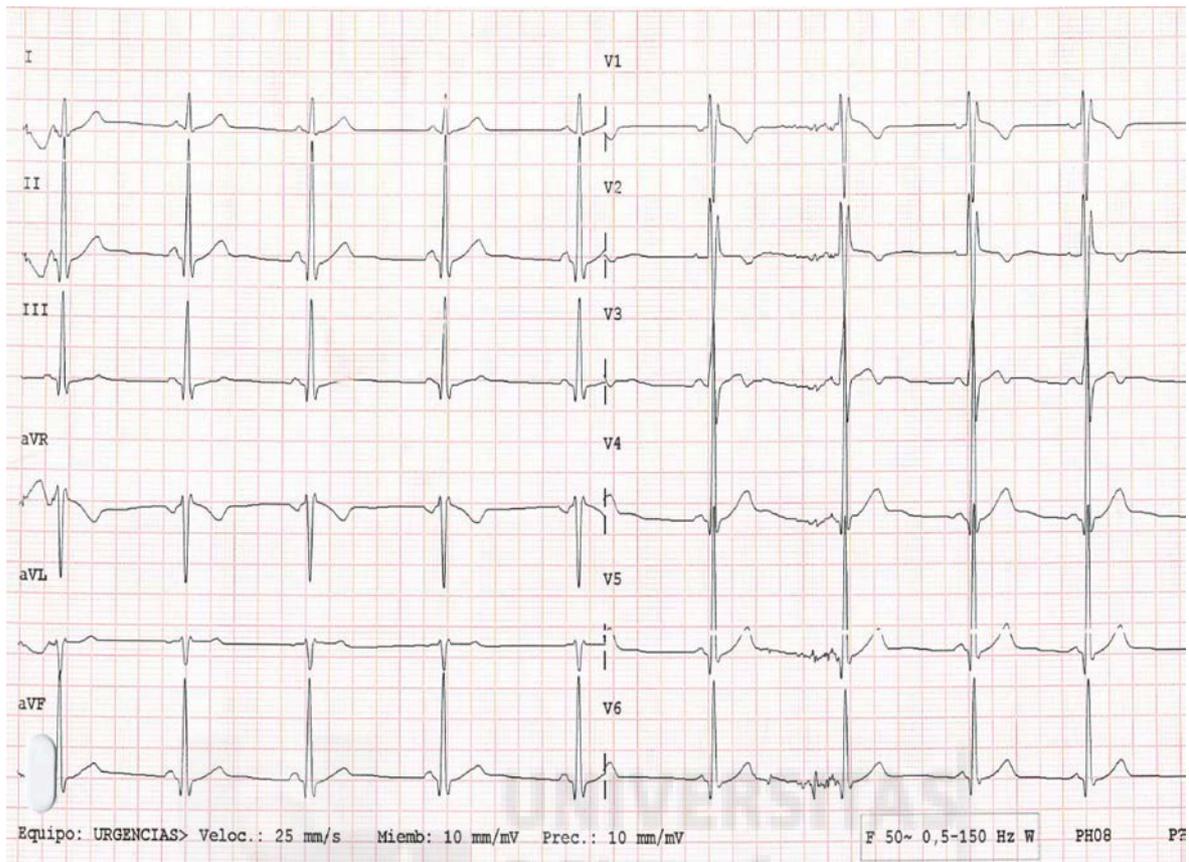


Imagen 14: Hipertrofia ventricular izquierda en un electrocardiograma.
Criterio de Sokolow-Lyon.

Aunque se han descrito un gran número de criterios ECG de HVI (Rodríguez-Padial 1991¹, Schillaci 1994, Molloy 1992), el criterio de Sokolow-Lyon (Sokolow 1949) y el criterio de Cornell, propuesto por la Universidad de Cornell (Casale 1987), son los más empleados en la práctica clínica. Ambos muestran una elevada especificidad para el diagnóstico de HVI, aunque su sensibilidad es limitada (tabla 7).

Tabla 7: Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda.

Criterios	Fórmula	Criterios HVI
Sokolow-Lyon Voltage (mV)	$S(V1) + \text{máx. } R [(V5) \text{ o } R (V6)]$	$> 3.5 \text{ mV}$
Cornell Voltage (mV)	$R(aVL) + S(V3)$	H: $\geq 2.8 \text{ mV}$ M: $\geq 2 \text{ mV}$
R6 : R5	$R(V6) / R(V5)$	> 1
RaVL (mV)	$R(aVL)$	$> 1.1 \text{ mV}$
Gubner-Ungerleider (mV)	$R(I) + S(III)$	$> 2.5 \text{ mV}$
Lewis (mV)	$[R(I) + S(III)] - [R(III) + S(I)]$	$> 1.7 \text{ mV}$
QRS 12 (mV)	Onda R + onda S (u onda Q, la mayor) en las 12 derivaciones	H: $> 19.530 \text{ mV}$ M: $> 18.499 \text{ mV}$
HES	Ecuación regresión logística	
PDV Sokolow (msxmV)	$S(V1) + \text{máx. } [R(V5).R(V6)] * \text{duración QRS}$	H: $> 367.4 \text{ mv.ms}$ M: $> 322.4 \text{ mv.ms}$
PDV Cornell	H: $R(aVL) + S(V3) * \text{duración QRS}$ M: $[R(aVL)+S(V3) + 0,6 \text{ mV}] * \text{duración QRS}$	$> 244 \text{ mv.ms}$
PDV Gubner	Gubner * duración QRS	$> 207 \text{ mv.ms}$
PDV RaVL	RaVL * duración QRS	$> 103 \text{ mv.ms}$
PDV QRS 12	Área QRS de 12 derivaciones	H: $>2348.8 \text{ mv.ms}$ M: $>1960.7 \text{ mv.ms}$
Dalfó	$R(aVL) + S(V3)$	H: $> 1.6 \text{ mv}$ M: $> 1.4 \text{ mv}$
Perugia	a) $SV3+RaVL>2.4\text{mV}$ hombres o $> 2.0 \text{ mV}$ en mujeres, o b) Patrón de sobrecarga del ventrículo izquierdo, o c) Sistema de puntuación de Romhilt-Estes ≥ 5	Cualquiera de ellos
Romhilt-Estes (puntos)		$> 4 \text{ o } > 5 \text{ puntos}$

H: Hombres, M: Mujeres, HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

En 2007, González-Juanatey en el estudio VIIDA demostraron que ambos criterios (Sokolow-Lyon y Cornell) identifican a pacientes de distinto perfil pero de elevado RCV, por lo que es recomendable aplicar los 2 para aumentar la detección de HVI electrocardiográfica y mejorar la estratificación pronóstica de los hipertensos. Además, se observó una relación entre severidad de la HVI y prevalencia de ECV establecida, lo que apoya la utilidad del seguimiento electrocardiográfico de estos pacientes, en los que no sólo debe conseguirse un control exhaustivo de la PA, sino además eliminar la HVI con un tratamiento antihipertensivo energético que incluya fármacos de probada eficacia para ello (González-Juanatey 2007).

El mayor problema del ECG en el diagnóstico de HVI es su falta de sensibilidad, aunque, por el contrario, la especificidad es muy elevada. La sensibilidad de los criterios electrocardiográficos oscilaba desde el 0 al 22% para la detección de HVI ecocardiográfica; por el contrario la especificidad es del 79-100%, lo que indica la presencia de frecuentes falsos negativos. Se ha intentado la asociación de varios criterios clásicos para tratar de mejorar la rentabilidad diagnóstica del ECG (Rodríguez-Padial 1991²).

La presencia en el ECG basal de bloqueo de rama izquierda (Rodríguez Padial-2012) o de necrosis aguda (Rodríguez-Padial 2013) no impide el uso de los criterios clásicos de HVI para el diagnóstico de esta patología en los pacientes con HTA, pues su limitada rentabilidad diagnóstica no se ve modificada.

El diagnóstico de HVI, tanto por ECG (Verdecchia¹ 2003) como por ecocardiograma (Levy 1990, Schillaci 2000), incrementa de forma significativa el riesgo de complicaciones CV, no sólo en pacientes con HTA, sino también en pacientes con otras enfermedades asociadas (cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, etc.) (Boden 1988, Ghali 1992, Parfrey 1990). Así, la presencia de HVI aumenta el riesgo de desarrollar IC, cardiopatía isquémica, muerte súbita, FA e ictus. En particular, la relación entre HVI hipertensiva e ictus es muy estrecha e independiente de la PA (Verdecchia 2001). Los pacientes con HVI tienen un mayor riesgo de desarrollar FA, y éste podría ser uno de los mecanismos que justifica el elevado riesgo de ictus en estos pacientes (Verdecchia² 2003).

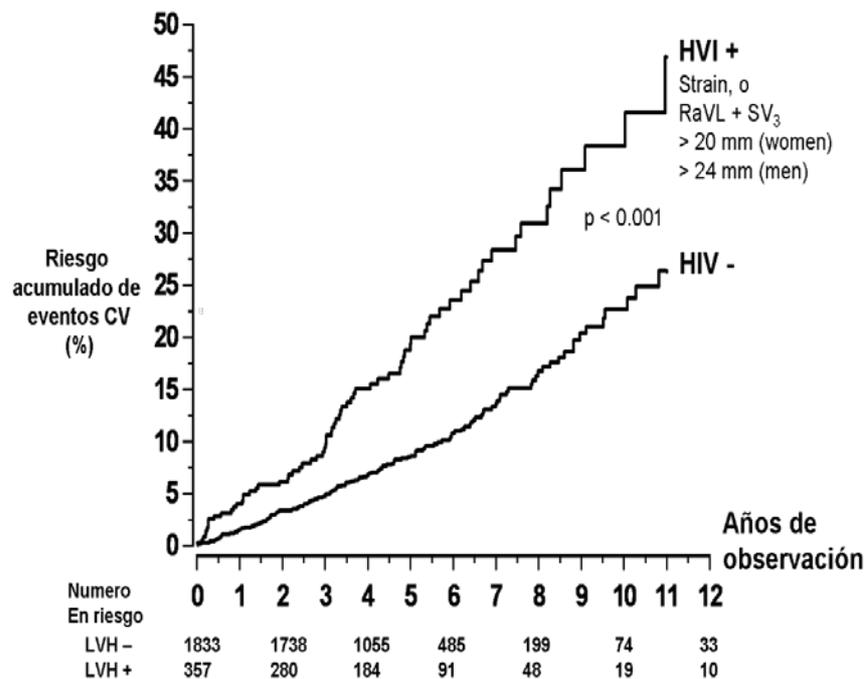


Gráfico 8: Hipertrofia ventricular izquierda y riesgo de eventos cardiovasculares (Verdecchia¹ 2003).

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico de HVI constituye uno de los pilares de la estratificación del riesgo en hipertensos y su regresión debe ser un objetivo terapéutico. En las diferentes guías de práctica clínica sobre HTA se incluye la identificación de la HVI como uno de los elementos que se deben tener en cuenta en la estratificación del riesgo de los pacientes (Mancia 2013).

1.4.2. FIBRILACIÓN AURICULAR.

La FA representa la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica clínica diaria ocasionando aproximadamente un tercio de todas las hospitalizaciones por alteración del ritmo cardíaco. Tiene una prevalencia del 1 al 2% de la población general y ésta aumenta al doble cada década de vida. Debido al envejecimiento de la población, la FA se está convirtiendo en un importante problema de salud pública, especialmente por el riesgo de embolismo sistémico (especialmente de ACV), la repercusión sintomática en el paciente, el riesgo posterior de desarrollar IC y la mortalidad (Moro 2009). Si bien es una

enfermedad mas prevalente en hombres, las mujeres que la padecen tienen mayor riesgo de mortalidad, embolismo a SNC y sintomatología que los hombres (Kirchhof 2016).

La FA es una arritmia que se caracteriza por la actividad eléctrica caótica (desorganizada y rápida) de las aurículas (imagen 14). Por ello, el ECG de superficie muestra intervalos R-R absolutamente irregulares, no hay ondas P definidas y la longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares, suele ser variable y < 200 ms (> 300 latidos por minuto [lpm]).

La existencia de pulso irregular debe despertar siempre la sospecha de FA, aunque es necesaria una monitorización por ECG para diagnosticarla. Cualquier arritmia que tenga características electrocardiográficas de FA y dure lo suficiente para que se pueda registrar con un ECG de 12 derivaciones, o por lo menos 30 segundos en tira de ritmo, se debe considerar como FA. La frecuencia cardiaca en la FA se puede calcular a partir de un ECG estándar de 12 derivaciones multiplicando por 6 el número de intervalos R-R sobre la tira de ritmo de 10 segundos (registrada a 25 mm/s) (2010).

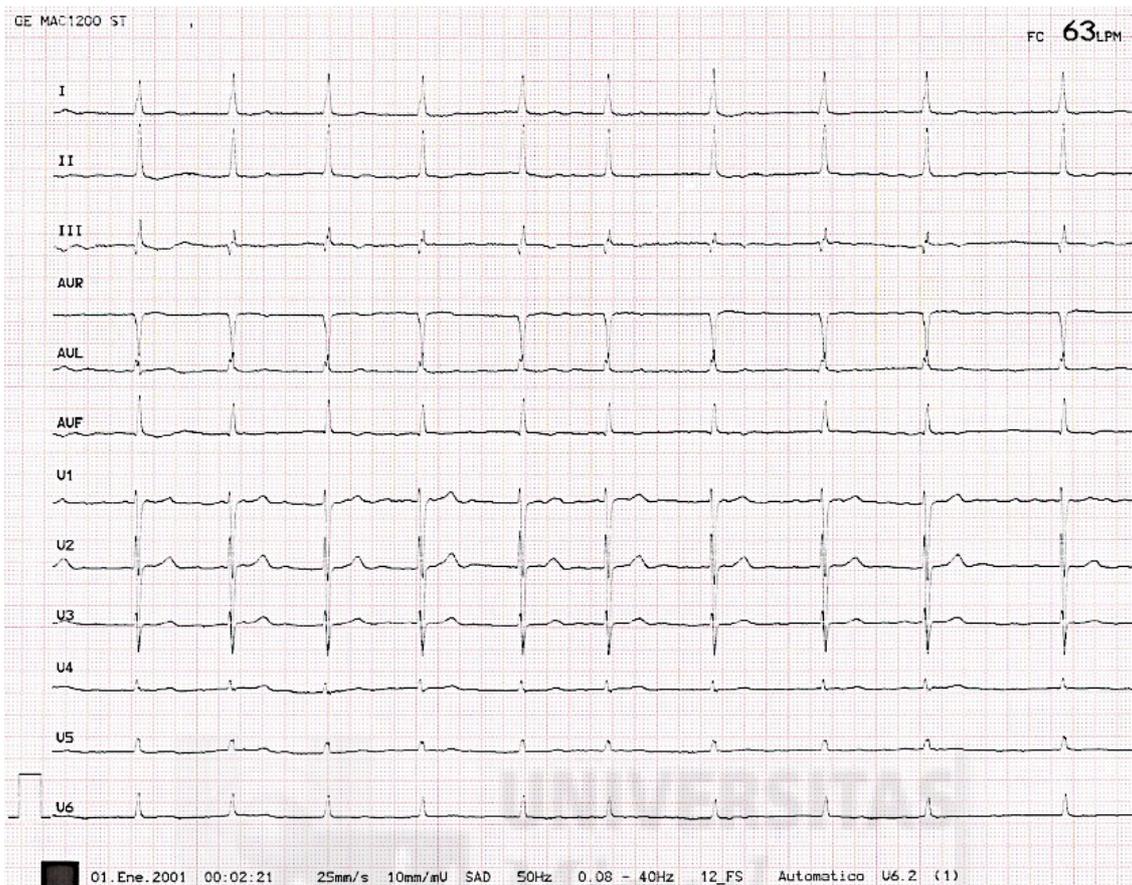


Imagen 15: Fibrilación auricular en electrocardiograma.

La FA se asocia frecuentemente a la presencia de cardiopatía estructural, aunque hasta en el 30% no se detecta cardiopatía (López Ibáñez 2012). Se calcula que alrededor de 6 millones de personas en Europa y 2,3 millones en EE.UU. presentan FA paroxística o persistente (Go 2001, Kannel 2008). Por tanto, la FA es un problema de salud pública extremadamente costoso (aproximadamente 3.000 euros o 3.600 dólares por paciente/año) (Le Heuzey 2004): el coste total en la Unión Europea se aproxima a los 13.500 millones de euros.

El riesgo de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA está ligado a diversos mecanismos fisiopatológicos subyacentes, concretamente nos referiremos a las anomalías de flujo, las anomalías endocárdicas y las anomalías de los elementos sanguíneos (Watson 2009):

- 1) Las anomalías de flujo en la FA se evidencian por la estasis dentro de la aurícula izquierda, con velocidad de flujo reducida en la orejuela

izquierda, y se visualizan como ecocontraste espontáneo en la ecocardiografía transesofágica.

- 2) Las anomalías endocárdicas incluyen la dilatación auricular progresiva, la denudación endocárdica y la infiltración edematosa / fibroelástica de la matriz extracelular. La orejuela izquierda es la fuente dominante de embolia (> 90%) en la FA no valvular.
- 3) Las anomalías de los elementos sanguíneos (células o factores humorales) están bien descritas en la FA e incluyen la activación plaquetaria y hemostática, así como la inflamación y las alteraciones del factor de crecimiento (García Forcén 2016).

El riesgo anual de ictus en los pacientes con FA depende del número de factores de riesgo asociados. Dos de los principales factores son la edad y la HTA (Ruíz Ortiz 2008), por lo que es fundamental identificar a los pacientes con este binomio para adoptar las medidas preventivas oportunas y reducir el riesgo de eventos cardioembólicos, en ocasiones asintomático, que puede contribuir a la demencia vascular y el empeoramiento de la función cognitiva en estos pacientes (Lip 2007, Morillas 2010).

La FA aumenta cinco veces el riesgo de ACV (Wolf 1987) y uno de cada cinco ACV se atribuye a esta arritmia. Asimismo, el riesgo atribuible de ACV asociado a la FA aumenta rápidamente con la edad (hasta el 23,5% entre los 80 y los 89 años de edad). Los ACV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV. En consecuencia, el riesgo de muerte por ACV relacionado con FA así como los costes de su manejo están aumentados (Le Heuzey 2004).

Sólo el tratamiento antitrombótico ha demostrado ser capaz de reducir las muertes relacionadas con la FA (Hylek 2003, De Caterina 2010, Ruíz Ortiz 2006, Ruíz Ortiz 2010, Ruíz Ortiz 2011). No obstante, a pesar de que múltiples trabajos han demostrado que la anticoagulación oral reduce el riesgo de ictus en un 66%, en la práctica diaria se constata una infrautilización de este tratamiento, especialmente en mujeres (Fácila 2013) y ancianos, debido al riesgo de sangrado

y la necesidad de monitorización periódica, entre otros factores (Lewis 2009, Srivastava 2008).

La identificación de varios factores de riesgo de ACV para los pacientes con FA no valvular puede expresarse como un acrónimo, CHA2DS2-VASc (IC congestiva, HTA, edad mayor o igual a 75 [doble], DM, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo femenino) (Lip 2010). Este esquema está basado en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia clínica de ACV o AIT o edad mayor o igual a 75 años y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de HTA, DM, IC reciente, enfermedad vascular (infarto agudo de miocardio (IMA), placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y sexo femenino.

El puntaje CHA2DS2VASc es una herramienta útil en la decisión sobre el inicio de anticoagulación oral. Se benefician de anticoagulación oral todos los hombres con un puntaje mayor a 1 y las mujeres con un puntaje superior a 2. Es indicación absoluta de anticoagulación todos los hombres con un puntaje igual o mayor a 2 y las mujeres con un puntaje igual o superior a 3 (Kirchhof 2006).

La evaluación del riesgo de sangrado debe formar parte de la evaluación del paciente antes de comenzar la anticoagulación. A pesar de que la anticoagulación se está realizando en pacientes con FA de edades más avanzadas, las tasas de hemorragia intracerebral son considerablemente inferiores que en el pasado, típicamente un 0,1-0,6% en los estudios actuales. Esto puede reflejar una menor intensidad de anticoagulación, una regulación más cuidadosa de la dosis o un mejor control de la hipertensión. Las hemorragias intracraneales aumentan con valores de INR mayor de 3,5-4, y no se produce aumento del riesgo de hemorragia con valores de INR en 2-3 respecto a valores de INR inferiores.

Se han validado varias clasificaciones del riesgo de hemorragia para establecer ese riesgo en los pacientes anticoagulados, pero todas tienen

diferentes modalidades en cuanto a la valoración del riesgo y su categorización en bajo, moderado y alto de hemorragia mayor (García Forcén 2016).

A partir de una cohorte formada por 3.978 sujetos europeos con FA del EuroHeart Survey, se ha establecido una clasificación nueva y simple del riesgo de sangrado, el HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada [mayor de 65 años], fármacos/ alcohol simultáneamente). Parece razonable utilizar la clasificación HAS-BLED (imagen 15) para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, teniendo en cuenta que una puntuación igual o mayor a 3 indica «riesgo elevado» y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico (Pisters 2010). Las escalas de riesgo de sangrado deberán guiar al clínico para buscar modificar los factores de riesgo implicados en una mayor probabilidad de sangrado (Kirchhof 2016).

Riesgo de tromboembolismo y hemorragia

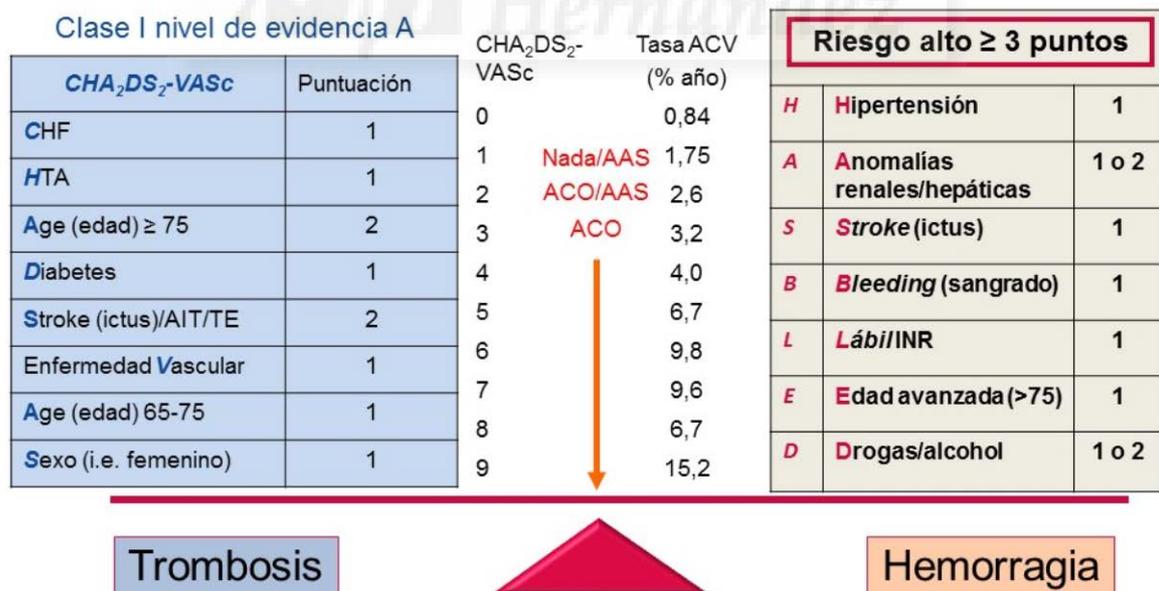


Imagen 16: Riesgo de tromboembolismo y hemorragia en la fibrilación auricular (Camm 2010).

Respecto al incremento de la morbimortalidad asociado a la FA éste es de 1,5-1,9 veces y es debido a alteraciones hemodinámicas tales como el aumento de la frecuencia cardíaca, la pérdida de la sincronía auriculoventricular y una disfunción progresiva de cavidades izquierdas, además del aumento del riesgo de ACV y otros eventos embólicos en relación con la formación de trombos auriculares (Benjamin 1998, Chugh 2001). Además, esta tasa de mortalidad de pacientes con FA es mayor que la de pacientes con ritmo sinusal (Yusuf 1998) y está vinculada a la gravedad de la cardiopatía subyacente (López Ibáñez 2012, Fuster 2001, Fuster 2006).



1.5. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas (MAPA) es una herramienta útil tanto en el diagnóstico de la HTA como en su seguimiento terapéutico. En las últimas guías de práctica clínica de la European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology para el manejo de la HTA (Mancia 2013) ya se reconoció la mayor utilidad pronóstica de esta técnica de medición ambulatoria.

El interés y la utilidad de la MAPA en la práctica clínica radican en la obtención de la siguiente información básica:

- 1) valores promedio de PA de 24h, o de períodos más cortos, como el día o período de actividad, o la noche o período de descanso.
- 2) patrón circadiano de la PA, dentro del que destaca el incremento matinal de la PA y la diferencia de PA entre el día y la noche.
- 3) la variabilidad de la PA.

Por otra parte, es preciso tener en cuenta que las lecturas de la MAPA se obtienen fundamentalmente fuera del entorno clínico, lo que permite conocer y contrastar el control ambulatorio de la PA con el de la consulta, e identificar 4 cuadros clínicos de gran relevancia en el tratamiento de la HTA:

- Normotensión: PA 120-129 y/o 80-84 mmHg.
- Hipertensión de bata blanca o hipertensión clínica aislada: una PA elevada en la consulta y normal en el domicilio.
- Hipertensión enmascarada o HTA ambulatoria aislada: una PA normal en la consulta y elevada en el domicilio.
- Hipertensión sostenida: PA mayor o igual a 140/90 mmHg en consulta y en domicilio.

Por último, la MAPA consigue reducir o eliminar el efecto de bata blanca producido en la consulta, y permite conocer su magnitud. El efecto de bata blanca actúa como un “factor de confusión” que dificulta conocer la PA “real” del paciente y puede influir negativamente a la hora de diagnosticar la HTA (sobrestimación del diagnóstico), de evaluar su control o la efectividad de los tratamientos antihipertensivos (sobrestimación del descontrol o de la inefectividad), y de tomar decisiones respecto a la farmacoterapia (prescripción de medicamentos innecesarios). Además de eliminar el efecto de bata blanca, la MAPA presenta una mayor reproducibilidad en el tiempo y un efecto placebo despreciable; todo ello favorece la precisión en el diagnóstico y permite reflejar con mayor exactitud los cambios en la PA inducidos por el tratamiento, lo que resulta de especial interés en la evaluación y ajuste de los tratamientos farmacológicos antihipertensivos (Sabater-Hernández 2010).

Diversos estudios transversales y otros longitudinales han puesto de manifiesto cómo la PA ambulatoria (estimadores promedios) de 24h, diurna (período de actividad) y nocturna (período de descanso), presenta una correlación más estrecha que la PA en consulta con la lesión de órgano diana: HVI, daño renal (oligoalbuminuria), daño cerebral (infartos lacunares, lesión de la sustancia blanca), engrosamiento de la íntima media en la arteria carótida y retinopatía (Elliot 2004, Mancia 2000, Da Cosa Rodrigues 2006). Por otra parte, los cambios en la PA ambulatoria en respuesta al tratamiento antihipertensivo se han correlacionado más estrechamente con la mejora de la HVI que cambios en la PA en consulta. Igualmente, son numerosos los estudios que revelan la estrecha relación que existe entre la PA ambulatoria y el pronóstico CV, y cómo la MAPA predice, con mayor precisión que la PA en la consulta, la morbimortalidad CV (Clement 2003, Dolan 2005, Segá 2005, Kikuya 2005, Burr 2008). Estos estudios, así como una reciente revisión sistemática (Fagard 2008), también muestran cómo la PA ambulatoria nocturna presenta un valor pronóstico superior al de la PA ambulatoria diurna en pacientes hipertensos (Sabater-Hernández 2010).

Desde un punto de vista práctico, hasta que otra información suministrada por la MAPA demuestre claramente su utilidad clínica, las guías de práctica clínica sugieren basar las decisiones en los valores medios de PA de 24h, durante el día

o durante la noche (Mancia 2013). A este respecto es preciso señalar que las cifras de PA ambulatoria no se corresponden exactamente con las obtenidas en el entorno clínico; de hecho, son claramente inferiores en varios mmHg. En la tabla 8 se muestran las cifras promedio de PA ambulatoria, que, al ser aceptadas como límites de normalidad, pueden considerarse para realizar el diagnóstico de la HTA (Mancia¹ 2007, Marín¹ 2005, Marín² 2005). No obstante, el debate sobre la idoneidad de estos umbrales aún se encuentra abierto (Hansen 2008, Kikuya 2007).

Tabla 8: Umbrales de presión arterial aceptados para definir hipertensión arterial mediante presión arterial en consulta y monitorización ambulatoria de la presión arterial (Sabater-Hernández 2010).

Método de medida de la PA	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consulta o clínica	≥ 140	≥ 90
MAPA (24h)	≥ 125-130	≥ 80
MAPA (actividad)	≥ 130-135	≥ 85
MAPA (descanso)	≥ 120	≥ 70

PA: presión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Se considera una PA nocturna adecuada la mínima PA necesaria para permitir una correcta perfusión orgánica durante el descanso, de forma que los individuos con niveles elevados de PA durante la noche presentan una mayor lesión cardiaca, renal y vascular (Doménech Fera-Carot 2011). Según la guía de la ESH/ ESC (Mancia 2013) actualmente se considera que la PA nocturna está elevada cuando se encuentra > 120/70 mmHg.

Existen 4 patrones de reducción nocturna de la PA, definidos según el porcentaje de descenso producido en la PA nocturna respecto a la PA en el período de actividad (Hirotsu 2003):

- 1) reducción normal o *dipper*, cuando los valores promedio de PA durante la noche descienden entre un 10 y un 20% respecto a las cifras promedio durante el período de actividad (gráfico 8).

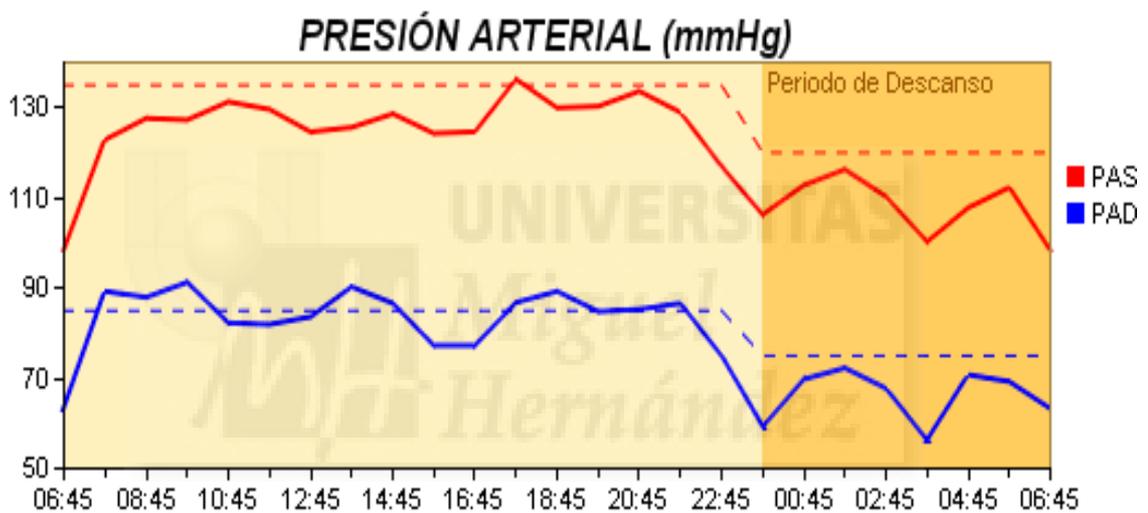


Gráfico 9: Registro de un patrón *dipper* en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

2) reducción amortiguada o no *dipper*, cuando el descenso es $< 10\%$ (gráfico 9).

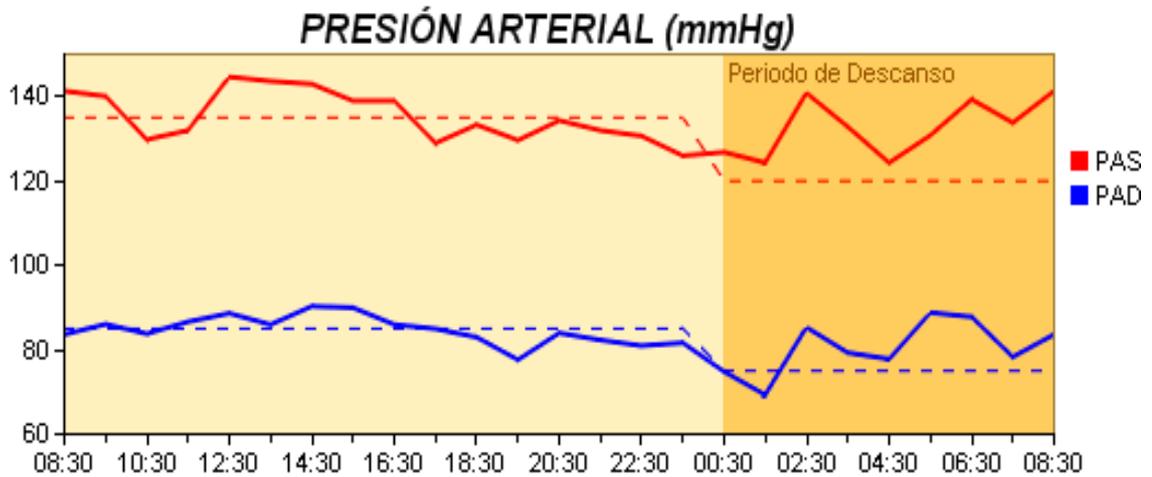


Gráfico 10: Registro de un patrón no *dipper* en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

3) reducción extrema o *dipper* extremo, cuando el descenso es $> 20\%$ (gráfico 10).

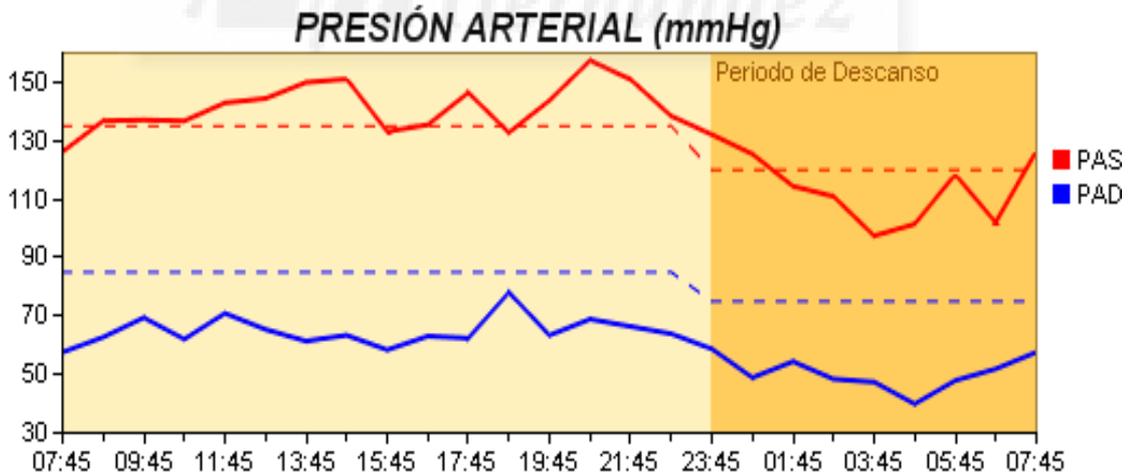


Gráfico 11: Registro de un patrón *dipper* extremo en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

4) aumento o *riser*, cuando la PA en el período de descanso aumenta respecto al período de actividad (gráfico 11).

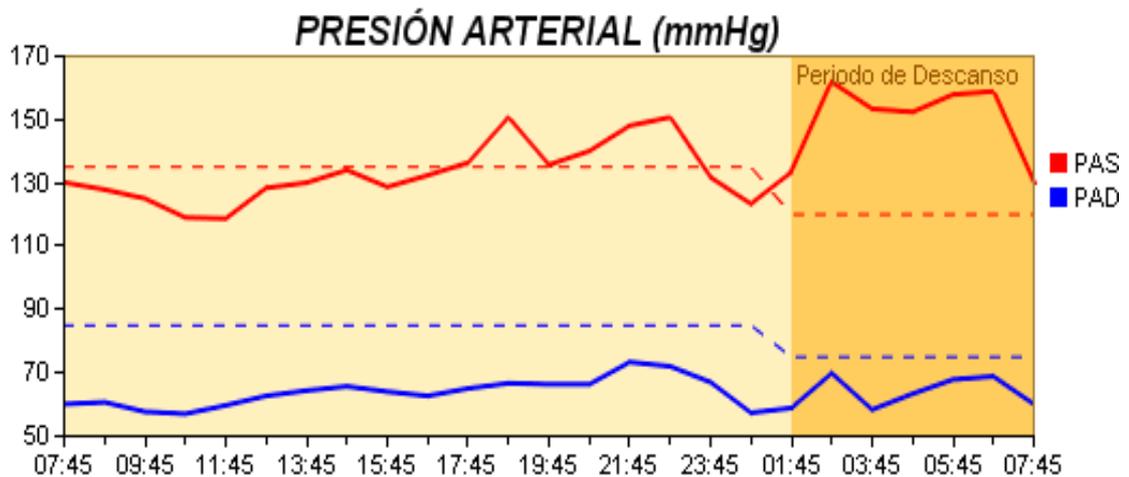


Gráfico 12: Registro de un patrón *riser* en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

El interés clínico de esta clasificación radica en que permite caracterizar el perfil de riesgo del paciente con mayor precisión. En este sentido, se ha visto que los individuos con patrón no *dipper* o patrón *riser* de la PA durante la noche presentan un perfil de RCV más desfavorable que aquellos pacientes con patrón *dipper* (Fagard 2008, Ohkubo 2002). También se ha puesto de manifiesto una mayor prevalencia y una evolución menos favorable de la lesión de órgano diana del patrón no *dipper* en comparación con el patrón *dipper*, si bien sobre este aspecto aún hay cierta controversia al existir estudios en los que el valor pronóstico se pierde al introducir el valor promedio de la PA de 24 h en el análisis multivariante (Mancia¹ 2007). Al identificar patrones no *dipper* o *riser*, las decisiones terapéuticas estarán orientadas a modular el patrón circadiano para alcanzar el estado *dipper*, lo que significa instaurar farmacoterapia sin demora en pacientes no tratados o adecuarla en pacientes tratados (Verdecchia² 2005, Hermida 2008). En lo referente al patrón *extreme-dipper*, destaca la posibilidad de que ocurra un ictus hemorrágico (Metoki 2006), lo que es especialmente relevante si la caída de la PA nocturna está producida por la farmacoterapia (Mallion 2006, Sabater-Hernández 2010).

El problema de esta clasificación es su moderada reproducibilidad (Omboni 1998, Mochizubi 1998, Hernández-Del Rey 2007), lo que puede explicar las controversias encontradas entre distintos estudios sobre la relación entre el patrón nocturno de PA y la LOD o el RCV. También hay que tener en cuenta las implicaciones que esto puede tener en la práctica médica, especialmente a la hora de tomar decisiones. Hermida y colaboradores observaron que los pacientes que realizan la MAPA por primera vez experimentan, con respecto a una segunda MAPA, una elevación significativa de la PA durante la mitad de las horas de actividad diurna, sin que la PA en las horas de descanso se modifique (Hermida¹ 2002, Hermida² 2002). Los autores lo llamaron “efecto MAPA”. Al emplear los datos de la MAPA del segundo día, donde el “efecto MAPA” había desaparecido, el número de pacientes con perfil no *dipper* se vio sustancialmente incrementado. En otro estudio realizado por Hernández-Del Rey, el 24% de los individuos pasaron de tener un patrón *dipper* a tener un patrón no *dipper* y viceversa cuando se compararon los datos de una primera MAPA con una segunda (Hernández-Del Rey 2007). Como es evidente, la reducción nocturna de la PA sólo es detectable mediante la utilización de métodos que permitan realizar lecturas mientras el paciente duerme por la noche; por tanto, ni la medida de la PA en consulta ni la AMPA ofrecen esta posibilidad.

Hay evidencia de que los episodios cardíacos y cerebrovasculares se manifiestan con mayor frecuencia por las mañanas (Elliott 1998, Willich 1992, Muller 1999). Esto puede explicarse debido a la concurrencia de diversas circunstancias fisiológicas que podrían provocarlos. Entre estas circunstancias se encuentra el incremento brusco de PA que ocurre al despertar del sueño y retomar el estado de actividad (Kario 2003); otras son el aumento de la agregabilidad plaquetaria, la actividad simpática y la reducción de la actividad fibrinolítica (White 2001). La evidencia generada en torno al valor pronóstico de la elevación matinal de la PA (Yano 2008) hace que esta medida adquiera cada vez mayor interés como nueva diana terapéutica de los tratamientos antihipertensivos, especialmente en el caso de aquellos fármacos que se administran una sola vez al día, por las mañanas, ya que el incremento matutino de la PA coincide con el final del intervalo de administración de la dosis del medicamento (Chavanu 2008,

Mancia 2004).

La importancia de la variabilidad de la PA radica en que parece mantener una estrecha relación con el RCV y la LOD: a mayor variabilidad, peor pronóstico (Clement 2003, Mancia² 2007, Parati¹ 2006, Tatasciore 2007, Kikuya 2008). No obstante, el uso clínico de la variabilidad de la PA aún se encuentra en fase de investigación y discusión por diversos motivos (Parati² 2006, Sierra 2002). Además, aún es necesario esclarecer cuáles son las intervenciones, fundamentalmente farmacológicas, capaces de reducir la variabilidad de la PA, y si esta reducción logra una mejora del RCV.

En lo que se refiere a las técnicas de medida de la PA que proporcionan información sobre la variabilidad de la PA, la MAPA presenta, según algunos autores, ciertas limitaciones, debido a que la medida de la PA se realiza de forma intermitente (cada 20–30 min) y sólo representa una pequeña fracción de lo que verdaderamente está ocurriendo con la PA. La alternativa idónea para estudiar la variabilidad de la PA corresponde a aquellos métodos capaces de registrar los valores de PA de cada latido cardíaco: método intraarterial, directo, invasivo, que utiliza la inserción de un catéter en la arteria, o método plestimográfico, indirecto, no invasivo. No obstante, su altísimo coste, su potencial peligrosidad y su complejidad de uso y de mantenimiento hacen que el uso de estas técnicas se limite casi exclusivamente a estudios y centros de investigación o a unidades clínicas específicas de los hospitales (Sierra 2002, Sabater-Hernández 2010).

Respecto a la tasa de control de la HTA, en estudios previos hemos podido observar como ésta mejora claramente cuando se registra mediante la MAPA, tanto en hipertensos en general (Banegas 2007), como en pacientes hipertensos de alto riesgo (Gorostidi 2007) y en muy ancianos (Björklund 2003), probablemente al disminuir la reacción de alerta inducida por la visita médica. Las ventajas de la MAPA son incuestionables al permitir realizar múltiples medidas durante las actividades cotidianas, aportando información sobre los valores medios en los distintos periodos de monitorización y sobre los perfiles circadianos de PA (Pickering 2005, O'Brien 2003, Dolan 2005, Rodríguez-Roca 2006). Estos aspectos son de especial relevancia en la población anciana en la que como es

conocido suele darse una mayor variabilidad de la PA y una mayor prevalencia de reacción de alerta (O'Brien 2003). Así en el estudio FAPRES (Llisterri 2011), realizado en una amplia muestra de sujetos mayores de 65 años con HTA esencial de la Comunidad Valenciana, demostró que el control de la HTA, valorado por medida clínica, se alcanza en tan sólo el 35,3% de los pacientes, mientras que cuando se utiliza la MAPA de 24 horas el control obtenido es del 50,9%.



1.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LOS MAYORES DE 65 AÑOS.

El progresivo envejecimiento poblacional es un fenómeno mundial. El número de personas con 60 años o más en todo el mundo se ha duplicado desde 1980, y se prevé que alcance los 2000 millones de aquí a 2050 (Organización Mundial de la Salud 2012). España también se encuentra inmersa en un proceso de envejecimiento. El porcentaje de población mayor de 65 años, que en 2014 se situaba en el 18,2%, pasará a ser del 24,9% en 2029 y del 38,7% en 2064. Por otro lado, la esperanza de vida al nacimiento alcanzaría los 84 años en los varones y los 88,7 en las mujeres en 2029, lo que supone una ganancia respecto a los valores actuales de 4 y de 3 años, respectivamente. En 2064, de mantenerse la tendencia actual, la esperanza de vida de los hombres superaría los 91 años y la de las mujeres casi alcanzaría los 95. De la misma forma, una mujer que alcanzase la edad de 65 años en 2064 viviría en promedio otros 30,8 años más (27,4 en los hombres), frente a los 22,9 años de supervivencia actuales (19 para los hombres) [gráfico 12] (Instituto Nacional de Estadística² 2014).

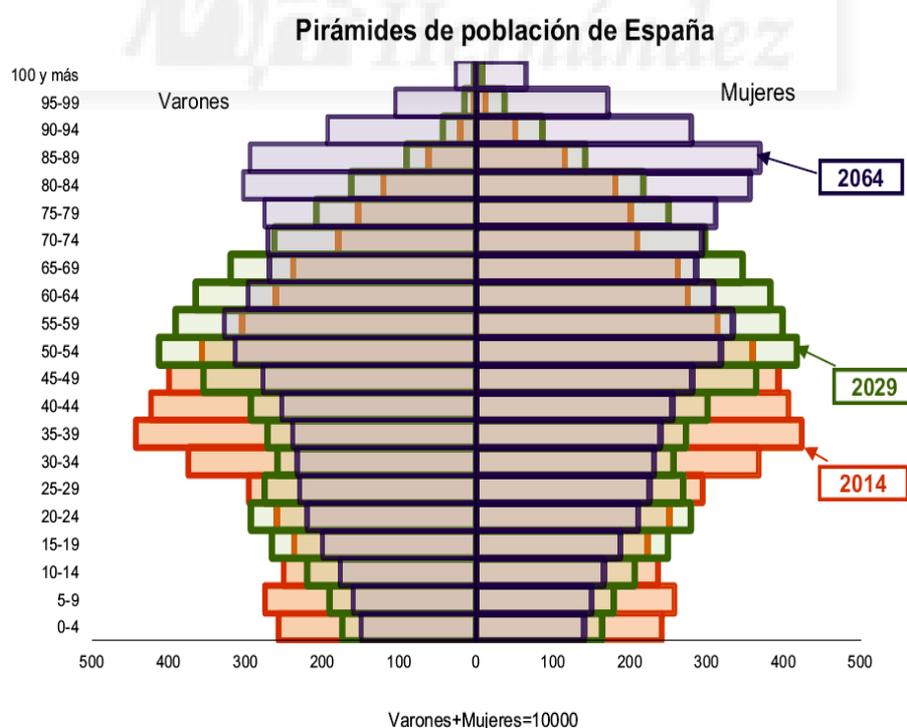


Gráfico 13: Pirámide poblacional de España en los años 2014, 2029 y 2064.

Es difícil establecer una definición de HTA única para todos los rangos de edad. Históricamente, a finales de los años 80, las guías de práctica clínica que establecían la definición y clasificación de HTA fueron principalmente las propuestas por la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension). El punto de corte para definir HTA en la población adulta era $\geq 160/95$ mmHg. A principios de los años 90, se publicaron nuevas guías por la OMS / International Society of Hypertension y el United States Joint National Committee (Zanchetti 1993), estableciendo nuevos puntos de corte para definir HTA en $\geq 140/90$ mmHg. A lo largo de todos esos años, la Sociedad Europea de Hipertensión (European Society of Hypertension) y la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology) siguieron las guías de Hipertensión propuestas por la OMS y la International Society of Hypertension con alguna adaptación para reflejar la situación en Europa. En 2003, las sociedades europeas (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology) comenzaron publicar guías de HTA específicas que definían HTA a partir de los puntos de corte $\geq 140/90$ mmHg para la población adulta en general (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology 2003). Sin embargo, los criterios para categorizar la HTA no fueron claramente caracterizados para los mayores de 65 años. En 2009 las European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology publicaron una reevaluación de sus guías sobre HTA (Mancia 2009) y en 2011 las American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACCF/AHA) publicaron un documento de consenso de expertos sobre HTA en los mayores (Aronow 2011). En ambos documentos se hace referencia específicamente a los mayores de 65 años, manteniendo los puntos de cortes para definir HTA en $\geq 140/90$ mmHg, aunque hacen varias consideraciones y cuestionan que dichas cifras sean a la vez punto de corte y objetivo terapéutico en este grupo de edad (Gutiérrez-Misis 2012). Finalmente, en 2013 la European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology publicaron las actuales guías de práctica clínica para el manejo de la HTA donde se realiza una simplificación de los objetivos terapéuticos en general y para los pacientes de edad avanzada: “en ancianos hipertensos se recomienda el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea ≥ 160 mmHg” y “se puede considerar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en ancianos (al menos los de menos

de 80 años) si la PAS es de 140-159 mmHg, siempre que el tratamiento sea bien tolerado” (Mancia 2013). Recientemente el Colegio Americano de Médicos y la Academia Americana de Médicos de Familia (Qaseem 2017) ha publicado la guía del tratamiento farmacológico de la HTA en adultos mayores de 60 años donde se recomiendan:

- el inicio de tratamiento en adultos mayores de 60 años con PAS persistente de 150 mmHg o más para lograr una PAS de menos de 150 mmHg para reducir el riesgo de mortalidad, ACV y eventos CV.
- iniciar o intensificar el tratamiento farmacológico en adultos mayores de 60 años con antecedentes de ACV o ictus transitorio para lograr una PAS de menos de 140 mmHg para reducir el riesgo de ACV recurrente.
- iniciar o intensificar el tratamiento farmacológico en algunos adultos mayores de 60 años con alto riesgo CV, basándose en la evaluación individualizada, para lograr una PAS de menos de 140 mmHg para reducir el riesgo de ACV o eventos CV.

En la mayoría de los países industrializados se aprecia una elevación lenta pero progresiva de la PAS y PAD con la edad. La PAS continúa aumentando hasta los 80 años mientras que la PAD aumenta hasta los 55-65 años y después desciende lentamente. Por tanto, la proporción de pacientes hipertensos con HTA sistólica aislada aumenta con el envejecimiento de la población, alcanzando según los estudios, cifras de prevalencia del 65% en mayores de 60 años y sobre el 90% en mayores de 70 años. Además, la prevalencia de hipertensión sistólica aislada en mayores de 60 años es mayor en mujeres que en hombres e independiente de la raza o grupo étnico (Aronow 2011).

En los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos que han evaluado el tratamiento de la HTA en la población anciana, así como el tratamiento de la HTA sistólica aislada (tabla 9).

El **estudio EWPHE** (European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial) fue el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que valoraba el beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes de 60 años

o más. En este estudio se incluyeron 840 pacientes con PAS entre 160-239 mmHg y PAD entre 90-119 mmHg y se les aleatorizó para recibir hidroclorotiacida / triamterene (25/50 mg), con la adición de α -metildopa si se requería para un mejor control de la PA, frente a placebo. El grupo activo mostró una reducción de la mortalidad cardíaca del 38% (Amery 1985, Sierra 2006).

Otro gran estudio multicéntrico iniciado a mediados de los 80 fue el **estudio SHEP** (Systolic Hypertension in the Elderly Program), en el que se incluyeron 4.736 pacientes de 60 años de edad o más con PAS entre 160-219 mmHg y PAD < 90 mmHg. Se aleatorizaron para recibir dosis bajas de clortalidona (con adición de atenolol y reserpina) o placebo durante una media de 4,5 años. El objetivo era reducir la PAS a \leq 159 mmHg. La PA alcanzada fue de 143/68 mmHg en el grupo activo y 155/72 mmHg en el grupo controlado con placebo. El tratamiento activo redujo el ictus en un 36% y cualquier episodio CV en un 32% (SHEP 1991, Sierra 2006, gráfico XX).

El estudio sueco **STOP-Hypertension** realizado en 1.627 pacientes con PAS > 180 mmHg y PAD > 90 mmHg, y edad comprendida entre 70-84 años, también valoraba el beneficio del tratamiento antihipertensivo sobre la morbimortalidad CV. Los pacientes que fueron aleatorizados a tratamiento activo (atenolol, metoprolol, pindolol o hidroclorotiacida con amilorida,) presentaron un significativo menor porcentaje de ECV, mortalidad CV y mortalidad total que el grupo asignado a placebo, tras 4 años de seguimiento (Dälhof 1991, Sierra 2006, gráfico 14).

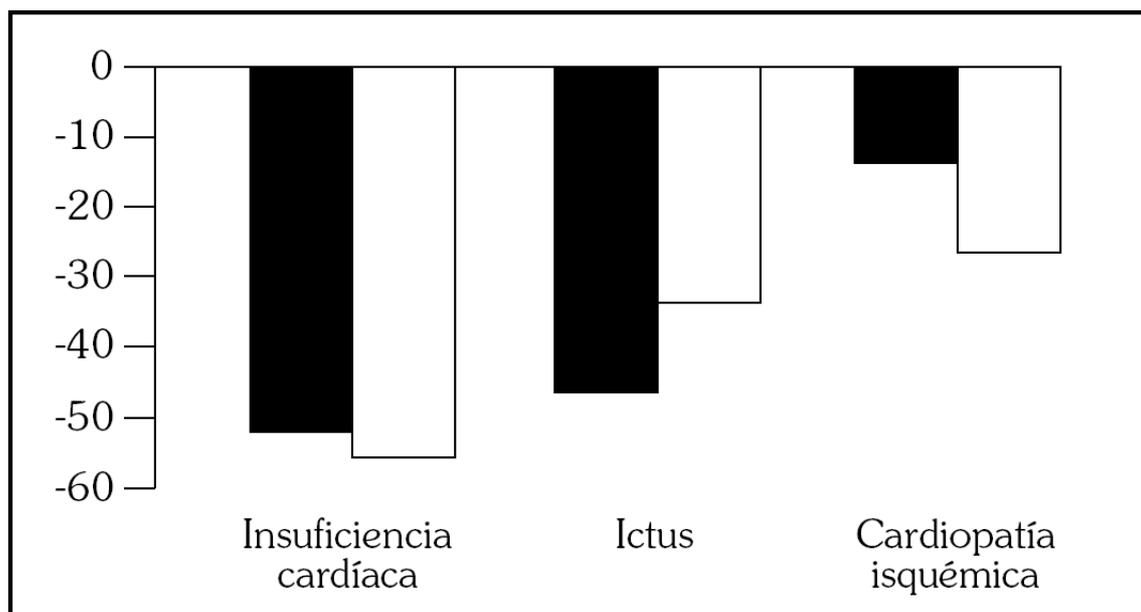


Gráfico 14: Porcentaje en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares por efecto del tratamiento activo frente a placebo en los estudios STOP (barras en blanco) y SHEP (barras negras) para la población mayor de 65 años (Barrios Alonso 2005).

Posteriormente, en 1992, se publicó el **estudio MRC-Elderly** (Medical Research Council Trial in the Elderly) en el que se incluyeron 4.396 pacientes de edades comprendidas entre 65-74 años y con PAS entre 160-209 mmHg y PAD \leq 114 mmHg. Se aleatorizaron en tres ramas: placebo, atenolol (50-100 mg) y amiloride / hidroclorotiacida. Tanto el grupo que recibió diurético como el que recibió betabloqueante mostró una reducción significativa de la incidencia de ictus en comparación con placebo. El tratamiento con diurético también produjo una reducción significativa de eventos coronarios, pero no así el grupo asignado a betabloqueante (Medical Research Council 1992, Sierra 2006).

Años más tarde, en el **estudio Syst-Eur** (Systolic Hypertension in Europe) con una media de edad de 70 años, se incluyeron 2.398 pacientes en el grupo activo (nitrendipino, suplementado con enalapril e hidroclorotiacida según fuera necesario para el control de la PA) y 2.297 en el grupo controlado con placebo y se les siguió una media de 2 años. El objetivo era conseguir una PAS < 150 mmHg. En el grupo activo la PAS disminuyó 23 mmHg y en el grupo control 13

mmHg. Los resultados mostraron reducciones en el grupo de tratamiento del 42% ictus y 33% de eventos CV (Staessen 1997). La variante de este ensayo clínico realizado en la población china (**Syst-China**), edad media 67 años, también evidenció una reducción del 38% en el ictus y del 37% en todos los eventos CV. En este estudio la PA disminuyó en 20/5 mmHg y en 11/2 mmHg en los grupos activo y placebo, respectivamente (Liu 1998, Sierra 2006).

En 2008, salió a la luz el primer estudio realizado por primera vez específicamente en población mayor de 80 años, el **estudio HYVET** (Hypertension in the Very Elderly) (Beckett 2008). En dicho estudio, se asignó de forma aleatoria tratamiento con antihipertensivos o placebo a 3.845 individuos hipertensos con edad ≥ 80 años y PAS ≥ 160 mmHg. Los fármacos antihipertensivos eran un diurético no tiazídico (indapamida) que se complementaba con un fármaco Inhibidor de Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) (Perindopril) cuando era necesario alcanzar una PAS de 150 mmHg. Después de 2 años de tratamiento, con aproximadamente un cuarto de los pacientes usando monoterapia y tres cuartas partes terapia combinada, el ensayo clínico fue interrumpido porque se demostró beneficio en cuanto a la mortalidad en el grupo de tratamiento antihipertensivo. Se evidenció que el tratamiento antihipertensivo reducía la PA en comparación con placebo (144/78 mm Hg versus 161/84 mm Hg) y además reducía la incidencia de ACV (-30%), IC congestiva (-64%), y mortalidad CV (-23%). Aún más notable, fue la reducción significativa (21%) en la incidencia de mortalidad por todas las causas (gráfico 15 y 16).

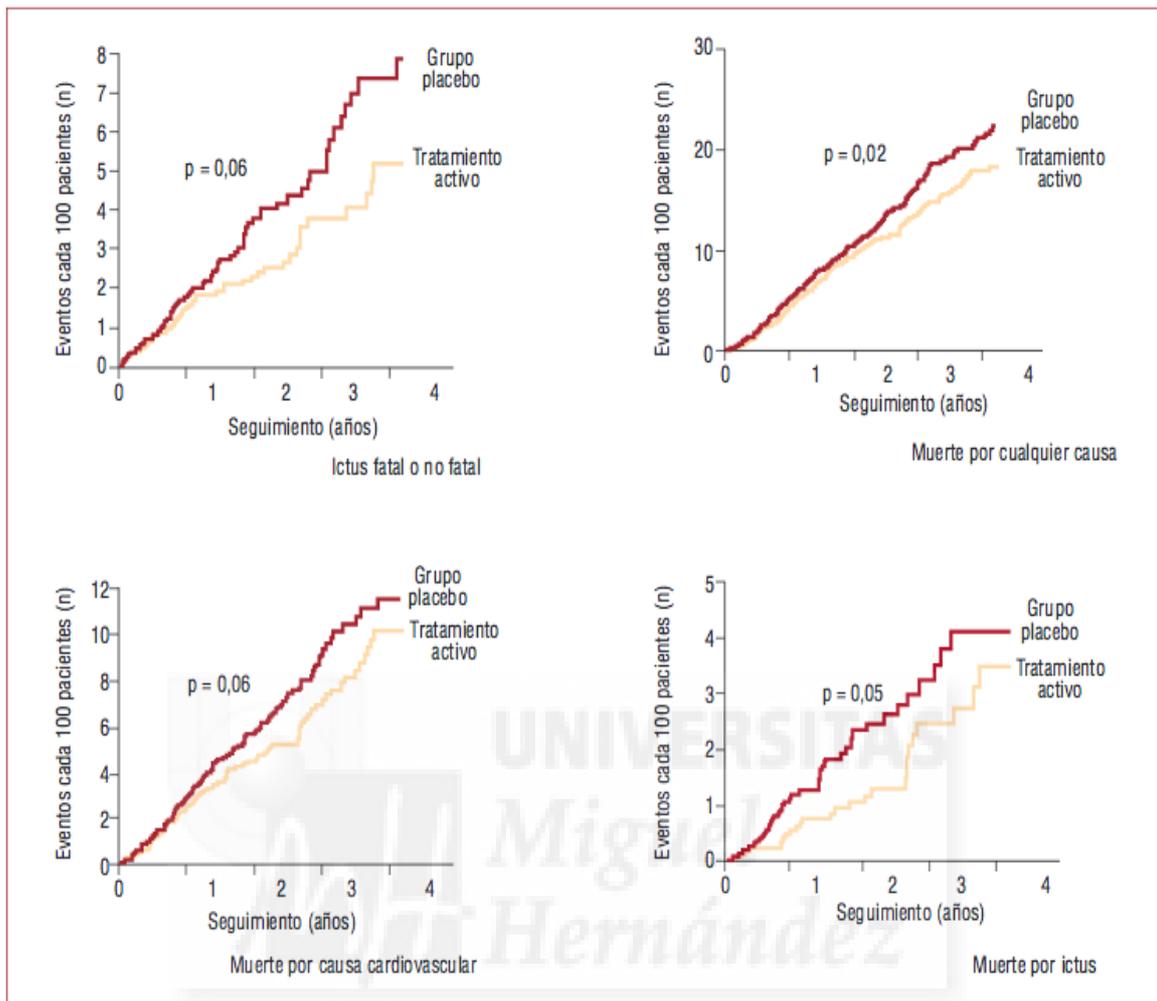


Gráfico 15: Eventos cardiovasculares y mortalidad total, cardiovascular y por ictus en los pacientes del estudio HYVET (Mazón-Ramos 2009).

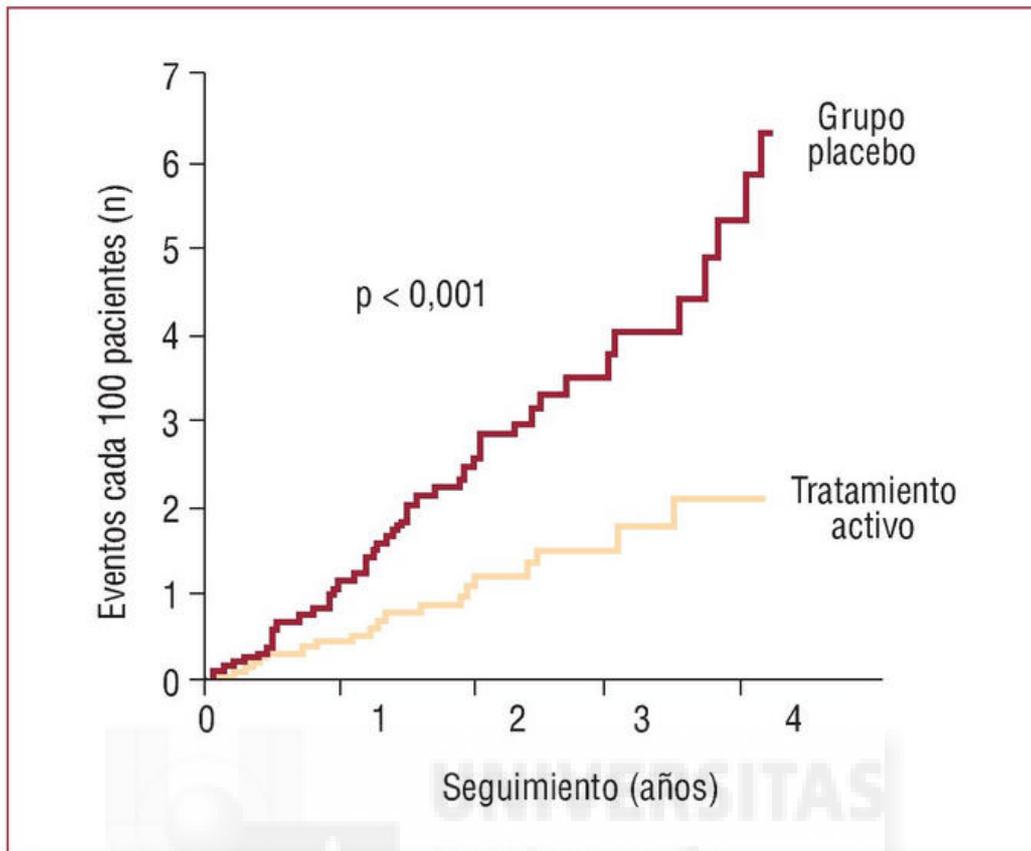


Gráfico 16: Desarrollo de insuficiencia cardíaca en los pacientes del estudio HYVET (Mazón-Ramos 2009).

El tratamiento antihipertensivo fue bien tolerado y los valores de electrolitos en sangre fueron similares en ambos grupos (placebo y tratamiento). Cabe destacar que, en comparación con placebo, el tratamiento antihipertensivo no se acompañó de una mejora significativa en la incidencia de demencia o deterioro cognitivo (Peters 2008), coincidiendo este resultado por el presentado por Lithell en el estudio SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) publicado en 2003 (Lithell 2003). Así pues, los resultados del estudio HYVET ofrecieron una evidencia clara de que el tratamiento antihipertensivo está asociado con disminución en la mortalidad CV y mortalidad por todas las causas en los pacientes mayores de 80 años de edad saludables, incluidos en el estudio, aunque con ciertas limitaciones (Gutiérrez-Misis 2012):

- De forma generalizada, los individuos con HTA grado I (PAS 140-150, PAD 90-95) no han sido incluidos (Aronow 2011).
- Al tratarse de poblaciones seleccionadas para cada ensayo clínico, los

individuos incluidos en estos estudios no son representativos de la población general de mayores. En primer lugar, para evitar abandonos, el reclutamiento de personas mayores se focaliza sobre todo en pacientes con buenas condiciones físicas y mentales y con bajas tasas de ECV previa. Esto difiere de la alta tasa de fragilidad, deterioro cognitivo y presencia de comorbilidad y polifarmacia en individuos mayores de 60 años y especialmente en mayores de 80 años en la población general. Por ejemplo, en el estudio HYVET, dado que la identificación apropiada de sujetos fue difícil, el reclutamiento requirió alrededor de 8 años y fue posible gracias a la participación países del Este de Europa y China, que en conjunto supusieron el 98% de la población de estudio. Además, la prematura interrupción del estudio, supuso un tiempo de seguimiento relativamente corto (media de 1,8 años). Se desconoce si los beneficios del tratamiento antihipertensivo persistirán después de 2 o 3 años. Además, la media de edad del estudio fue de 83 años, y sólo una pequeña fracción fue mayor de 85 años de edad, lo que deja abierta la cuestión de si el beneficio se extendería a edades mucho más mayores de aquellas investigadas en ensayos previos.

- Finalmente, las cifras límites o puntos de corte óptimos de PA para reducir eventos CV y mortalidad no han sido claramente investigados. Los ensayos clínicos han reportado beneficios del tratamiento de la HTA en los mayores, sin embargo de forma generalizada seleccionan individuos previamente hipertensos y parten de cifras de PA pretratamiento por encima de 160 mmHg de sistólica y alcanzan una PAS postratamiento de máximo 140 mmHg. Por ello, en varios documentos de consenso de las principales sociedades científicas se reconoce (Aronow 2011, Mancina 2009, McManus 2012) que se necesitaría más evidencia de nuevos ensayos clínicos en mayores que partieran de menores cifras de PA pretratamiento y alcanzaran menores cifras de PA en tratamiento, aunque por motivos de seguridad serían difíciles de llevar a cabo.

Tabla 9: Estudios sobre tratamiento antihipertensivo en población anciana
(Aronow 2011).

Estudio (año)	N	Edad media (años)	Tratamiento	Resultado
EWPHE (1985)	840	72	HTC / triamterene ± metildopa Placebo	- 38% de mortalidad cardíaca frente a placebo
SHEP (1991)	4.736	72	Clortalidona ± atenolol / reserpina Placebo	- 36% de ictus y - 32% de ECV frente a placebo
STOP-HTN (1991)	1.627	76	Atenolol / metroprolol / pinodolol / HTC + amiloride Placebo	Menor porcentaje de ECV, mortalidad CV y mortalidad total frente a placebo
MRC (1992)	4.396	70	Atenolol HTC / amiloride Placebo	Reducción ictus Rama diurético: reducción eventos coronarios
Syst-Eur (1997)	4.695	70	Nitrendipino ± enalapril / HTC Placebo	- 42% de ictus y - 33% de ECV frente a placebo
Syst-China (1998)	2.394	67	Nitrendipino ± captopril / HTC Placebo	- 38% de ictus y - 37% de ECV frente a placebo
HYVET (2008)	3.845	84	Indapamida + perindopril Placebo	- 30% de ACV, - 64% de ICC, - 23% de mortalidad CV, - 21% de mortalidad total



2. Justificación de la tesis





2. Justificación de la tesis.

En los últimos años ha ido aumentando el interés por las ECV y sus FR. La HTA, junto con la DM, la dislipemia y el tabaquismo son los principales FR para la ECV. Asimismo, los FRCV varían considerablemente en las diferentes regiones del mundo y están estrechamente relacionados con los estilos de vida.

A pesar de que son múltiples las guías que aconsejan pautas para el adecuado control y prevención de la ECV, ésta continúa siendo la principal causa de muerte a nivel mundial. Así pues, hoy en día existe mucho debate sobre la necesidad de detección precoz del riesgo CV para identificar aquellos pacientes que precisan de intervenciones más precoces y agresivas.

La HTA es una enfermedad asintomática y fácil de detectar, sin embargo, cursa con complicaciones graves y letales si no se trata a tiempo, por tanto sigue siendo una silenciosa causa de muerte a nivel mundial. Además el control de la PA en pacientes hipertensos difiere en función del procedimiento de valoración. Este hecho puede estar acentuado en los mayores de 65 años.

En la actualidad, debido al envejecimiento de la población, está aumentando la prevalencia de la HTA. De ahí el interés de realizar el presente estudio con el objetivo de identificar factores pronósticos a medio plazo en la población hipertensa mayor de 65 años de nuestra comunidad, la cual no suele estar en ensayos clínicos.



3. Hipótesis y objetivos





3. Hipótesis y objetivos.

3.1. HIPÓTESIS.

En los pacientes hipertensos mayores de 65 años de una zona mediterránea la presencia de determinados factores clínicos y analíticos es útil para predecir eventos CV a medio plazo.

3.2. OBJETIVOS.

- Objetivo principal: Identificar variables predictoras de mortalidad en población hipertensa mayor de 65 años de una zona mediterránea.
- Objetivos secundarios:
 1. Identificar variables clínicas, analíticas y electrocardiográficas predictoras de ingreso por enfermedad coronaria en población hipertensa mayor de 65 años de una zona mediterránea.
 2. Identificar variables clínicas, analíticas y electrocardiográficas predictoras de ingreso por IC en población hipertensa mayor de 65 años de una zona mediterránea.
 3. Identificar variables clínicas, analíticas y electrocardiográficas predictoras de ingreso por ictus en población hipertensa mayor de 65 años de una zona mediterránea.
 4. Analizar la utilidad pronóstica de los valores y patrones de la MAPA en población hipertensa mayor de 65 años de una zona mediterránea.



4. Material y métodos





4. Material y métodos.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

4.1.1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio epidemiológico, observacional, longitudinal prospectivo y multicéntrico, de ámbito asistencial, realizado en la Comunidad Valenciana con población hipertensa mayor de 65 años que acudía al Centro de Salud o a una Unidad Hospitalaria de HTA. Este registro llamado **FAPRES** (Morillas 2010), tuvo como objetivo principal el estudiar la prevalencia de FA en esta población.

4.1.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO: CRITERIOS DE SELECCIÓN.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de ambos sexos de edad mayor de 65 años.
2. Pacientes con diagnóstico previo de HTA (PA en consulta \geq 140/90 mmHg o con tratamiento antihipertensivo previo) como mínimo desde 3 meses antes del inicio del estudio.
3. Pacientes que otorguen su consentimiento a participar en el estudio.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con circunferencia del brazo de más de 42 cms.
2. No otorgar el consentimiento a participar en el estudio.
3. Pacientes con condiciones que les incapaciten para realizar el estudio (por ejemplo: abuso de alcohol o drogas, falta de colaboración manifiesta, demencia, etc.).

4.1.3. PERÍODO DE OBSERVACIÓN.

Los datos necesarios para evaluar los objetivos previstos en el protocolo se registraron durante una única visita y posteriormente se realizó un seguimiento

telefónico y/o mediante revisión de historia clínica electrónica de estos pacientes durante 2 años con recogida de la mortalidad global y los ingresos hospitalarios por ECV (angina, IAM, revascularización coronaria, IC y/o ACV) acontecidos.

4.1.4. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.

El reclutamiento de los pacientes participantes se llevó a cabo mediante la inclusión de los tres primeros pacientes que acudieron a la consulta el primer día de visita de la semana de cada investigador, durante las 5 semanas que duraba el período de reclutamiento, siempre y cuando cumplieran todos los criterios de inclusión descritos anteriormente y ninguno de los de exclusión. Se previó un reclutamiento de unos 15 pacientes por investigador dentro del período de reclutamiento anteriormente citado.

A los pacientes susceptibles de participar en el estudio se les realizó una visita basal en la que se recogió toda la información clínica relevante respecto a los objetivos del estudio.

4.1.5. RECLUTAMIENTO DE INVESTIGADORES.

Los investigadores fueron seleccionados buscando una muestra representativa de la población a estudiar, por lo que se seleccionaron facultativos tanto de Atención Primaria como especialistas de Unidades Hospitalarias de HTA.

El número de investigadores seleccionados para su participación en el estudio dependió del peso geográfico poblacional de cada una de las provincias de la Comunidad Valenciana.

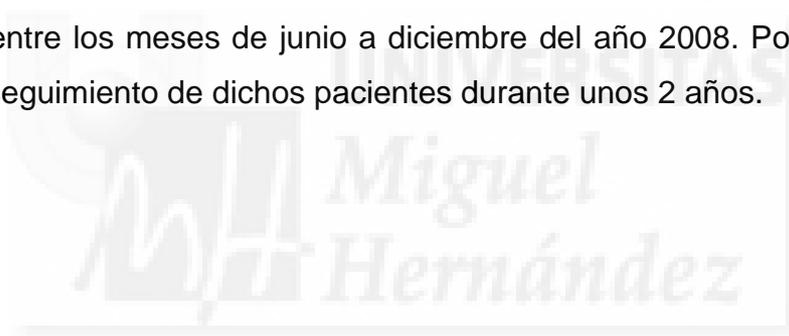
4.1.6. PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Asumiendo que la población en la Comunidad Valenciana era de 5.000.000 de sujetos, se realizó un cálculo estadístico para precisar el tamaño muestral concluyéndose con la necesidad de una muestra aleatoria poblacional mínima de 1.485 sujetos. Se estimó una tasa de reposición del 20%.

Para conseguir dicho tamaño muestral se planteó la participación de 100 investigadores, cada uno de los cuales debería incluir 15 pacientes seleccionados por muestreo no probabilístico, mediante inclusión estrictamente consecutiva de los casos, en un plazo no superior a 5 semanas por investigador. No obstante, finalmente el número definitivo de pacientes incluidos en el estudio ha dependido del número de investigadores participantes en el estudio, un total de 69, y de la tasa de reclutamiento de los mismos.

4.1.7. CALENDARIO.

La redacción del protocolo de investigación (código LAC-FA-0406), aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castellón (junio 2007) y formación se realizó durante los meses de abril a junio de 2008, posteriormente la inclusión de los pacientes con recogida de datos basales se realizó entre los meses de junio a diciembre del año 2008. Posteriormente se realizó un seguimiento de dichos pacientes durante unos 2 años.



4.2. VARIABLES.

4.2.1. DATOS DEL INVESTIGADOR.

- Identidad digital del investigador.
- Atención Primaria / especialista.
- Nombre y apellidos del investigador.
- Número de colegiado.
- Centro de asistencia.
- Dirección.
- Código Postal.
- Población.
- Teléfono del investigador.
- Dirección de correo electrónico.
- Horario de atención telefónica.

4.2.2. DATOS DEL PACIENTE.

A) Datos de filiación.

- Fecha de visita.
- ID del paciente.
- Nombre y apellidos.
- NIF.
- Dirección.
- Código postal.
- Población.
- Observaciones.
- Teléfono fijo trabajo / particular o móvil.

B) Datos sociodemográficos.

- Edad.
- Sexo.

C) Datos antropométricos.

- Talla.
- Peso.
- Perímetro abdominal medido con cinta métrica flexible a nivel del punto medio entre el borde inferior de las costillas y la cresta iliaca, pasando por el medio centímetro más cercano al ombligo con valores de normalidad < 102 cm en varones y < 88 cm en mujeres.

D) Datos clínicos.

- Años de evolución de HTA.
- PA clínica:
 - Presión arterial sistólica (PAS).
 - Presión arterial diastólica (PAD).
 - Promedio de dos tomas de PAS y PAS realizadas en consulta, asegurando el estado de reposo del paciente y empleando un manguito adecuado. (Seguir indicaciones del Anexo VI. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005 de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial).
 - Frecuencia cardiaca (1 única toma).
- PA en la MAPA:
 - Hora inicio y final del registro.
 - Tipo de manguito (normal/obesos).
 - Valores promedio de la PAS/PAD/FC en 24 horas.
 - Valores promedio de la PAS/PAD/FC en período de descanso.
 - Valores promedio de la PAS/PAD/FC en período de actividad.
 - Registro obtenido siguiendo las indicaciones para la MAPA de la Guía de Hipertensión Arterial 2005 de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (Marín¹ 2005).
- Factores de riesgo: Antecedentes patológicos:
 - Patología cardíaca:
 1. Angina previa.

2. Infarto previo.
 3. Revascularización coronaria (angioplastia coronaria transluminal percutánea y/o cirugía de by-pass).
 4. IC.
 5. Trasplante cardíaco.
- Enfermedad cerebrovascular:
 1. Ictus previo (accidente isquémico transitorio o ACV agudo).
 2. Estenosis carotídea $\geq 50\%$ conocida.
 3. Cirugía carotídea (bypass / angioplastia / endarterectomía).
 - Patología renal conocida:
 1. Insuficiencia renal: Creatinina $> 1.5\text{mg/dl}$ en varones y $>1.4\text{mg/dl}$ en mujeres. FGe $\leq 60\text{ml/min}$. Diálisis.
 2. Presencia de micro o macroalbuminuria.
 3. Trasplante renal.
 - Patología vascular periférica:
 1. ITB ≤ 0.90 .
 2. Arteriografía que muestre obstrucción $\geq 50\%$ en miembros inferiores.
 3. Angioplastia o revascularización de miembros inferiores.
 4. Amputación que afecta a miembros inferiores.
- Antecedentes de riesgo CV:
 - Hipertensión: se consideró hipertenso todo paciente que presentase antecedentes previos de HTA ($\geq 140/90$ mmHg en diferentes ocasiones separadas en el tiempo) o estuviera recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos.
 - Tabaquismo:
 - Se consideró fumador a todo paciente que consumiera diariamente algún tipo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros o tabaco no inhalado) durante por lo menos el último mes.
 - Se consideró ex-fumador, al paciente que hubiera dejado de fumar al menos 1 año antes.

- Ejercicio físico: Se consideró que practicaba ejercicio físico quien reconociera que andaba activamente al menos 30 minutos/día o hacía algún tipo de deporte 3 días/semana.
- DM (tipo 1 y 2): Se consideró diabético todo paciente con antecedentes de DM (glucemia basal ≥ 126 mg/dl en dos ocasiones) o estuviera recibiendo tratamiento para la DM.
- Hipercolesterolemia: Se consideró pacientes con hipercolesterolemia aquellos con antecedentes de elevación de cLDL (≥ 160 mg/dl), o estuvieran recibiendo tratamiento previo con dieta o hipolipemiantes.
- Antecedentes familiares de ECV prematura, en varón \leq de 55 años o en mujer \leq de 65 años.

E) Analítica básica (válida en los últimos 6 meses).

- Hemoglobina (g/dl).
- Leucocitos (/mm³)
- Glucemia basal (mg/dl).
- Colesterol total (mg/dl).
- cHDL (mg/dl).
- cLDL (mg/dl).
- Triglicéridos (mg/dl).
- Creatinina (mg/dl).
- Cociente albúmina/creatinina en la primera muestra de orina de la mañana.

F) Electrocardiograma.

- El ECG fue remitido por correo a un centro de referencia donde 2 cardiólogos expertos analizaron de forma independiente los siguientes hallazgos:
 - FA: Ausencia de ondas p junto con un intervalo RR irregular.
 - Crecimiento de aurícula izquierda: Onda P > 2.5 mm (0.25 mV) de altura o > 0.12 seg. de longitud (3 cuadros pequeños).
 - Criterios de HVI:
 - Sokolow: S(V1) + R(V5-6) > 35 mm. o

- Cornell modificado: $R(aVL) + S(V3) \geq 24\text{mm}$ (varones) ó 20mm (mujeres) o
- Sobrecarga ventricular izquierda (Strain).
- Bloqueos intraventriculares: Hemibloqueo anterior, bloqueo completo de rama derecha del Haz de His (BCRDHH), bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His (BDRHH).
- Signos de cardiopatía. Presencia de ondas Q de necrosis: Duración de la onda Q $\geq 0,04$ segundos o el voltaje de la onda Q es mayor del 25% del voltaje de la onda R en dicha derivación.

G) MAPA: Monitorización ambulatoria de la PA en periodo de 24 horas que se efectuó con dispositivos Spacelabs 90207 (Spacelabs Inc. Richmond, Washington, USA) específicamente distribuidos para el proyecto. Los monitores se programaron para realizar una medida de la PA cada 20 minutos durante el día y 30 minutos por la noche. La mayoría de los registros se realizaron en días laborables y los pacientes fueron instruidos para mantener sus actividades cotidianas y dejar el brazo en reposo para las medidas. Los periodos diurno y nocturno se definieron individualmente en cada registro de acuerdo con los horarios de acostarse y levantarse referidos por el paciente. La empresa externa responsable de la base de datos realizó controles de calidad para excluir aquellos registros que no cumplieron con una serie de criterios preestablecidos: a) duración mínima de 24 horas, b) al menos una lectura válida por hora, c) al menos 14 medidas válidas durante el periodo de actividad, y d) al menos 7 lecturas válidas durante el periodo de descanso. De acuerdo con las directrices de la ESH/ESC (Mancia 2013) se definió como buen control ambulatorio valores de PA en periodo de 24 horas $< 130/80$ mmHg (PAS/PAD respectivamente).

H) Tratamiento farmacológico actual (tratamiento farmacológico que el paciente está siguiendo en el momento de entrar a la consulta), prestando especial atención a los fármacos antihipertensivos, antiagregantes, anticoagulantes y estatinas.

- Principio activo.

4.2.3. VARIABLES PRINCIPALES DE SEGUIMIENTO.

- Mortalidad global, por cualquier causa.
- Mortalidad por causa CV.
- Ingresos hospitalarios por causa CV (angina, IAM, IC o ACV).



4.3. ASPECTOS ÉTICOS.

Cada investigador realizó el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Declaración de Helsinki 2013). El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Harmonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio fue comunicado a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y su elaboración fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón.

4.3.1. EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO PARA LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.

Los pacientes incluidos en el estudio no fueron sometidos a ninguna consideración experimental. Por ello, los pacientes incluidos en el presente estudio no presentaron ningún riesgo adicional por su participación en el mismo, ni tampoco por su rechazo a participar.

4.3.2. HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO.

Aún tratándose de un estudio descriptivo observacional en el que no se realiza ninguna intervención o modificación sobre la conducta médica habitual, se solicitó el consentimiento expreso del paciente para su inclusión en el estudio. Se

informó al paciente de las características del estudio, utilizando para ello la Hoja de Información al Paciente que se incluye en el anexo 1 de este trabajo.

Tras asegurarse de que el paciente había comprendido lo que representa participar en el estudio, el médico debía de obtener, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario del paciente (anexo 2). En el modelo de consentimiento se hizo constar la fecha y firmas del médico investigador y paciente, así como del representante legal en caso de que el paciente presentase alguna discapacidad o patología que no le permitiera su cumplimentación. En el caso de que el consentimiento no se pudiera obtener por escrito, el proceso para obtenerlo tuvo que ser documentado y atestiguado formalmente.

4.3.3. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.

A) Datos de los pacientes.

Los datos de los pacientes facilitados por el médico en los formularios de registro de datos fueron sometidos a un proceso de disociación, de forma que se preservara la identidad del paciente. Tal y como se establece en la L.O. 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se informó al paciente que los datos que éste facilitaba, serían sometidos a un procedimiento de disociación de tal forma que sería imposible su identificación por otra persona a excepción de su médico. En cualquier caso, los datos de pacientes registrados como resultado de este estudio se consideraron confidenciales y fueron utilizados con el único propósito de satisfacer los objetivos de investigación.

Cada investigador se comprometió a llevar a cabo el estudio de acuerdo con lo que está establecido en el protocolo del mismo, de cuyo contenido fue informado de forma previa al inicio del estudio. A fin de preservar la confidencialidad de los datos de los pacientes recabados durante el estudio y de garantizar la disociación de los mismos, el investigador se comprometió a cumplir escrupulosamente las instrucciones establecidas en el protocolo y a no registrar en el cuaderno de recogida de datos más datos de los solicitados, evitando en particular, aquéllos que puedan identificar al paciente, entendiendo que toda actividad realizada en este sentido será llevada a cabo bajo su única y exclusiva responsabilidad. El médico investigador mantuvo un registro confidencial por

separado que relacionaba los códigos de identificación con el nombre y domicilio de los pacientes.

Los datos de carácter personal fueron tratados con el grado de protección adecuado, según el Real Decreto 994/1999 de 11 de junio, tomándose las medidas de seguridad necesarias para evitar su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado por parte de terceros que lo puedan utilizar para finalidades distintas a las que han sido solicitados al Usuario.

Las medidas de seguridad para el acceso y tratamiento de la información consistieron en :

- Un canal de comunicación seguro desde el propio terminal del usuario hasta el servidor de datos dónde residía la información a acceder. En este canal de comunicación la información transmitida era codificada bajo protocolo SSL que garantiza la confidencialidad de la transmisión.
- Un servidor de base de datos dónde la información residente se mantenía encriptada y el acceso era restringido.

B) Datos del investigador.

El hecho de que un investigador participara en el estudio significó que previamente tenía que dar el consentimiento (anexo 3) para que sus datos (nombre completo, dirección, centro de trabajo) fueran introducidos en una base de datos informatizada, cuya única finalidad era la de facilitar información, si lo deseaba, sobre la evolución del estudio así como favorecer los aspectos logísticos y de organización necesarios para el desarrollo del mismo. Estos datos también permitieron al Promotor mantener informado al investigador acerca de sus productos y servicios. Todos los datos personales del Investigador han estado sometidos a tratamiento confidencial al amparo de lo que establece la normativa aplicable (L.O. 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). Los investigadores han podido ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, respecto de los datos personales que les hubieren sido recabados, solicitándolo por escrito al responsable del fichero: Laboratorios Lácer S.A.

4.4. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

4.4.1. RECOGIDA DE DATOS.

Con el fin de facilitar la recogida de los datos necesarios para el estudio, se diseñó y desarrolló una aplicación informática compatible con Windows que permitía, a los investigadores del proyecto, introducir y notificar los datos de los distintos casos (referidos a las variables anteriormente detalladas) mediante un sencillo cuaderno de recogida de datos electrónico (Anexo 4). La aplicación permitió adjuntar al cuaderno de recogida de datos un fichero de informe de MAPA (SpaceLabs) mediante el uso de la plataforma de Internet www.cardiorisc.com. El registro ECG en papel fue remitido por correo al centro de referencia para su análisis. Este cuaderno de recogida de datos se pudo enviar fácilmente mediante conexión directa a Internet o correo electrónico a voluntad del médico.

Este software proporcionó funcionalidades adicionales para los investigadores como la consulta de la base de datos de medicamentos (Vademécum) con ayudas de consulta estructurada. En la plataforma tecnológica de la aplicación se utilizó una interfaz gráfica basada en Microsoft Windows, con bases de datos MS Access e integración en el entorno MS Office. La aplicación fue compatible con sistemas MS Windows 9X o superiores y era auto instalable.

4.4.2. MONITORIZACIÓN.

Se realizó un muestreo aleatorio de un 10% de los cuadernos de recogida de datos registrados y una monitorización telefónica para comprobar los datos más relevantes de los pacientes seleccionados. Asimismo, se puso a disposición de todos los centros un teléfono de contacto para resolver las incidencias que puedan darse durante el trabajo de campo.

4.4.3. PLAN DE ANÁLISIS.

Los datos recogidos han sido introducidos en una base de datos informática para su posterior análisis de los datos mediante el programa

estadístico IBM - SPSS de Windows versión 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Todos los datos introducidos en el estudio se describen en términos de tendencia central, medidas de dispersión y frecuencias relativas.

Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y como media (DE) para las cuantitativas. Se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para las variables de interés asumiendo normalidad mediante una prueba de Kolmogorov-Smirnov y utilizando el método exacto para proporciones pequeñas.

Para la comparación de medias se utilizó el test de la t de Student para datos independientes. Cuando se compararon datos cuantitativos que no seguían una distribución normal se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y para la posible asociación entre variables cualitativas la prueba Chi cuadrado, así como el cálculo de medidas de efecto (odds ratio [OR] para las variables categóricas y diferencias de medias para las variables cuantitativas).

Para establecer las variables que se asociaron con la presencia de los eventos CV, se realizó un análisis multivariable de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariable y las de reconocida relevancia clínica, a partir de lo cual se calcularon los OR correspondientes de cada variable y sus intervalos de confianza al 95%.

Para el cálculo del tiempo hasta la aparición de algún evento CV o mortalidad se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

Se ha establecido la significación estadística en una $p < 0,05$.

5. Resultados





5. Resultados.

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

De los 1.028 hipertensos basalmente incluidos en estudio FAPRES, 1.003 pacientes (97,6%) finalizaron el seguimiento tras una mediana de 803 (721-896) días, y sobre ellos se ha realizado el presente estudio.

La media de edad de los participantes fue de 72,8 años, el porcentaje de hombres y mujer es similar y la evolución media de la HTA en torno a los 10 años. El índice de masa corporal medio estaba cerca de la obesidad grado 1 y los valores medios de PA clínica estuvieron en torno a 147/81 mmHg. En la tabla 6 se recogen las principales características de la población.

Los FRCV más prevalentes en esta población fueron el sedentarismo, seguido por la hipercolesterolemia, la DM y ya más de lejos, el tabaquismo activo y el consumo de alcohol.

Respecto a la morbilidad CV previa predominaba el antecedente de enfermedad coronaria, que incluía la angina con un 11%, el IAM con un 6,5% y/o revascularización coronaria (angioplastia coronaria transluminal percutánea y/o la cirugía) con un 5,1%. Le seguían en frecuencia el ictus, la IC y por último de episodios previos de FA (tabla 10).

Tabla 10: Características demográficas y clínicas basales.

Variable	Datos
Características demográficas	
Número de pacientes	1.003
Edad media (años)	72,8 ± 5,8
Mujeres	527 (52,5%)
Antecedentes	
Años de evolución de la hipertensión arterial	10,9 ± 8,3
Diabetes mellitus	276 (27,5%)
Hipercolesterolemia	484 (48,3%)
Enfermedad coronaria	146 (14,6%)
Insuficiencia cardíaca	72 (7,2%)
Ictus	75 (7,5%)
Episodio de fibrilación auricular	36 (3,6%)
Hábitos de vida	
Tabaquismo activo	90 (9%)
Consumo de alcohol	38 (3,8%)
Ejercicio físico	369 (36,8%)
Variables antropométricas	
Perímetro abdominal (cm)	98,5 ± 11,6
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	29,1 ± 4,2
Presión arterial sistólica clínica (mmHg)	146,7 ± 18,9
Presión arterial diastólica clínica (mmHg)	81,1 ± 11
Presión de pulso (mmHg)	65,6 ± 7,9

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

5.1.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El 35,9% de nuestros pacientes estaban en tratamiento antihipertensivo en monoterapia, el 35,7% en biterapia y el 22,4% precisaban de 3 o más fármacos para el control de su PA. Un 6% de los pacientes sólo llevaba tratamiento con dieta y ejercicio.

Los antihipertensivos más utilizados eran los Antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II), seguidos de los diuréticos y los IECA. Con menor frecuencia se utilizaron los betabloqueantes, los calcioantagonistas y la doxazosina (tabla 11).

En monoterapia el fármaco más utilizado fueron los ARA-II con un 48,1% seguidos de los IECA con un 25% y los diuréticos con un 12,2%. Los betabloqueantes, calcioantagonistas y doxazosina se utilizaron en un porcentaje muy bajo en monoterapia (6,7%, 5,8% y 1,9% respectivamente).

Cerca del 20% de nuestros pacientes estaba antiagregado y el 6,5% anticoagulado con acenocumarol.

Destacar que 51,4% (54) de los pacientes con FA (episodio de FA previa o FA en el ECG) estaba anticoagulado.

Uno de cada cuatro pacientes estudiados estaba en tratamiento con estatinas (tabla 11). Es importante el dato de que el 48,3% (234) de los pacientes con antecedente de hipercolesterolemia llevaba este tratamiento.

Tabla 11: Tratamiento farmacológico de la población de estudio.

Fármacos	Datos
Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina	244 (24,3%)
Antagonistas del receptor de la angiotensina II	594 (59,2%)
Betabloqueantes	197 (19,6%)
Diuréticos	515 (51,3%)
Calcioantagonistas	167 (16,7%)
Doxazosina	90 (9%)
Antiagregantes	196 (19,5%)
Acenocumarol	65 (6,5%)
Estatinas	259 (25,8%)

Los valores se expresan en n (%).

5.1.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

Los resultados analíticos de nuestra población se detallan en la tabla 12, entre ellos destacar la presencia de albuminuria con un CAC de 40 mg/g.

Tabla 12: Características analíticas basales de la población de estudio.

Variable	Datos
Características analíticas	
Glucemia basal (mg/dl)*	108,6 ± 32
cLDL (mg/dl)*	118,6 ± 34,1
cHDL (mg/dl)*	52,8 ± 13,1
Triglicéridos (mg/dl)*	128,4 ± 73,8
Filtrado glomerular estimado (ml/min)*	74,9 ± 22,4
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	39,9 ± 110,9

Los valores se expresan en media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 972 pacientes, cLDL 881 pacientes, cHDL 901 pacientes, triglicéridos 953 pacientes, filtrado glomerular estimado 646 pacientes, cociente albúmina/creatinina 547 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.1.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

Al analizar el ECG, sólo 69 pacientes presentaban FA, de los cuales 17 desconocían la presencia de esta arritmia. La prevalencia de FA en nuestro estudio ha sido del 10,5% (6,9% con FA en el ECG y un 3,6% en ritmo sinusal pero con antecedente de episodios de FA).

El resto de características electrocardiográficas se muestran en la siguiente tabla (tabla 13).

Tabla 13: Características electrocardiográficas basales de la población de estudio.

Variable	Datos
Características electrocardiográficas	
Frecuencia cardíaca (lpm)*	71,78 ± 14
Fibrilación auricular	69 (6,9%)
Hipertrofia ventricular izquierda	172 (17,1%)
Bloqueo completo rama izquierda haz de His	26 (2,6%)
Bloqueo completo rama derecha haz de His	56 (5,6%)
Hemibloqueo anterior	88 (8,8%)
Bloqueo completo rama derecha y hemibloqueo anterior	35 (3,5%)
Onda Q de necrosis	25 (2,5%)
Crecimiento aurícula izquierda	53 (5,4%)

Los valores se expresan en media ± desviación estándar o n (%).

* Datos recogidos en menor población: Frecuencia cardíaca 981 pacientes.

5.2. MORTALIDAD GLOBAL.

Durante el seguimiento de los 1.003 pacientes se produjeron 41 fallecimientos con una mortalidad global del 4,1%.

5.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

En la tabla 14 se muestran las principales diferencias entre los fallecidos y los que sobrevivieron en el periodo de seguimiento. Los paciente fallecidos fueron en un mayor porcentaje de sexo varón, presentaron una mayor edad media, tuvieron con mayor frecuencia el antecedente de IC y enfermedad coronaria y presentaron una menor PAD y consecuentemente una mayor PP. Además fueron más sedentarios. Por el contra, no presentaron diferencias en cuanto a los años de evolución de la HTA, presencia de DM, hipercolesterolemia o tabaquismo.

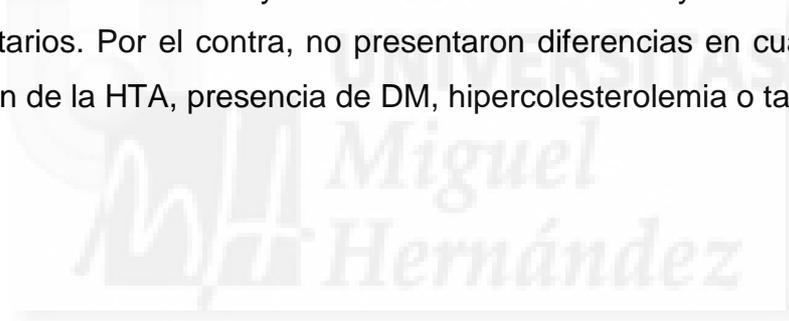


Tabla 14: Características demográficas y clínicas según mortalidad global.

Variables	Muertos	Vivos	p
Características demográficas			
Número de pacientes	41 (4,1%)	962 (95,9%)	-
Edad media (años)	77,3 ± 6,6	72,7 ± 5,7	< 0,001
Varones	27 (65,9%)	449 (46,7%)	0,016
Antecedentes			
Años de evolución de la HTA	12 ± 7,5	10,9 ± 8,3	0,397
Diabetes mellitus	14 (34,1%)	262 (27,2%)	0,332
Hipercolesterolemia	14 (34,1%)	470 (48,9%)	0,065
Enfermedad coronaria	15 (36,6%)	131 (13,6%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	10 (24,4%)	62 (6,4%)	< 0,001
Ictus	5 (12,2%)	70 (7,3%)	0,224
Episodio fibrilación auricular	1 (2,4%)	35 (3,6%)	1
Hábitos de vida			
Tabaquismo activo	5 (12,2%)	85 (8,8%)	0,406
Consumo de alcohol	0	38 (4%)	0,398
Ejercicio físico	5 (12,2%)	364 (37,8%)	0,001
Características clínicas			
Perímetro abdominal (cm)	96,5 ± 12,3	98,54 ± 11,6	0,262
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	28,7 ± 4,6	29,2 ± 4,2	0,544
PAS clínica (mmHg)	147,6 ± 20,1	146,7 ± 18,8	0,755
PAD clínica (mmHg)	76,3 ± 8,1	81,3 ± 11,1	0,005
Presión de pulso	71,3 ± 20,2	65,4 ± 17,8	0,039

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

HTA: hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Al analizar el tratamiento de los ambos grupos de pacientes, observamos que los pacientes fallecidos recibían más frecuentemente tratamiento anticoagulante, sin diferencias en el resto de fármacos (tabla 15).

Tabla 15: Tratamiento farmacológico según mortalidad global.

Variables	Muertos	Vivos	p
IECA	11 (26,8%)	233 (24,2%)	0,703
ARA-II	23 (56,1%)	571 (59,4%)	0,678
Betabloqueantes	9 (22%)	188 (19,5%)	0,704
Diuréticos	17 (41,5%)	498 (51,8%)	0,196
Calcioantagonistas	8 (19,5%)	159 (16,5%)	0,615
Doxazosina	3 (7,3%)	87 (9%)	0,705
Antiagregantes	10 (24,4%)	186 (19,3%)	0,424
Acenocumarol	6 (14,6%)	59 (6,1%)	0,044
Estatinas	10 (24,4%)	249 (25,9%)	0,831

Los valores se expresan en n (%) o media \pm desviación estándar.

IECA: Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

5.2.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

Por otro lado al comparar los valores analíticos observamos que los pacientes que fallecieron presentaron niveles más bajos de cHDL, sin advertir diferencias significativas en el resto de parámetros (tabla 16).

Tabla 16: Características analíticas según mortalidad global.

Variables	Muertos	Vivos	P
Glucemia basal (mg/dl)*	109,5 ± 25,5	108,5 ± 32,3	0,850
cLDL (mg/dl)*	112,6 ± 32,5	118,9 ± 34,1	0,279
cHDL (mg/dl)*	46,9 ± 9,4	53 ± 13,1	0,006
Triglicéridos (mg/dl)*	119,7 ± 53,7	128,8 ± 74,5	0,463
Filtrado glomerular estimado (ml/min)*	71,6 ± 32,5	75,1 ± 21,9	0,342
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	111,7 ± 222,9	36,7 ± 102	0,117

Los valores se expresan media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 972 pacientes, cLDL 881 pacientes, cHDL 901 pacientes, triglicéridos 953 pacientes, filtrado glomerular estimado 946 pacientes, cociente albúmina/creatinina 547 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.2.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

En el análisis del ECG no se encontraron diferencias entre ambas poblaciones, salvo una mayor presencia de la onda Q de necrosis en los pacientes fallecidos (9,8% vs 2,2%; $p < 0,05$) [tabla 17].

Tabla 17: Características electrocardiográficas según mortalidad global.

Variables	Muertos	Vivos	P
Frecuencia cardíaca (lpm)*	72,3 ± 15,9	71,8 ± 13,9	0,819
Fibrilación auricular	5 (12,2%)	64 (6,7%)	0,195
Hipertrofia ventricular izquierda	10 (24,4%)	162 (16,8%)	0,209
BCRIHH	3 (7,3%)	23 (2,4%)	0,086
BCRDHH	2 (4,9%)	54 (5,6%)	0,841
Hemibloqueo anterior	2 (4,9%)	86 (8,9%)	0,572
BCRDHH + hemibloqueo anterior	2 (4,9%)	33 (3,4%)	0,650
Onda Q de necrosis	4 (9,8%)	21 (2,2%)	0,016
Crecimiento aurícula izquierda	3 (7,3%)	50 (5,2%)	0,473

Los valores se expresan en media ± desviación estándar o n (%).

* Datos recogidos en menor población: Frecuencia cardíaca 981 pacientes.

BCRIHH: bloqueo completo rama izquierda del haz de His, BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

5.2.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, los factores asociados a la mortalidad global fueron la edad, la enfermedad coronaria y la IC previas. Por el contrario, el ejercicio físico, el antecedente de hipercolesterolemia y el sexo femenino se asociaron con menor mortalidad (tabla 18).

Tabla 18: Análisis multivariante. Factores asociados a mortalidad global.

Variable	Mortalidad global	
	OR (IC del 95%)	P
Edad*	1,12 (1,06 – 1,19)	< 0,001
Enfermedad coronaria previa	3,97 (1,75 – 9,02)	0,001
Ejercicio físico	0,22 (0,07– 0,65)	0,006
Hipercolesterolemia previa	0,38 (0,17 – 0,85)	0,018
Sexo femenino	0,40 (0,18 – 0,86)	0,020
Insuficiencia cardíaca previa	2,54 (1,08 – 5,97)	0,033

* OR calculada para el incremento en 1 año.

VARIABLES introducidas en el modelo: edad, sexo, presión arterial sistólica media, presión arterial diastólica media, presión de pulso, índice de masa corporal, años de evolución de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria previa, insuficiencia cardíaca previa, ictus previo, tabaquismo, ejercicio físico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia previa, uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas, acenocumarol, antiagregantes, estatinas, filtrado glomerular, cHDL, fibrilación auricular en el electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

5.3. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.

5.3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Durante el estudio de los 1003 pacientes 21 de ellos fallecieron por causas de origen no CV. En el seguimiento de los 982 pacientes restantes 20 de ellos fallecieron por causa CV.

Los pacientes fallecidos por esta causa fueron en mayor porcentaje varones, presentaban mayor edad media, como antecedentes tenían más frecuentemente IC y enfermedad coronaria, su PAD fue menor y eran personas más sedentarias (tabla 19).



Tabla 19: Características demográficas y clínicas según mortalidad cardiovascular.

Variables	Muertos CV	Vivos	P
Características demográficas			
Número de pacientes	20 (2%)	962 (98%)	-
Edad media (años)	78,6 ± 6,2	72,7 ± 5,7	< 0,001
Varones	14 (70%)	449 (46,7%)	0,039
Antecedentes			
Diabetes mellitus	8 (40%)	262 (27,2%)	0,206
Hipercolesterolemia	6 (30%)	470 (48,9%)	0,095
Enfermedad coronaria	10 (50%)	131 (13,6%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	6 (30%)	62 (6,4%)	0,002
Ictus	4 (20%)	70 (7,3%)	0,057
Episodio fibrilación auricular	1 (5%)	35 (3,6%)	0,530
Hábitos de vida			
Tabaquismo activo	1 (5%)	85 (8,8%)	0,548
Consumo de alcohol	0	38 (4%)	0,365
Ejercicio físico	1 (5%)	364 (37,8%)	0,003
Características clínicas			
Años de evolución de la HTA	12,35 ± 8,2	10,88 ± 8,3	0,433
Perímetro abdominal (cm)	94,4 ± 12,8	98,5 ± 11,6	0,114
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	28,1 ± 4,4	29,2 ± 4,2	0,286
PAS clínica (mmHg)	147,7 ± 25,6	146,7 ± 18,8	0,804
PAD clínica (mmHg)	74,1 ± 8,3	81,3 ± 11,1	0,004
Presión de pulso (mmHg)	73,6 ± 24,6	65,4 ± 17,8	0,151

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

CV: Cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.3.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Al analizar el tratamiento de los fallecidos por causa CV observamos en que casi la mitad de ellos estaban antiagregados y un 20% llevaba tratamiento anticoagulante, con porcentajes menores en los pacientes vivos (tabla 20).

Tabla 20: Tratamiento farmacológico según mortalidad cardiovascular.

Tratamiento	Muertos CV	Vivos	P
IECA	7 (35%)	233 (24,2%)	0,293
ARA-II	10 (50%)	571 (59,4%)	0,400
Betabloqueantes	5 (25%)	188 (19,5%)	0,569
Diuréticos	7 (35%)	498 (51,8%)	0,138
Calcioantagonistas	4 (20%)	159 (16,5%)	0,760
Doxazosina	1 (5%)	87 (9%)	0,531
Antiagregantes	9 (45%)	186 (19,3%)	0,009
Acenocumarol	4 (20%)	59 (6,1%)	0,034
Estatinas	5 (20%)	249 (25,9%)	0,929

Los valores se expresan en n (%) o media.

CV: Cardiovascular, IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.

5.3.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

Dentro de los parámetros analíticos que presentaban los fallecidos es de destacar el hallazgo de un cHDL más bajo (tabla 21).

Tabla 21: Características analíticas según mortalidad cardiovascular.

Características analíticas	Muertos CV	Vivos	P
Glucemia basal (mg/dl)*	114,1 ± 30,5	108,5 ± 32,3	0,446
cLDL (mg/dl)*	116,8 ± 38,4	118,9 ± 34,1	0,801
cHDL (mg/dl)*	43,6 ± 8,9	53 ± 13,1	0,003
Triglicéridos (mg/dl)*	115 ± 47	128,8 ± 74,5	0,424
Filtrado glomerular estimado (ml/min)*	71,3 ± 17,8	75,1 ± 21,9	0,441
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	175,4 ± 279,4	36,7 ± 102	0,086

Los valores se expresan en media ± desviación estándar.

CV: Cardiovascular.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 952 pacientes, cLDL 863 pacientes, cHDL 883 pacientes, triglicéridos 935 pacientes, filtrado glomerular estimado 927 pacientes, cociente albúmina/creatinina 537 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.3.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

A nivel electrocardiográfico un 20% de los fallecidos por causa CV estaba en FA y un 15% presentaba una onda Q de necrosis, con una prevalencia significativamente menor en los pacientes vivos (tabla 22).

Tabla 22: Características electrocardiográficas según mortalidad cardiovascular.

Características ECG	Muertos CV	Vivos	P
Frecuencia cardíaca (lpm)*	72,9 ± 13	71,8 ± 14	0,720
Fibrilación auricular	4 (20%)	64 (6,7%)	0,044
Hipertrofia ventricular izquierda	5 (25%)	162 (16,8%)	0,363
BCRIHH	1 (5%)	23 (2,4%)	0,393
BCRDHH	1 (5%)	54 (5,6%)	0,906
Hemibloqueo anterior	1 (5%)	86 (8,9%)	0,539
BCRDHH + Hemibloqueo anterior	2 (10%)	33 (3,4%)	0,157
Onda Q de necrosis	3 (15%)	21 (2,2%)	0,011
Crecimiento aurícula izquierda	1 (5%)	50 (5,2%)	0,969

Los valores se expresan en media ± desviación estándar o n (%).

CV: Cardiovascular, BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

* Datos recogidos en menor población: Frecuencia cardíaca 942 pacientes.

5.3.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, los factores asociados a la mortalidad CV fueron la edad y la enfermedad coronaria previa. Por el contrario el antecedente de hipercolesterolemia, el aumento de cHDL y la realización de ejercicio físico se asociaron con menor mortalidad.

Aunque no se obtuvieron diferencias significativas, en los pacientes antiagregados se observó una tendencia hacia la mayor mortalidad CV. En contra, la disminución de la PAD clínica media presentó una tendencia hacia el aumento de la mortalidad (tabla 23).



Tabla 23: Análisis multivariante. Factores asociados a mortalidad cardiovascular.

Variable	Mortalidad cardiovascular	
	OR (IC del 95%)	P
Edad*	1,17 (1,07 – 1,27)	< 0,001
Hipercolesterolemia previa	0,15 (0,04 – 0,54)	0,004
Enfermedad coronaria previa	5,12 (1,47 – 17,86)	0,010
HDL colesterol	0,94 (0,89 – 0,98)	0,010
Ejercicio físico	0,11 (0,01 – 0,85)	0,035
Antiagregación	3,00 (0,90 – 9,99)	0,073
Presión arterial diastólica media	0,96 (0,91 – 1,01)	0,103

* OR calculada para el incremento en 1 año.

VARIABLES INTRODUCIDAS EN EL MODELO: edad, sexo, presión arterial sistólica media, presión arterial diastólica media, presión de pulso, índice de masa corporal, años de evolución de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria previa, insuficiencia cardíaca previa, ictus previo, tabaquismo, ejercicio físico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia previa, uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas, acenocumarol, antiagregantes, estatinas, filtrado glomerular, cHDL, fibrilación auricular en el electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

5.4. INGRESO POR ENFERMEDAD CORONARIA.

5.4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

El 4,4% de los pacientes incluidos en el estudio precisaron de ingreso hospitalario por la presencia de algún evento coronario, incluyéndose en estos ingresos aquellos causados por angina, IAM o revascularización coronaria (angioplastia coronaria transluminal percutánea y/o cirugía).

Los pacientes ingresados por enfermedad coronaria fueron varones en más del 60% de los casos y entre sus antecedentes personales más frecuentes estaba la enfermedad coronaria previa, la IC, la hipercolesterolemia y la DM, asimismo presentaron una menor PAD comparado con los pacientes que no sufrieron estos eventos (tabla 24).



Tabla 24: Características demográficas y clínicas basales según ingreso por enfermedad coronaria.

Variables	Evento coronario	Sin evento coronario	P
Características demográficas			
Número de pacientes	44 (4,4%)	959 (95,6%)	-
Edad media (años)	74,2 ± 5,8	72,8 ± 5,8	0,118
Varones	28 (63,6%)	448 (46,7%)	0,028
Antecedentes			
Diabetes mellitus	19 (43,2%)	257 (26,8%)	0,017
Hipercolesterolemia	29 (65,9%)	455 (47,4%)	0,017
Enfermedad coronaria	28 (63,6%)	118 (12,3%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	8 (18,2%)	64 (6,7%)	0,010
Ictus	3 (6,8%)	72 (7,5%)	1
Episodio de fibrilación auricular	4 (9,1%)	32 (3,3%)	0,068
Hábitos de vida			
Tabaquismo activo	6 (13,6%)	84 (8,8%)	0,268
Consumo de alcohol	1 (2,3%)	37 (3,9%)	1
Ejercicio físico	19 (43,2%)	350 (36,5%)	0,369
Características clínicas			
Años de evolución de la HTA	11,3 ± 9,1	10,9 ± 8,2	0,764
Perímetro abdominal (cm)	98,5 ± 10,2	98,4 ± 11,7	0,970
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	28,3 ± 4	29,2 ± 4,2	0,160
PAS clínica (mmHg)	143,9 ± 22,5	146,8 ± 18,7	0,307
PAD clínica (mmHg)	76,5 ± 10,8	81,3 ± 11	0,005
Presión de pulso (mmHg)	67,4 ± 21,1	65,6 ± 17,8	0,513

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

HTA: hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Estos pacientes que sufrieron un evento coronario utilizaban con mayor frecuencia tratamiento betabloqueante, antiagregante y estatinas (tabla 25).

Tabla 25: Tratamiento farmacológico según ingreso por enfermedad coronaria.

Tratamiento	Evento coronario	Sin evento coronario	P
IECA	11 (25%)	233 (24,3%)	0,915
ARA-II	28 (63,6%)	566 (59%)	0,542
Betabloqueantes	15 (34,1%)	182 (19%)	0,014
Diuréticos	23 (52,3%)	492 (51,3%)	0,900
Calcioantagonistas	7 (15,9%)	160 (16,7%)	0,893
Doxazosina	3 (6,8%)	87 (9,1%)	0,791
Antiagregantes	27 (71,4%)	169 (17,6%)	< 0,001
Acenocumarol	3 (6,8%)	62 (6,5%)	0,759
Estatinas	19 (43,2%)	240 (25%)	0,007

Los valores se expresan en n (%).

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.

5.4.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

A nivel analítico no se encontraron diferencias significativas entre ambas poblaciones que presentaron valores muy similares (tabla 26).

Tabla 26: Características analíticas según ingreso por enfermedad coronaria.

Características analíticas	Evento coronario	Sin evento coronario	P
Glucemia basal (mg/dl)*	113,1 ± 41,2	108,4 ± 31,6	0,469
cLDL (mg/dl)*	109,8 ± 33,3	119 ± 34,1	0,107
cHDL (mg/dl)*	50,3 ± 13,2	52,9 ± 13	0,239
Triglicéridos (mg/dl)*	115,4 ± 59,8	129 ± 74,4	0,248
Filtrado glomerular estimado (ml/min)*	69,44 ± 18,22	75,2 ± 22,6	0,108
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	66 ± 134,4	38,7 ± 109,8	0,337

Los valores se expresan en media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 972 pacientes, cLDL 881 pacientes, cHDL 901 pacientes, triglicéridos 953 pacientes, filtrado glomerular estimado 946 pacientes, cociente albúmina/creatinina 547 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.4.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

No se encontraron grandes diferencias entre ambas poblaciones en el análisis electrocardiográfico, salvo una mayor presencia de HVI en la población que sufrió un evento coronario durante el seguimiento (29,5% vs 16,6%; $p < 0,05$) (tabla 27).

Tabla 27: Características electrocardiográficas según ingreso por enfermedad coronaria.

Características ECG	Evento coronario	Sin evento coronario	P
Frecuencia cardíaca (lpm)*	69,6 ± 13	71,9 ± 14	0,289
Fibrilación auricular	3 (6,8%)	66 (6,9%)	0,987
Hipertrofia ventricular izquierda	13 (29,5%)	159 (16,6%)	0,026
BCRIHH	2 (4,5%)	24 (2,5%)	0,317
BCRDHH	1 (2,3%)	55 (5,7%)	0,508
Hemibloqueo anterior	2 (4,5%)	86 (9%)	0,421
BCRDHH + hemibloqueo anterior	0	35 (3,6%)	0,397
Onda Q de necrosis	2 (4,5%)	23 (2,4%)	0,301
Crecimiento aurícula izquierda	2 (4,5%)	51 (5,3%)	0,823

Los valores se expresan en media ± desviación estándar o n (%).

* Datos recogidos en menor población: Frecuencia cardíaca 981 pacientes.

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

5.4.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, los factores asociados al ingreso por enfermedad coronaria fueron la enfermedad coronaria previa y el uso de antiagregación. La mayor presión arterial diastólica media se asoció al descenso de eventos coronarios (tabla 28).

Tabla 28: Multivariante. Factores asociados a ingreso por enfermedad coronaria.

Variable	Ingreso por evento coronario	
	OR (IC del 95%)	P
Enfermedad coronaria previa	6,00 (2,85 – 12,58)	< 0,001
Antiagregación	3,12 (1,50 – 6,48)	0,002
Presión arterial diastólica media	0,96 (0,93 – 0,99)	0,041

VARIABLES INTRODUCIDAS EN EL MODELO: edad, sexo, presión arterial sistólica media, presión arterial diastólica media, presión de pulso, índice de masa corporal, años de evolución de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria previa, insuficiencia cardíaca previa, ictus previo, tabaquismo, ejercicio físico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia previa, uso de inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas, acenocumarol, antiagregantes, estatinas, filtrado glomerular, cHDL, fibrilación auricular en el electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

5.5. INGRESO POR INSUFICIENCIA CARDÍACA.

5.5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

El 3,5% de los pacientes precisó de ingreso por IC durante el estudio. La edad media de este grupo fue mayor que la edad de los que no precisaron de ingreso hospitalario, sin embargo no hubieron diferencias significativas en cuanto al sexo.

Estos pacientes presentaron con mayor frecuencia el antecedente de enfermedad coronaria, IC y DM. Asimismo presentaron cifras menores de PAD (tabla 29).



Tabla 29: Características de la población según ingreso por insuficiencia cardíaca.

Variables	Ingreso por insuficiencia cardíaca	Sin ingreso	P
Características demográficas			
Número de pacientes	35 (3,5%)	968 (96,5%)	-
Edad media (años)	76,9 ± 5,9	72,7 ± 5,7	< 0,001
Varones	17 (48,6%)	459 (47,4%)	0,893
Antecedentes			
Diabetes mellitus	14 (40%)	262 (27,1%)	0,092
Hipercolesterolemia	21 (60%)	463 (47,8%)	0,157
Enfermedad coronaria	14 (40%)	132 (13,6%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	14 (40%)	58 (6%)	< 0,001
Ictus	1 (2,9%)	74 (7,6%)	0,509
Episodio de fibrilación auricular	2 (5,7%)	34 (3,5%)	0,361
Hábitos de vida			
Tabaquismo activo	3 (8,6%)	87 (9%)	0,933
Consumo de alcohol	0	38 (3,9%)	0,639
Ejercicio físico	8 (22,9%)	361 (37,3%)	0,082
Características clínicas			
Años de evolución de la HTA	12,7 ± 7,2	10,9 ± 8,3	0,193
Perímetro abdominal (cm)	100,4 ± 13,8	98,4 ± 11,5	0,313
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	29,6 ± 5,3	29,1 ± 4,2	0,475
PAS clínica (mmHg)	144,4 ± 22,5	146,8 ± 18,8	0,454
PAD clínica (mmHg)	76,3 ± 11,6	81,2 ± 11	0,009
Presión de pulso (mmHg)	68 ± 20,3	65,5 ± 17,9	0,421

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

IC: Insuficiencia cardíaca, HTA: hipertensión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El grupo de pacientes que ingresó por IC llevaba tratamiento diurético y anticoagulante en mayor proporción que los que no ingresaron (tabla 30).

Tabla 30: Tratamiento farmacológico según ingreso por insuficiencia cardíaca.

Tratamiento	Ingreso por insuficiencia cardíaca	Sin ingreso	P
IECA	9 (25,7%)	235 (24,3%)	0,846
ARA-II	24 (68,6%)	570 (58,6%)	0,252
Betabloqueantes	11 (31,4%)	186 (19,2%)	0,074
Diuréticos	25 (71,4%)	490 (50,6%)	0,016
Calcioantagonistas	7 (20%)	160 (16,5%)	0,588
Doxazosina	3 (8,6%)	87 (9%)	0,933
Antiagregantes	10 (28,6%)	186 (19,2%)	0,170
Acenocumarol	9 (25,7%)	56 (5,8%)	< 0,001
Estatinas	12 (34,3%)	247 (25,5%)	0,244

Los valores se expresan en n (%).

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.

5.5.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

Analíticamente los pacientes que ingresaron por IC presentaron un peor filtrado glomerular y una tendencia hacía un mayor grado de albuminuria y cifras menores de cHDL (tabla 31).

Tabla 31: Características analíticas según ingreso por insuficiencia cardíaca.

Variables	Ingreso por insuficiencia cardíaca	Sin ingreso	P
Glucemia basal (mg/dl)*	110,4 ± 29	108,5 ± 32,15	0,735
cLDL (mg/dl)*	120,6 ± 35,4	118,6 ± 34	0,741
cHDL (mg/dl)*	48,5 ± 11,1	52,9 ± 13,1	0,056
Triglicéridos (mg/dl)*	124,3 ± 51,3	128,6 ± 74,5	0,748
Filtrado glomerular estimado (ml/min)*	67,1 ± 23	75,2 ± 22,4	0,037
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	151,3 ± 299	34,2 ± 88,3	0,052

Los valores se expresan en media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 972 pacientes, cLDL 881 pacientes, cHDL 901 pacientes, triglicéridos 953 pacientes, filtrado glomerular estimado 946 pacientes, cociente albúmina/creatinina 547 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.5.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

Los pacientes que ingresaron por IC presentaron en mayor proporción criterios de HVI, FA y crecimiento de aurícula izquierda. No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de trastornos de la conducción intraventricular entre ambas poblaciones (tabla 32).

Tabla 32: Características electrocardiográficas según ingreso por insuficiencia cardíaca.

Variables	Insuficiencia cardíaca	Sin insuficiencia cardíaca	P
Frecuencia cardíaca (lpm)*	71,06 ± 16,5	71,8 ± 14	0,792
Fibrilación auricular	9 (25,7%)	60 (6,2%)	< 0,001
Hipertrofia ventricular izquierda	15 (42,9%)	157 (16,2%)	< 0,001
BCRIHH	2 (5,7%)	24 (2,5%)	0,229
BCRDHH	3 (8,6%)	53 (5,5%)	0,439
Hemibloqueo anterior	3 (8,6%)	85 (8,8%)	0,966
BCRDHH + hemibloqueo anterior	2 (5,7%)	33 (3,4%)	0,348
Onda Q de necrosis	2 (5,7%)	23 (2,4%)	0,216
Crecimiento aurícula izquierda	5 (14,3%)	48 (5%)	0,033

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Frecuencia cardíaca 981 pacientes.

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

5.5.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, los factores asociados al ingreso por IC fueron la IC previa, la HVI, la enfermedad coronaria previa y la edad. Los diuréticos presentaron una tendencia hacia el ingreso de esta población (tabla 33).

Tabla 33: Multivariante. Factores asociados a ingreso por insuficiencia cardíaca.

Variable	Ingreso por insuficiencia cardíaca	
	OR (IC del 95%)	P
Insuficiencia cardíaca previa	4,07 (1,72 – 9,62)	< 0,001
Hipertrofia ventricular izquierda	2,75 (1,27 – 5,99)	0,011
Enfermedad coronaria previa	2,57 (1,14 – 5,82)	0,023
Edad*	1,08 (1,02– 1,15)	0,025
Diuréticos	2,19 (0,94 – 5,09)	0,068

* OR calculada para el incremento en 1 año.

VARIABLES INTRODUCIDAS EN EL MODELO: edad, sexo, presión arterial sistólica media, presión arterial diastólica media, presión de pulso, índice de masa corporal, años de evolución de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria previa, insuficiencia cardíaca previa, ictus previo, tabaquismo, ejercicio físico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia previa, uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas, acenocumarol, antiagregantes, estatinas, filtrado glomerular, cHDL, fibrilación auricular en el electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

5.6. INGRESO POR ICTUS.

5.6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Un 4,4% de los pacientes en seguimiento precisó del ingreso hospitalario por ictus. No hubieron diferencias significativas en cuanto al sexo y edad en ambos grupos.

Los pacientes que ingresaron por ictus tenían en mayor proporción el antecedente de otros ictus previo, eran más fumadores y más sedentarios (tabla 34).



Tabla 34: Características demográficas y clínicas según ingreso por ictus.

Variables	Ictus	Sin ictus	P
Características demográficas			
Número de pacientes	44 (4,4%)	959 (95,6%)	-
Edad media (años)	73,5 ± 5,1	72,9 ± 5,8	0,490
Varones	22 (50%)	454 (47,3%)	0,730
Antecedentes			
Diabetes mellitus	13 (29,5%)	263 (27,4%)	0,758
Hipercolesterolemia	22 (50%)	462 (48,2%)	0,813
Enfermedad coronaria	9 (20,5%)	137 (14,3%)	0,257
Insuficiencia cardíaca	3 (6,8%)	69 (7,2%)	0,925
Ictus	12 (27,3%)	63 (6,6%)	< 0,001
Episodio de fibrilación auricular	36 (3,8%)	0	0,40
Hábitos de vida			
Tabaquismo activo	8 (18,2%)	82 (8,6%)	0,029
Consumo de alcohol	2 (4,5%)	36 (3,8%)	0,788
Ejercicio físico	9 (20,5%)	360 (37,5%)	0,022
Características clínicas			
Años de evolución de la HTA	10,9 ± 9	10,9 ± 8,2	0,998
Perímetro abdominal (cm)	97,6 ± 12	98,5 ± 11,6	0,613
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	28,5 ± 3,5	29,2 ± 4,2	0,324
PAS clínica (mmHg)	147,4 ± 17,3	146,7 ± 19	0,814
PAD clínica (mmHg)	80,8 ± 8,9	81,1 ± 11,1	0,872
Presión de pulso (mmHg)	66,6 ± 15,4	65,6 ± 18,1	0,730

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

5.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El grupo de pacientes que ingresó por ictus llevaba tratamiento antiagregante con mayor frecuencia. Sin embargo, llevaba tratamiento con diuréticos en menor porcentaje que el otro grupo (tabla 35).

Tabla 35: Tratamiento farmacológico según ingreso por ictus.

Tratamiento	Ictus	Sin ictus	P
IECA	12 (27,3%)	232 (24,2%)	0,641
ARA-II	25 (56,8%)	569 (59,3%)	0,740
Betabloqueantes	7 (15,9%)	190 (19,8%)	0,524
Diuréticos	16 (36,4%)	499 (52%)	0,042
Calcioantagonistas	4 (9,1%)	163 (17%)	0,169
Doxazosina	3 (6,8%)	87 (9,1%)	0,791
Antiagregantes	14 (31,8%)	182 (19%)	0,036
Acenocumarol	4 (9,1%)	61 (6,4%)	0,523
Estatinas	14 (31,8%)	245 (25,5%)	0,353

Los valores se expresan en n (%) o media \pm desviación estándar.

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.

5.6.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

En el estudio compartido entre ambas poblaciones no se encontraron diferencias significativas (tabla 36).

Tabla 36: Características analíticas según ingreso por ictus.

Características analíticas	Ictus	Sin ictus	P
Glucemia basal (mg/dl)*	106,4 ± 29,6	108,7 ± 32,1	0,653
cLDL (mg/dl)*	124,5 ± 31,6	118,3 ± 34,2	0,258
cHDL (mg/dl)*	52,6 ± 11,8	52,8 ± 13,1	0,908
Triglicéridos (mg/dl)*	113,8 ± 50,2	129,1 ± 74,7	0,189
Filtrado glomerular estimado(ml/min)*	78,1 ± 29,8	74,8 ± 22,1	0,360
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	101,6 ± 264,9	36,9 ± 96,7	0,225

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 972 pacientes, cLDL 881 pacientes, cHDL 901 pacientes, triglicéridos 953 pacientes, filtrado glomerular estimado 946 pacientes, cociente albúmina/creatinina 547 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.6.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

Tampoco encontramos diferencias significativas en el análisis comparativo del ECG de ambas poblaciones (tabla 37).

Tabla 37: Características electrocardiográficas según ingreso por ictus.

Características ECG	Ictus	Sin ictus	P
Frecuencia cardíaca (lpm)*	73 ± 12,8	71,7 ± 14,1	0,554
Fibrilación auricular	1 (2,3%)	68 (7,1%)	0,357
Hipertrofia ventricular izquierda	6 (13,6%)	166 (17,3%)	0,527
BCRIHH	2 (4,5%)	24 (2,5%)	0,317
BCRDHH	2 (4,5%)	54 (5,6%)	0,759
Hemibloqueo anterior	2 (4,5%)	86 (9%)	0,421
BCRDHH + hemibloqueo anterior	3 (6,8%)	32 (3,3%)	0,195
Onda Q de necrosis	2 (4,5%)	23 (2,4%)	0,301
Crecimiento aurícula izquierda	4 (9,1%)	49 (5,1%)	0,285

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: FC 981 pacientes.

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

5.6.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, los factores asociados al ingreso por ictus fueron el antecedente de otro ictus previo y el tabaquismo activo. El ejercicio físico y el uso de diuréticos se asociaron a menor porcentaje de ingreso, y los calcioantagonistas mostraron una tendencia hacia la reducción de ingresos (tabla 38).

Tabla 38: Análisis multivariante. Factores asociados ingreso por ictus.

Variable	Ingreso por ictus	
	OR (IC del 95%)	P
Ictus previo	7,60 (3,48 – 16,59)	< 0,001
Ejercicio físico	0,38 (0,17 – 0,83)	0,015
Tabaquismo	2,53 (1,08 – 5,91)	0,032
Diuréticos	0,50 (0,25 – 0,98)	0,044
Calcioantagonistas	0,35 (0,11 – 1,06)	0,063
Fibrilación auricular	0,23 (0,03 – 1,76)	0,156

VARIABLES introducidas en el modelo: edad, sexo, presión arterial sistólica media, presión arterial diastólica media, presión de pulso, índice de masa corporal, años de evolución de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria previa, insuficiencia cardiaca previa, ictus previo, tabaquismo, ejercicio físico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia previa, uso de inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas, acenocumarol, antiagregantes, estatinas, filtrado glomerular, cHDL, fibrilación auricular en el electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

5.7. ANÁLISIS DEL SUBGRUPO “MAPA”.

De los 1003 pacientes que finalizaron el seguimiento, cerca del 90% (923) se les realizó una MAPA, la cual no resultó válida en 7 ellos por problemas técnicos por lo que la muestra final asciende a 916 pacientes.

5.7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Las características basales de estos pacientes, que se exponen en la tabla 39, son similares a los de la población general.



Tabla 39: Características demográficas y clínicas basales del subgrupo “MAPA”.

Variable	Datos
Características demográficas	
Número de pacientes	916 (89,5%)
Edad media (años)	73 ± 5,8
Mujeres	477 (52,1%)
Antecedentes	
Diabetes mellitus	255 (27,8%)
Hipercolesterolemia	444 (48,5%)
Enfermedad coronaria	132 (14,4%)
Insuficiencia cardíaca	68 (7,4%)
Ictus	68 (7,4%)
Episodio de fibrilación auricular	63 (6,9%)
Hábitos de vida	
Tabaquismo activo	81 (8,8%)
Consumo de alcohol	36 (3,9%)
Ejercicio físico	330 (36%)
Características clínicas	
Años de evolución de la HTA	10,7 ± 8
Perímetro abdominal (cm)	98,5 ± 11,6
Índice de masa corporal (Kgs/m ²)	29,1 ± 4,2

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

Los valores medios de PAS/PAD en la clínica y en la MAPA de 24 horas de la población se muestran en la tabla 40.

Tabla 40: Valores de presión arterial clínica y ambulatoria del subgrupo "MAPA".

Presión arterial	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PP (mmHg)
Clínica	146,6 ± 18,5	81,1 ± 11	65,5 ± 17,9
MAPA 24 horas	128,1 ± 14,7	70,4 ± 9,2	57,7 ± 12,4
MAPA actividad	129,9 ± 15,1	72,4 ± 9,6	57,5 ± 12,6
MAPA descanso	123,2 ± 16,7	64,9 ± 9	58,3 ± 13

Los valores se expresan en media ± desviación estándar.

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

La PA clínica y ambulatoria se correlacionaron de forma significativa ($r=0,397$ para la PAS y $r=0,342$ para la PAD, $p<0,001$), así como la PP clínica y en MAPA de 24 horas ($r=0,487$, $p<0,01$).

En el estudio comparativo la PA clínica fue mayor que la ambulatoria con diferencias significativas ($p<0,001$), siendo 18,5 mmHg más elevada la PAS clínica y 10,7 mmHg la PAD clínica. De la misma forma la PP también presentó una diferencia significativa ($p<0,001$) de 7,8 mmHg a favor de la PP clínica.

5.7.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

No hubieron cambios significativos respecto al tratamiento llevado por los pacientes del subgrupo “MAPA” respecto a la población general del estudio (tabla 41).

Tabla 41: Tratamiento farmacológico del subgrupo “MAPA”.

Tratamiento	Datos
Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina	221 (24,1%)
Antagonista del receptor de la angiotensina II	547 (59,7%)
Betabloqueantes	172 (18,8%)
Diuréticos	469 (51,2%)
Calcioantagonistas	149 (16,3%)
Doxazosina	81 (8,8%)
Antiagregantes	187 (20,4%)
Acenocumarol	61 (6,7%)
Estatinas	245 (26,7%)

Los valores se expresan en n (%).

5.7.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

Situación que se repitió con los valores analíticos, que no presentó cambios relevantes respecto a la población general (tabla 42).

Tabla 42: Características analíticas del subgrupo “MAPA”.

Características analíticas	Datos
Glucemia basal (mg/dl)*	108,3 ± 32
cLDL (mg/dl)*	118,7 ± 34
cHDL (mg/dl)*	52,8 ± 13,1
Triglicéridos (mg/dl)*	128,4 ± 76,1
Filtrado glomerular estimado (ml/min)*	74,9 ± 22,9
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)*	41,8 ± 115,6

Los valores se expresan media ± desviación estándar.

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 887 pacientes, cLDL 807 pacientes, cHDL 824 pacientes, triglicéridos 868 pacientes, filtrado glomerular estimado 862 pacientes, cociente albúmina/creatinina 497 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

5.7.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

Los hallazgos electrocardiográficos del subgrupo MAPA fueron superponibles a los de la población general del estudio (tabla 43).

Tabla 43: Características electrocardiográficas del subgrupo "MAPA".

Características ECG	Datos
Frecuencia cardíaca (lpm)	71,8 ± 14
Fibrilación auricular	63 (6,9%)
Hipertrofia ventricular izquierda	156 (17%)
Bloqueo completo rama izquierda del haz de His	24 (2,6%)
Bloqueo completo rama derecha del haz de His	47 (5,1%)
Hemibloqueo anterior	82 (9%)
BCRDHH + hemibloqueo anterior	31 (3,4%)
Onda Q de necrosis	23 (2,5%)
Crecimiento aurícula izquierda	49 (5,3%)

Los valores se expresan en media ± desviación estándar o n (%).

BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

5.7.5. SUBANÁLISIS DE LOS PATRONES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

En nuestro estudio distinguimos 3 patrones: patrón *dipper* (que incluye *dipper* extremo, dado que la presencia de este patrón fue testimonial), patrón no *dipper* y patrón *riser*.

De nuestra población 250 (27,3%) presentaron un patrón *dipper*, 412 (45%) un patrón no *dipper* y 254 (27,7%) un patrón *riser*.

5.7.5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Al analizar detenidamente cada uno de los 3 patrones observamos diferencias significativas en diversas variables mostradas en la tabla 44, donde se muestra en superíndices la significación estadística entre grupos.

Tabla 44: Características de la población según el patrón de presión arterial en la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Variable / Patrón	Dipper (1)	No dipper (2)	Riser (3)	P
Características demográficas				
Número	250 (27,3%)	412 (45%)	254 (27,7%)	-
Edad media (años)	71,9 ± 5,9 ^{2,3}	73,2 ± 5,9 ¹	73,6 ± 5,5 ¹	0,002
Mujeres	129 (51,6%)	225 (54,6%)	123 (48,4%)	0,295
Antecedentes				
Años evolución HTA	10,3 ± 8,5	10,6 ± 8	11,3 ± 7,6	0,337
Diabetes mellitus	65 (26%)	108 (26,2%)	82 (32,3%)	0,177
Hipercolesterolemia	99 (36,6%)	193 (46,8%)	122 (45,2%)	0,109
Enfermedad coronaria	18 (7,2%) ^{2,3}	65 (15,8%) ¹	49 (19,3%) ¹	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	11 (4,4%)	33 (8%)	24 (9,4%)	0,080
Ictus	13 (5,2%)	32 (7,8%)	23 (9,1%)	0,240
Hábitos de vida				
Tabaquismo activo	27 (10,8%)	32 (7,8%)	22 (8,7%)	0,409
Consumo de alcohol	15 (6%) ²	9 (2,2%) ¹	12 (4,7%)	0,035
Ejercicio físico	100 (40%)	147 (35,7%)	83 (32,7%)	0,226
Variables antropométricas				
P. abdominal (cm)	98,4 ± 10,9	98,5 ± 11,5	98,5 ± 12,5	0,991
IMC(Kgs/m ²)	29,1 ± 3,9	28,8 ± 3,9	29,5 ± 4,7	0,116
PAS clínica (mmHg)	149,4 ± 19,5 ²	144,9 ± 18 ¹	146,6 ± 18,2	0,010
PAD clínica (mmHg)	82,1 ± 10,3	81,2 ± 11,4	79,9 ± 11,1	0,083
PP clínica (mmHg)	67,3 ± 18,6 ²	63,7 ± 18,2 ¹	66,7 ± 16,3	0,017
MAPA				
PAS en MAPA 24h	127,8 ± 13,8	127 ± 14,5 ³	130,2 ± 15,7 ²	0,024
PAD en MAPA 24h	70,7 ± 9,6	70,4 ± 9	70 ± 9,2	0,657
PP en MAPA 24h	57,3 ± 12 ³	56,6 ± 12 ³	60,3 ± 12,4 ^{1,2}	0,001
PAS actividad MAPA	133,2 ± 14,5 ^{2,3}	128,9 ± 14,6 ¹	128,5 ± 15,9 ¹	< 0,001
PAD actividad MAPA	74,7 ± 10,2 ^{2,3}	72,4 ± 9,1 ^{1,3}	70,1 ± 9,2 ^{1,2}	< 0,001
PP actividad MAPA	58,4 ± 12,7	56,4 ± 12,1	58,3 ± 13,3	0,063
PAS descanso MAPA	113,2 ± 12,8 ^{2,3}	122,1 ± 14,2 ^{1,3}	134,9 ± 16,7 ^{1,2}	< 0,001
PAD descanso MAPA	59,7 ± 8,7 ^{2,3}	64,9 ± 9 ^{1,3}	69,9 ± 10,1 ^{1,2}	< 0,001
PP descanso MAPA	53,5 ± 10,6 ^{2,3}	57,1 ± 11,8 ^{1,3}	65 ± 14,2 ^{1,2}	< 0,001

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

5.7.5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

A continuación en la tabla 45 mostramos los resultados de las variables analizadas en cuanto al tratamiento farmacológico que llevaban los pacientes dependiendo del patrón de PA que presentasen.

Tabla 45: Tratamiento farmacológico según el patrón de presión arterial.

Tratamiento	<i>Dipper</i>	<i>No dipper</i>	<i>Riser</i>	P
IECA	60 (24%)	97 (23,5%)	64 (25,2%)	0,888
ARA-II	154 (61,6%)	241 (58,5%)	152 (59,8%)	0,731
Betabloqueantes	41 (16,4%)	78 (18,9%)	53 (20,9%)	0,436
Diuréticos	131 (52,4%)	202 (49%)	136 (53,5%)	0,477
Calcioantagonistas	34 (13,6%)	62 (15%)	53 (20,9%)	0,058
Doxazosina	17 (6,8%) ³	31 (7,5%)	33 (13%) ¹	0,047 [#]
Antiagregantes	41 (16,4%)	83 (20,1%)	63 (24,8%)	0,064
Acenocumarol	8 (3,2%) ²	36 (8,7%)	17 (6,7%) ¹	0,006 [#]
Estatinas	56 (22,4%)	122 (29,6%)	67 (26,4%)	0,125

Los valores se expresan en n (%) o media \pm desviación estándar.

Significación estadística entre grupos en superíndices.

5.7.5.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el análisis de los valores analíticos según el patrón de PA (tabla 46).

Tabla 46: Características analíticas según el patrón de presión arterial.

Variable / Patrón	<i>Dipper</i>	<i>No dipper</i>	<i>Riser</i>	P
Glucemia basal (mg/dl)*	111,2 ± 35,8	106,1 ± 29,5	109,1 ± 32,4	0,134
cLDL (mg/dl)*	119,8 ± 34,9	119,2 ± 33,3	116,6 ± 34,2	0,561
cHDL (mg/dl)*	53,3 ± 12,5	53,4 ± 13,7	51,6 ± 12,8	0,223
Triglicéridos (mg/dl)*	130,4 ± 67,8	128,6 ± 77,2	126,1 ± 82	0,818
FGe (ml/min)*	76,6 ± 23,3	75,1 ± 24,1	73,1 ± 20	0,239
CAC (mg/g)*	36,4 ± 96,6	43,3 ± 118,4	44,3 ± 115,6	0,824

* Datos recogidos en menor población: Glucemia basal 887 pacientes, cLDL 807 pacientes, cHDL 824 pacientes, triglicéridos 868 pacientes, filtrado glomerular estimado 862 pacientes, cociente albúmina/creatinina 497 pacientes.

cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, FGe: filtrado glomerular estimado, CAC: cociente albúmina/creatinina.

5.7.5.4. ELECTROCARDIOGRAMA.

Los pacientes con patrón *riser* a nivel electrocardiográfico mostraron mayor porcentaje de crecimiento de la aurícula izquierda que cualquiera de los otros 2 patrones de PA (tabla 47).

Tabla 47: Características electrocardiográficas según el patrón de presión arterial.

Variable / Patrón	<i>Dipper</i>	No <i>dipper</i>	<i>Riser</i>	P
Frecuencia cardíaca (lpm)*	73,1 ± 14,8	71,9 ± 12,9	70,4 ± 15	0,107
Fibrilación auricular	16 (6,4%)	31 (7,5%)	16 (6,3%)	0,782
Hipertrofia ventricular izquierda	35 (14%)	73 (17,7%)	48 (18,9%)	0,303
BCRIHH	5 (2%)	10 (2,4%)	9 (3,5%)	0,526
BCRDHH	11 (4,4%)	23 (5,6%)	13 (5,1%)	0,800
Hemibloqueo anterior	17 (6,8%)	38 (9,2%)	27 (10,6%)	0,311
BCRDHH+hemibloqueo anterior	6 (2,4%)	13 (3,2%)	12 (4,7%)	0,333
Onda Q necrosis	5 (2%)	11 (2,7%)	7 (2,8%)	0,831
Crecimiento aurícula izquierda	8 (3,2%) ³	17 (4,1%) ³	24 (9,4%) ^{1,2}	0,013 [#]

Los valores se expresan en media ± desviación estándar o n (%).

* Datos recogidos en menor población: Frecuencia cardíaca 898 pacientes.

Significación estadística entre grupos en superíndices.

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

5.7.5.5. ANÁLISIS DE EVENTOS EN EL SUBGRUPO MAPA.

Al estudiar la mortalidad y los eventos CV acaecidos durante los 2 años de seguimiento en este grupo de pacientes, no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad global, mortalidad CV e ingresos por enfermedad coronaria, IC e ictus (tabla 48).

Tabla 48: Mortalidad y eventos cardiovasculares según patrón de presión arterial.

Morbimortalidad / Patrón	<i>Dipper</i>	No <i>dipper</i>	<i>Riser</i>	P
Mortalidad global	11 (4,4%)	10 (2,4%)	13 (5,1%)	0,154
Mortalidad cardiovascular	5 (2%)	4 (1%)	6 (2,4%)	0,324
Ingreso coronariopatía	9 (3,6%)	16 (3,9%)	17 (6,7%)	0,240
Ingreso por IC	6 (2,4%) ³	13 (3,2%)	16 (6,3%) ¹	0,095 [#]
Ingreso por ictus	8 (3,2%)	25 (6,1%)	9 (3,5%)	0,163

Los valores se expresan en n (%) o media \pm desviación estándar.

IC: Insuficiencia cardíaca.

Significación estadística entre grupos en superíndices.

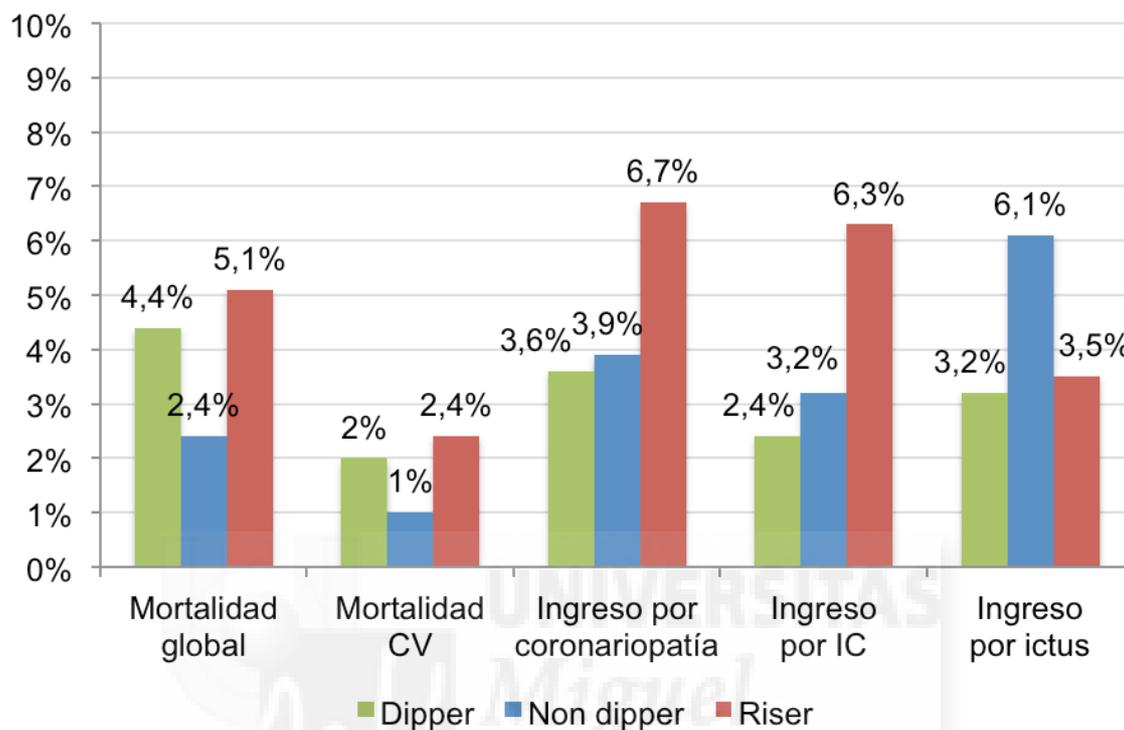


Gráfico 16: Mortalidad y eventos cardiovasculares según patrón de presión arterial.

Al analizar el tiempo hasta la aparición de un evento CV (mortalidad CV o ingreso por enfermedad coronaria, por IC o por ictus) o mortalidad global, en cada uno de los patrones de PA obtenidos en la MAPA, observamos que los pacientes con patrón *riser* presentaron mayor riesgo de ingreso por IC con valores próximos a la significación estadística (gráfico 17).

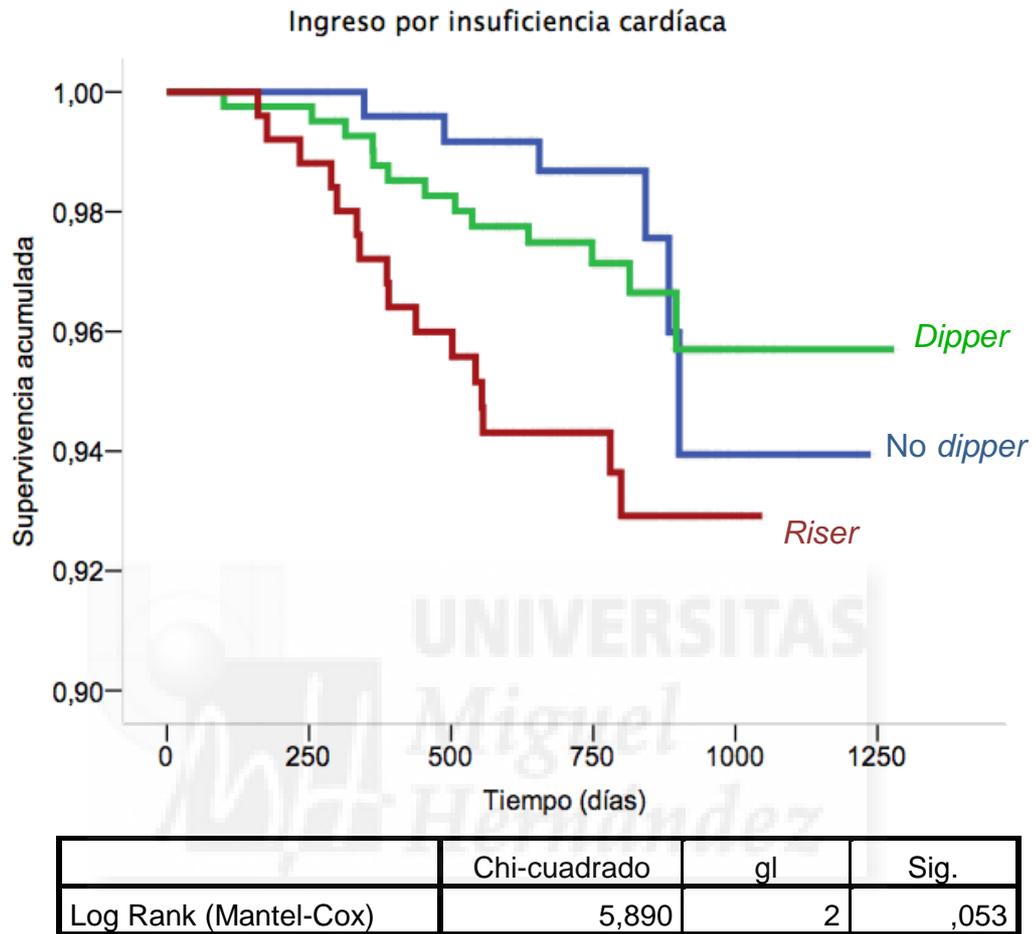


Gráfico 17: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para ingreso por insuficiencia cardíaca según el patrón de presión arterial.



6. Discusión





6. Discusión.

Los trabajos científicos realizados en España y más concretamente en la Comunidad Valenciana con datos sobre prevalencia de los distintos FRCV y sus implicaciones pronósticas en población hipertensa mayor de 65 años son escasos. Es de esta circunstancia de donde surgen nuestras preguntas en forma de hipótesis, a las que hemos tratado de dar respuesta con el diseño de nuestro estudio. Un estudio epidemiológico, longitudinal, observacional y multicéntrico, de ámbito asistencial, diseñado para identificar variables predictoras de mortalidad en hipertensos mayores de 65 años del área mediterránea.

A continuación realizaremos la discusión de nuestros resultados siguiendo los objetivos propuestos y contrastándolos con la bibliografía publicada al respecto.

6.1. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVACULAR EN NUESTRA POBLACIÓN.

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

6.1.1.1. EDAD.

La edad media de los participantes en nuestro trabajo fue de 72,8 años. Durante los 2 años de seguimiento, hemos ratificado que el aumento de la misma se asoció a un [aumento de mortalidad global, mortalidad CV e ingresos por IC](#). Estos 3 resultados han obtenido en nuestro trabajo significación estadística.

Los datos están en concordancia con lo obtenidos en otro estudio reciente donde se valoraron las principales causas de muerte en pacientes hipertensos (Piloto Hernández 2015) y donde también se observó un incremento de la incidencia de fallecidos conforme el aumento de edad. En el citado estudio, al igual que en el nuestro, las principales causas de muerte fueron las ECV seguidas de las enfermedades cerebrovasculares.

En otros estudios, como el estudio MONICA-Cataluña (Tunstall-Podoe 1999), el registro REGICOR (Pérez 1998) y el estudio IBERICA (Fiol 2001), la mortalidad CV, en concreto el IAM, también aumentó con la edad.

Si nos centramos en la IC, debemos recordar que su prevalencia se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad. Cabe destacar que en España, como en otros países industrializados, la IC es la primera causa de hospitalización de los mayores de 65 años (Rodríguez-Artalejo 2004). Es por ello que la edad avanzada y su relación con la propia existencia de IC es una de las características demográficas consideradas de mal pronóstico en la reciente Guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica (Ponikowski 2016). En nuestro trabajo, el 3,5% de nuestros pacientes precisó de ingreso por IC durante el estudio y su edad media fue de $76,9 \pm 5,9$ años (4 años más que el grupo sin IC). Estos datos son concordantes con trabajos previos existentes, como el registro nacional realizado por el grupo de trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna en 2002 que incluyó a 2.145 pacientes con IC que presentaron una media de 77,2 años (Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna 2002). En otro estudio publicado ese mismo año por Permanyer, donde se analizaban los pacientes que ingresan por descompensaciones de IC, también se evidenció que estos suelen ser pacientes más ancianos, un 70% tiene más de 70 años (Permanyer 2002).

6.1.1.2. SEXO MASCULINO.

El sexo masculino es otro FR no modificable que en nuestro estudio se asoció al [aumento de mortalidad global](#), con resultados estadísticamente significativos.

Son varios los estudios de mortalidad en pacientes hipertensos donde se confirma esta tendencia (Román 2002, Gutiérrez-Misis 2013, Piloto Hernández 2015), que se reafirma con los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) que reflejan una mayor longevidad del sexo femenino. Así en España entre 1994 y 2014, la esperanza de vida de los hombres ha pasado de

74,4 a 80,1 años y la de las mujeres de 81,6 a 85,6 años, según las tablas de mortalidad publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (Instituto Nacional de Estadística² 2016).

6.1.2. ANTECEDENTES PERSONALES.

En nuestros resultados, el antecedente de hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus obtuvieron, en el análisis multivariable, significación estadística en su relación de los eventos CV adversos mayores (MACE). Por el contrario, ni los años de evolución de la HTA, ni la DM, ni los episodios previos de FA presentaron diferencias significativas.

6.1.2.1. HIPERCOLESTEROLEMIA.

Entre los antecedentes personales de los pacientes de nuestra muestra, destaca la asociación entre la presencia de hipercolesterolemia y una **menor mortalidad global y CV**. Este dato, sin duda sorprendente en una primera lectura, podría estar en relación con el mayor uso de estatinas en los pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia y el efecto beneficioso que esta práctica tiene sobre los datos de mortalidad. Esta afirmación se basa en numerosos trabajos científicos y distintos metaanálisis en los que se refleja que el tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce la mortalidad por cualquier causa en más de un 10% (Thavendiranathan 2006, Mills 2008, Brugts 2009, Ray 2010, Taylor 2011, Mostaza 2011).

Desde principios de la década de los 90, con la publicación de los resultados del estudio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study group* 1994), la eficacia clínica de las estatinas en prevención CV está perfectamente establecida, tanto en prevención primaria (WOSCOPS [Shepherd 1995], AFCAPS [Downs 1998]) como secundaria (LIPID [Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group 1998], CARE [Sacks 1996]). No hay lugar a dudas de que las estatinas reducen el cLDL entre un 30 y un 50% aproximadamente, dependiendo de la dosis y de la estatina elegida, y estos descensos de cLDL se acompañan de descensos en el riesgo relativo calculado mediante SCORE entre un 30 y un 50% (Masana 2015). Los metaanálisis del

grupo *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2010, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2015) así lo corroboran.

Otros trabajos han mostrado además, que dosis altas de estatinas potentes conllevan descensos adicionales del riesgo de hasta un 20% (Wiviott 2005) frente a tratamientos con estatinas menos potentes, avalando la idea de que cuando hablamos de cLDL “mejor cuanto más bajo”.

La disminución del riesgo es lineal, y hasta la actualidad no parece existir una “curva en J” o lo que es lo mismo, un punto de inflexión a partir del cual, descensos de cLDL dejen de conferir mayor protección y pasen a incrementar el riesgo. Los resultados del estudio IMPROVE-IT han demostrado que el beneficio se mantiene al menos hasta valores de cLDL cercanos a 50 mg/dl (Murphy 2016).

Dichos resultados son coincidentes con los del estudio HOPE 3 (Yusuf 2016) donde parece claro el beneficio del tratamiento con estatinas en la población de riesgo bajo/intermedio para la disminución de las complicaciones CV y el estudio WOSCOPS (Ford 2016) que reafirma la importancia que tienen las estatinas, y las consolida como herramientas de primera línea en la prevención primaria de eventos CV a largo plazo al demostrar que las estatinas reducen la mortalidad CV. Por otro lado, los resultados recientemente publicados del estudio FOURIER (Sabatine 2017) con evolocumab, anticuerpo monoclonal humano que inhibe la proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), también demuestran que la reducción de cLDL que se produce con su uso, reduce el riesgo de eventos CV en pacientes con ECV aterosclerótica clínicamente evidente.

6.1.2.2. ENFERMEDAD CORONARIA.

Otro antecedente asociado con [una mayor mortalidad global y CV](#) (de forma significativa en nuestro trabajo), fue la enfermedad coronaria previa, que a su vez también se asoció con un mayor riesgo de ingreso por evento coronario o IC. Esta relación entre IC y enfermedad coronaria ya fue objeto de análisis en el estudio EPISERVE (González-Juanatey 2008) donde la HTA y la cardiopatía

isquémica fueron la causa, aislada o en combinación, de más del 80% de ingresos por IC, resultados concordantes con nuestro trabajo.

El 4,4% de los pacientes incluidos en nuestro estudio precisaron de ingreso hospitalario por la presencia de algún evento coronario, incluyéndose en estos ingresos aquellos causados por angina, IAM o revascularización coronaria (angioplastia coronaria transluminal percutánea y/o cirugía). Destacable que 6 de cada 10 de estos ingresos ya padecía de enfermedad coronaria previa.

Por desgracia no disponemos de datos recientes de la prevalencia real de enfermedad coronaria en nuestro país. Nos tenemos que remontar a estudios publicados hace más de una década, como el estudio PANES (López-Bescós 1999) en el que se estimó que la prevalencia de angina de pecho en sujetos de 25-74 años en el conjunto de España era del 7,5% (7,3% en varones y 7,7% en mujeres), cifra sobrestimada dado que fue obtenida a partir de un cuestionario con baja especificidad.

6.1.2.3. INSUFICIENCIA CARDÍACA.

La historia natural de la IC está marcada por las descompensaciones, que frecuentemente requieren hospitalización. En España, como en otros países industrializados, la IC es la primera causa de hospitalización de los mayores de 65 años (Rodríguez-Artalejo 2004).

En nuestro trabajo, un 40% de los pacientes que ingresaron por IC presentaban el antecedente de IC, lo que se asoció a un [aumento significativo del número de ingresos hospitalarios por descompensación de la IC de base](#). Asimismo la IC se asoció a un incremento de mortalidad global de forma significativa.

Estos datos están en la línea de los ya publicados previamente en el registro nacional realizado por el Grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna en 2002. Este incluyó a 2.145 pacientes con IC (media de 77,2 años) y se evidenció la presencia de una importante morbilidad CV, destacando el aumento del número de ingresos. También ese

mismo año, Permanyer concluyó que los pacientes que ingresan por descompensaciones de IC eran más ancianos (un 70% tiene más de 70 años) y presentaban un mayor número de comorbilidades (62%) [Permanyer 2002].

Recientemente se ha publicado un estudio (Arundel 2016) donde se analizaron las causas de reingreso a los 30 días de pacientes hospitalizados por IC. Durante 2-12 meses de seguimiento tras el alta hospitalaria se evidenció un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, mayor número de reingresos por todas las causas, mayor estancia media hospitalaria y mayor coste sanitario.

6.1.2.4. ICTUS.

El ictus isquémico es una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro entorno, y en nuestro trabajo hemos podido establecer que la presencia de un ictus previo se asoció de forma significativa a [un mayor riesgo de ingreso por otro ictus](#).

Esta afirmación ya la encontramos reflejada en el documento que el Ministerio de Sanidad publicó en 2009 con el título “Estrategia del Ictus del Sistema Nacional de Salud”, donde se reconocía al ictus recurrente como el principal responsable de discapacidad y de muerte después del ictus (Ministerio de Sanidad y Política Social 2009). El riesgo de ictus después de un accidente isquémico transitorio o un infarto cerebral es de un 18% a los 3 meses (10% en la primera semana) y tras un ictus isquémico, el riesgo de recurrencia durante el primer año es de aproximadamente un 10% y posteriormente de un 5% anual.

En la literatura científica, se establece claramente como el mal control de los FRCV se relaciona con una mayor probabilidad de recurrencia del ictus y de sufrir un episodio en otro territorio vascular (Brea 2013), con las graves consecuencias de morbimortalidad que implica. En España, como demuestran varios estudios, estamos lejos de conseguir un control óptimo de los FRCV, sobre todo en la prevención secundaria de la enfermedad vascular cerebral. Así se pone de manifiesto en el estudio DIAPRESIC (Gil-Núñez 2008), que incluyó 1.448 pacientes hospitalizados por ictus. El 43,3% de los pacientes con diagnóstico al alta de HTA recibieron algún tipo de tratamiento antihipertensivo, aunque

únicamente el 4,8% alcanzaron las cifras tensionales recomendadas. Al 71,8% de los pacientes diabéticos se les prescribió una dieta baja en calorías y el 70% recibieron algún tipo de hipoglucemiante, pero solo 2 pacientes (0,5%) consiguieron el objetivo terapéutico. El 53,8% de los pacientes con dislipemia recibieron tratamiento hipolipemiante, si bien solamente se logró el objetivo terapéutico en un único caso. El 82% de los pacientes recibieron al alta algún tratamiento antitrombótico.

Unos datos similarmente alarmantes presenta el estudio ICTUSCARE (Abellán 2011), que examinó a 975 pacientes con ACV atendidos en atención primaria. Casi la totalidad de los pacientes (97,7%) presentaban algún FRCV, de los cuales solo el 1,2% mostraban un adecuado control de todos ellos. La consecución de los valores recomendados fue del 17,6% en el caso de la HTA, del 29,8% en el cLDL, del 74,9% en el hábito tabáquico y del 50,2% en la DM.

El estudio Ebrictus (Clua-Espuny 2012), que incluyó a un total de 553 pacientes con un primer episodio de ACV, también refleja que el porcentaje de FRCV tratados es inferior a su prevalencia, siendo la dislipemia el peor controlado. Recibieron tratamiento específico el 88% de los pacientes hipertensos, el 74% de los diabéticos, el 45,6% de los dislipémicos, y se prescribió algún fármaco antitrombótico al 72% de los pacientes.

En la misma línea de lo expuesto, encontramos que el subestudio del registro EPICES (Blanco 2012) describe la percepción del neurólogo sobre el grado de control de los FRCV en pacientes en prevención secundaria de ictus: 37,9% HTA, 40% DM, 26,1% dislipemia, 74,3% tabaquismo, 77,8% enolismo, 70,8% obesidad, 19,7% sedentarismo y 39,7% anticoagulación.

Al igual que otros autores (Arboix 2004), nuestros datos apoyan la hipótesis de que la historia de un accidente isquémico transitorio debe ser considerada como un factor a tener en cuenta debido al riesgo precoz de deterioro neurológico posterior (isquemia cerebral) con Odds Ratio de 1,50.

6.1.3. HÁBITOS DE VIDA.

En este punto, nuestro estudio tras el análisis multivariante, no mostró relación entre el consumo de alcohol y la aparición de MACE. Si la obtuvimos para el tabaquismo y su relación con la aparición de ictus y también para el ejercicio físico en relación a la aparición de menor mortalidad global, motilidad CV e ingreso por ictus.

6.1.3.1. TABAQUISMO.

Contamos con estudios previos al nuestro donde se mostraba la asociación de tabaquismo con el riesgo de ictus. Así, en 2008 se publicó un estudio español (Moreno 2008) realizado con 308 pacientes con ictus isquémico y una edad media de $70,9 \pm 14,7$ años donde el FR más prevalente fue la HTA y el tabaquismo con diferencia estadísticamente significativa. Posteriormente, se realizó el estudio RETRATOS (Fernández de Bobadilla 2011) donde se evaluó el grado de riesgo CV del paciente fumador frente al del no fumador, que acudía a las consultas de Atención Primaria. El análisis de riesgo ECV mortal en 10 años según el modelo SCORE mostró que tanto el riesgo global como el de sufrir un accidente coronario y no coronario, fue significativamente mayor en los pacientes fumadores ($p < 0,0001$).

Los resultados de nuestro trabajo se muestran en línea con los antes expuestos, el tabaquismo se asoció de forma estadísticamente significativa a un [mayor riesgo de ingreso por ictus](#).

Además existe una creciente aceptación de que el humo del cigarrillo pasivo aumenta el riesgo de ACV (Belvis 2012). En esta misma línea, hay un reciente estudio realizado en China (Hou 2017) donde se analizó la asociación entre el tabaquismo y el ACV. En este estudio se comprobó como el tabaquismo pasivo aumentó el riesgo de muerte en un 10% para el ACV hemorrágico, y un 12% para el isquémico, en comparación con la no exposición. El riesgo aumentó significativamente con los años de exposición y la cantidad de cigarrillos fumados diariamente por los cónyuges.

En otra revisión reciente (Arboix 2015) se concluye que el tabaquismo es un predictor independiente de la enfermedad cerebrovascular en hombres y mujeres. Los fumadores tienen un riesgo relativo de ictus isquémico de 1,92 veces mayor en comparación con los no fumadores.

También en el trabajo publicado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2016) se reconoce la asociación entre el consumo de tabaco y un riesgo entre 2 y 3 veces superior de ictus, en este caso hemorrágico, sobre todo hemorragia subaracnoidea, incrementándose de forma directamente proporcional al número de cigarrillos/día, pero también con la exposición pasiva al humo del tabaco.

En este último año se han publicado otros estudios en relación a la asociación del tabaquismo y el ictus. En un estudio realizado en China (Lu 2016) se evidenció como el fumar puede aumentar el riesgo de ACV isquémicos entre la población con antecedentes familiares de ECV. Ese mismo año en Korea (Chang 2016) en otro estudio similar se demostró que fumar era un FR para el ACV y el IAM.

6.1.3.2. EJERCICIO FÍSICO.

El ejercicio físico, tal y como hemos comentado, se asoció a una [menor mortalidad global, mortalidad CV e ingreso por ictus](#) en nuestro trabajo.

Una muestra de la relevancia que han alcanzado los datos obtenidos por trabajos previos son sin duda las recomendaciones de la OMS, la cual considera al sedentarismo como el cuarto FR de las enfermedades no transmisibles y le atribuye el 6% de las muertes mundiales (Organización Mundial de la Salud² 2014).

Como en nuestro trabajo, ya en 1999 un equipo de investigadores liderado por la Dra. I-Min Lee analizó la asociación entre la práctica de ejercicio y el riesgo de sufrir un ictus cerebral en un estudio prospectivo de cohorte de 21.823 hombres de 40 a 84 años, seguidos durante un promedio de 11,1 años (Lee

1999). Los investigadores concluyeron que la práctica vigorosa de ejercicio físico en los hombres disminuyó el riesgo de desarrollar un ictus cerebral. Posteriormente, la excelente revisión de Hankey (Hankey 2006) de los posibles nuevos FR para el ACV isquémico incluyó datos de un metaanálisis (Lee 2003) de 23 estudios que concluyó que los sujetos con alta actividad física tenían un riesgo ACV menor (RR = 0,79) en comparación con aquellos con baja actividad física.

En concordancia con los datos expuestos tenemos los obtenidos en otro estudio (Hu 2005) donde se notificó una reducción en el riesgo de ACV en relación con la actividad física moderada realizada durante el tiempo libre (RR = 0,87) y la actividad física diaria ≥ 30 minutos (ciclismo/caminar al trabajo). El efecto protector de la actividad física puede ser parcialmente mediado a través de su papel en la reducción de la PA y el control de otros FR para las ECV, la DM y el aumento del peso corporal. También se ha relacionado con una reducción del fibrinógeno plasmático y la actividad plaquetaria, con aumentos de tanto el activador del plasminógeno tisular y el cHDL (Arboix 2015).

En 2011 en *The Lancet* se publicó un estudio (Wen 2011) realizado con 416.175 taiwaneses entre los años 1996 y 2008, y con un promedio de seguimiento de 8 años. Los participantes completaron un cuestionario sobre su historial médico, su estilo de vida y la actividad física que realizaban por semana en función de su intensidad (baja, moderada o alta) y tiempo. Los investigadores encontraron que el riesgo de muerte por cualquier causa descendió en un 4 % por cada 15 minutos más de ejercicio realizado al día, llegando hasta los 100 minutos de ejercicio al día durante el estudio, por lo que concluyeron que "se debe promover una recomendación de 15 minutos de ejercicio diario".

En otro análisis posterior (Marijon 2013) que realizó un estudio comparativo del pronóstico a largo plazo de una amplia muestra de participantes en el *Tour de France* frente a la población general, observó que los deportistas tenían una mortalidad un 33% inferior para enfermedades cardiovasculares.

Merece destacarse el trabajo publicado por Aramendi (Aramendi 2015) sobre la eficacia del ejercicio físico en las ECV, en la que se evidenció como el

ejercicio físico aislado reduce el riesgo de muerte en enfermos coronarios entre el 15-24%, lo cual se traduce en un número necesario a tratar entre 33-53 y reduce también el riesgo de mortalidad CV en un 27%, que se corresponde con un número necesario a tratar de 49.

Por último en 2016, en Hong Kong, se realizó un estudio prospectivo (Shen 2016) donde se analizó la asociación del ejercicio chino tradicional (Chi Kun y Tai Chi) y la tasa de muerte en una cohortes de chinos ≥ 65 años de edad durante un promedio de 10,9 años de seguimiento. Este estudio concluyó que el ejercicio chino tradicional estaba inversamente asociado con la muerte por todas las causas y por ECV tras ajustar por edad, sexo, posición socioeconómica, consumo de alcohol, tabaco, índice de masa corporal y estado de salud. Las asociaciones no variaron según la cantidad de ejercicio. El ejercicio aeróbico tuvo asociaciones inversas similares a las del ejercicio chino tradicional, pero las asociaciones para ejercicios de estiramiento y caminar lentamente fueron menos marcadas.

6.1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

En nuestro trabajo, no hemos podido encontrar una relación entre el perímetro abdominal, el índice de masa corporal y la PAS con la aparición de los distintos acontecimientos CV integrados en el acrónimo MACE, únicamente encontramos significación estadística en la relación de éstos con la PAD.

6.1.4.1. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA.

Tal y como hemos adelantado, de las características clínicas analizadas sólo la PAD media presentó una asociación con la mortalidad y/o aparición de eventos, de forma que su descenso se relacionó con un [mayor riesgo de ingreso por evento coronario](#) y presentó una [tendencia hacia el aumento de mortalidad CV](#).

Nuestros pacientes vivos presentaron una PAD media de $81,3 \pm 11,1$ mmHg frente a $74,1 \pm 8,3$ mmHg de los pacientes fallecidos por causa CV con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$), dato en concordancia con

otro estudio similar publicado en 2013 (Gutiérrez-Misis 2013), donde se estimó la relación que la PA basal y la PA como variable dependiente del tiempo tenían con el riesgo de mortalidad por cualquier causa en una cohorte poblacional en España de personas de 65 o más años durante un seguimiento de 17 años. En dicho estudio, la PAD como covariable dependiente de tiempo fue un fuerte predictor de mortalidad, tras ajustar por todas las variables en la situación basal. Los valores superiores (≥ 85 mmHg) no aumentaban el riesgo de muerte.

Este hecho, conocido como fenómeno de curva en J, es decir la presencia de un aumento de riesgo CV asociado a la reducción de la presión diastólica, ha sido ampliamente debatido en los últimos años. Ya en 2002 se publicó un metaanálisis (Prospective Studies Collaboration 2002) que evaluaba 1 millón de pacientes de 62 estudios prospectivos. En su diseño se excluyó aquellos pacientes con enfermedad CV previa, con análisis de la presión sistólica y diastólica durante su seguimiento, y no solo con valores basales. Este estudio concluyó que existía una relación lineal de reducción de mortalidad CV y reducción de la PA, hasta valores de PAS de 115 mmHg y PAD de 75 mmHg; sin embargo, por debajo de estos valores no existía suficiente evidencia para emitir conclusiones (Castillo-Velarde 2010).

Otros hallazgos interesantes fueron encontrados en un análisis secundario del estudio INVEST, que evaluó más de 22.000 pacientes con enfermedad CV e HTA, y donde se evaluaba el riesgo de eventos CV asociado a una menor PAD (Messerli 2006). Se excluyó aquellos pacientes con IAM e IC grado 3 y 4. En sus conclusiones, se identificó una “curva J” con un punto inicial de 119/84 mmHg. Este riesgo se duplicaba si se tenía una PAD <70 mmHg y no se atribuyó sólo a un aumento de la PP, ya que como consecuencia del tratamiento, se redujeron ambas presiones sistólica y diastólica. Además, se describió un mayor riesgo de IAM en relación a ictus (Castillo-Velarde 2010).

No podemos olvidar el estudio SPRINT (The SPRINT Research Group 2015), publicado a finales de 2015, que ha vuelto a colocar el debate sobre la intensificación del tratamiento hipotensor sobre la mesa. Este estudio comparó el tratamiento intensivo para la HTA frente a un tratamiento estándar en paciente

con FRCV. En este estudio, 9.361 pacientes mayores de 50 años, con PAS entre 130-180 mmHg, con alto RCV, aunque sin DM ni antecedentes de ictus, fueron asignados al azar a recibir un tratamiento intensivo (objetivo PAS menor de 120 mm Hg) o un tratamiento estándar (objetivo PAS menor de 140 mm Hg). El criterio de valoración principal compuesto fue definido por IAM, otros síndromes coronarios agudos, ACV, IC o muerte por causas CV. Aunque el estudio tenía previsto concluir en 2017, el *Lung and Blood Institute*, un organismo dependiente del Gobierno de EEUU, interrumpió prematuramente el ensayo SPRINT en septiembre de 2015 a tenor de la diferencia de los resultados entre los grupos. Con una mediana de seguimiento de 3,26 años, se obtuvo diferencia en el criterio de valoración principal a favor del tratamiento intensivo, con una frecuencia de 1,65% por año en el grupo intensivo y de 2,19% por año en el grupo de tratamiento estándar. Las diferencias fueron significativas en la reducción de IC, mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa. Por el contrario, hubo un incremento de los efectos adversos en el grupo de tratamiento intensivo, especialmente de hipotensión (2,4% vs. 1,4%), síncope, anomalías electrolíticas (3,1% vs. 2,3%) e incidencia de lesión renal aguda (4,1% vs. 2,5%). Entre los pacientes sin ERC al inicio del estudio, la disminución de más de un 30% de la tasa de FGe fue mayor con el tratamiento intensivo (3,8% vs. 1,1%). Concluyeron que en los pacientes con alto riesgo de eventos CV, pero sin DM, una PAS inferior a 120 mmHg, se tradujo en una menor tasa de eventos CV fatales y no fatales y muerte por cualquier causa, aunque se observaron tasas significativamente mayores de algunos eventos adversos en el grupo de tratamiento intensivo. . En dicho estudio no se aportaron datos de la PAD. Sus resultados no comparables a nuestro estudio donde el 27,5% era diabético, el 7,5% tenía antecedente de ACV y donde fue el descenso de la PAD la que mostró diferencias significativas en cuanto a la motilidad CV.

6.1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

6.1.5.1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

Desde hace más de 30 años, tenemos estudios que justifican el uso del ácido acetilsalicílico (AAS) para reducir la incidencia de IAM recurrente o muerte

en pacientes con cardiopatía isquémica. Así pues, no hay dudas sobre el beneficio de la antiagregación en prevención secundaria.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (Steg 2013, Roffi 2015) en sus recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en el manejo del IAM con elevación del segmento ST (clase I, nivel de evidencia B) y en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (clase I, nivel de evidencia A) recomiendan con la administración de AAS a todo paciente sin contraindicaciones.

Sin embargo, el beneficio absoluto del AAS en prevención primaria de la ECV es menos evidente debido al menor riesgo CV basal y habrá que sopesar por tanto el balance beneficio/riesgo (hemorragia digestiva y cerebral) del tratamiento con AAS en este caso. Existen metaánalisis (Hayden 2002, Eidelman 2003) en los que se compara el tratamiento con AAS frente a un control en pacientes sin historia previa de ECV, con o sin FRCV y muestran una relación beneficio/riesgo favorable para AAS en prevención primaria sólo en pacientes con alto riesgo basal de ECV. En base a estos resultados, se consideran pacientes candidatos a tratamiento con AAS a dosis bajas en prevención primaria de la ECV a aquellos con riesgo de ECV igual o superior al 10% a diez años.

La gradación de riesgo TIMI (*Trombolysis In Myocardial Infarction*) (Antman 2000) fue el primer modelo validado para la estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Recientemente la escala de riesgo GRACE (*Global Registry Of Acute Coronary Events*) está sustituyendo al TIMI, a pesar de presentar una aplicación más compleja dado que presenta mayor número de variables.

La gradación de riesgo TIMI presenta 7 variables, todas dicotómicas. La presencia de cada variable agrega un punto al resultado total, que varía de 0 a 7. Entre estas variables cabe destacar que el uso de AAS confiere, como en nuestro trabajo, un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

En nuestro estudio la antiagregación se asoció con [mayor riesgo de ingreso por eventos coronarios](#) y presentó una [tendencia hacia el aumento de la](#)

mortalidad CV. Esta no es una relación de causalidad, los resultados podrían derivarse del alto grado de pacientes en prevención secundaria en tratamiento con AAS y por tanto con enfermedad isquémica previa (71,4% de los ingresos por coronariopatía), circunstancia ambas muy relacionadas en la literatura científica con el aumento de mortalidad CV.

6.1.5.2. DIURÉTICOS.

Los diuréticos ocupan un lugar destacado en el tratamiento antihipertensivo desde la publicación del informe del Joint National Committee en 1977 y el primer informe de la OMS en 1978.

Entre finales de los años 60 y principio de los 90 se realizaron varios ensayos clínicos que incluían siempre un diurético en la pauta terapéutica (bendrofluazida, hidroclorotiazida, clorotiazida o clortalidona, en algún caso asociado a amiloride o trianterene). Dichos ensayos iniciales en los que el efecto del diurético se comparaba con el del placebo demostraron que la disminución de la PA, sobre todo de la diastólica, se acompañaba de una reducción de la morbilidad y mortalidad de causa CV (Morales-Olivas 2008).

Los investigadores del estudio ALLHAT también concluyeron que los diuréticos tiazídicos (clortalidona) deberían preferirse como primera alternativa en el tratamiento de la HTA debido al beneficio demostrado en la reducción de la IC incipiente y su excelente relación coste-beneficio (The ALLHAT Officers 2000). En el estudio HYVET (Beckett 2008) la indapamida demostró una mayor prevención de eventos CV en personas mayores de 80 años y en el estudio PROGRESS (Chapman 2004) una asociación de esta con IECA hizo lo propio en prevención de ictus primario y secundario.

Asimismo, en el año 2002, en un metaanálisis se comparó la acción de los diuréticos frente a placebo u otros fármacos activos (IECA, digoxina o ibopamina) en la IC tras reunir los resultados de 18 pequeños ensayos aleatorizados en los que se incluyó a 928 pacientes. La tasa de mortalidad fue inferior entre los pacientes que recibieron diuréticos que entre los que recibieron placebo (Faris 2002).

Hoy día son numerosos los ensayos y metaanálisis que demuestran que el tratamiento antihipertensivo reduce claramente el riesgo de ictus en los sujetos ancianos. A principio de la década de los 90, se publicaron tres grandes ensayos de intervención que demostraron el valor del tratamiento antihipertensivo en la prevención del ictus en los ancianos. Estos ensayos fueron: el americano *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP, Hansson 1993), el sueco *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension, Dahlöf 1991) y el británico *Medical Research Council (MRC) Trial* (1992) de tratamiento de la hipertensión en los adultos mayores. Estos estudios mostraron que el tratamiento de la HTA en ancianos con diuréticos (tiazidas) en dosis bajas o betabloqueantes, o los 2 en combinación, reducía el riesgo de ictus (Castilla-Guerra 2012).

Todos estos resultados estarían en consonancia con los obtenidos en nuestro trabajo, donde el tratamiento diurético se asoció a [menor ingreso por ictus](#).

Por otro lado, en nuestro trabajo, el uso de diuréticos presentó una [tendencia hacía una mayor incidencia de ingresos por IC](#). Este resultado puede tener varias interpretaciones, pero lo esencial es establecer si el uso de diuréticos puede incrementar el riesgo CV e incluso la mortalidad en la IC.

Los diuréticos son sin duda efectivos en el control sintomático de la IC, pero también poseen un potencial efecto arritmogénico al menos teórico, mediado por la hipocaliemia, hipomagnesemia y activación neurohumoral refleja. En el ensayo PRAISE (amlodipino frente a placebo en enfermos con IC) [O'Connor 1998], se evidenció que la dosis de diuréticos se reveló como predictora independiente de la variable muerte cardiaca súbita o mortalidad global, no así de la mortalidad debida a la propia progresión de la IC.

También sabemos que la progresión de la IC depende en gran parte de la activación de mecanismos neurohumorales (activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y activación simpática) y que esta puede producirse como consecuencia de la utilización de diuréticos. Por tanto podría ser que estemos facilitando la progresión de la IC al tratar a los pacientes con diuréticos.

Otra respuesta podría ser que los enfermos que utilizan más diuréticos son los que presentan un grado mayor de IC, con un deterioro mayor de la función ventricular. En cualquier caso, la respuesta requeriría de futuros estudios aleatorizados.

6.1.5.3. CALCIOANTAGONISTAS.

Los antagonistas del calcio son fármacos con una excelente capacidad hipotensora. En nuestro trabajo, su utilización presentó una **tendencia hacia el menor ingreso por ictus**. Estos datos son concordantes con los publicados en el estudio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe, Staessen 1997), estudio que incluyó pacientes mayores de 60 años con HTA sistólica aislada tratados con un calcioantagonista (nitrendipino) con la posible adición de enalapril y/o hidroclorotiazida frente a placebo y donde se obtuvo una reducción relativa del riesgo de ictus del 42% y de un 44% en los ictus no fatales.

Otros estudios como el ASCOT-BPLA (amlodipino ± perindopril versus atenolol ± bendroflumetiazida [Dahlöf 2005]), y el estudio FEVER (felodipino + hidroclorotiazida versus hidroclorotiazida [Liu 2005]), también han demostrado el beneficio del tratamiento con calcioantagonistas en la prevención del ictus, aunque en estos estudios el grupo que recibía un calcioantagonista tenía al final del estudio mayor reducción de la PA. Sin embargo, en un metaanálisis (Verdecchia³ 2005) que incluyó 179.122 individuos de 28 ensayos clínicos sí que evidenció que el tratamiento con calcioantagonistas reducía de forma significativa el riesgo de ictus en comparación con el tratamiento diurético/betabloqueante. Sus autores concluyeron que la reducción de la PA y el tratamiento con calcioantagonistas reducía de forma independiente la incidencia de ictus, y que las propiedades antiarterioscleróticas de los calcioantagonistas podrían explicar el beneficio observado.

6.1.5.4. OTROS FÁRMACOS.

En este epígrafe describiremos brevemente los resultados obtenidos con los BETABLOQUEANTES, a pesar de **no** haber obtenido en nuestro estudio datos con **relevancia estadísticamente significativa**, hemos considerado interesante

mostrar nuestros resultados por la importancia de estos fármacos en los pacientes con riesgo CV.

La evidencia actual, basada en ensayos como el COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial*) (Packer 2002), MERIT-HF (*Metoprolol Randomised Intervention Trial in Heart Failure*) (MERIT-HF 1999) o CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II*) (CIBIS-II 1999), respalda el uso de betabloqueantes en pacientes con IC con fracción de eyección reducida, disminuyendo su morbimortalidad. Por otro lado, las guías de práctica clínica, recomiendan su uso como fármaco de primera línea para el control de la FC en pacientes con IC y FA (indicación IA), algo que coexiste en el 14-50% de los pacientes (Ponikowski 2016).

Sin embargo, algunos autores (Lindholm 2005, Beevers 2005) ponen en duda el tratamiento con betabloqueantes como fármaco de primera línea para la HTA. Así en un metaanálisis publicado en 2005, que se basaba en los resultados de los estudios LIFE y ASCOT y otros 11 estudios aleatorizados, con más de 100.000 pacientes incluidos, demostró mejores resultados con otros antihipertensivos que con betabloqueantes. Los betabloqueantes aumentaron un 16% el riesgo de ictus y un 3% el riesgo de mortalidad total comparados con otros antihipertensivos. Los resultados para el atenolol fueron mejores que para los otros betabloqueantes estudiados. Los betabloqueantes tienen efectos negativos sobre la glucemia y el metabolismo lipídico, aunque no más pronunciados que las tiazidas. Además, los betabloqueantes no disminuyen la PAS central tanto como los IECAs, diuréticos o calcioantagonistas.

Independientemente de lo comentado, los resultados de nuestro estudio no mostraron que el tratamiento con betabloqueantes presentara ninguna implicación pronóstica. Datos concordantes con los publicados por un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados (Kotecha 2014) que comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con IC, con y sin FA, y donde los autores concluyeron que los betabloqueantes no son superiores a otros fármacos utilizados para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con IC y FA, ya que no mejoran su pronóstico.

No obstante, por muchas dudas que arrojen los resultados de nuestro estudio y del metaanálisis de Kotecha, no existen actualmente otras alternativas mucho mejores a los betabloqueantes, por lo que estos estudios abren la puerta a nuevas investigaciones en un área que ya parecía suficientemente amortizada.

6.1.6. ANALÍTICA SANGUÍNEA.

6.1.6.1. COLESTEROL HDL.

A nivel analítico sólo encontramos una variable pronóstica, los **menores niveles de cHDL** que se asociaron a una **mayor mortalidad CV**.

Ya en 2005, el estudio MIRACL (Olsson 2005) realizado en pacientes con síndrome coronario agudo y tratados con estatinas, constató que el cHDL, y no así el cLDL, era un marcador predictor independiente del pronóstico a corto plazo. Posteriormente, el estudio TNT (Barter 2007) también realizado en pacientes con cardiopatía isquémica y con elevado uso de estatinas, señaló el poder predictor de las concentraciones bajas de cHDL, aun con cLDL bien controlado (<70mg/dl).

En estudios posteriores (The Emerging Risk Factors Collaboration 2009), se apuntó al cHDL como un FR predictor independiente de episodios coronarios y cerebrovasculares, incluso cuando se ajustaba por el resto de factores lipídicos y no lipídicos de riesgo.

Otros estudios realizados en la misma línea, como el estudio SPARCL (Amarencu 2009) en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa mostró un mayor descenso en el riesgo de recurrencia de ictus cuando los niveles de cHDL eran más altos, independientemente de las cifras de cLDL, y los metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (Baigent 2005), realizados tanto en prevención primaria como en secundaria, y en pacientes tratados con estatinas, señalaron de forma inequívoca que, al margen e independientemente de las cifras de cLDL, el riesgo CV es inferior con cifras más elevadas de cHDL, aun en los casos de cLDL más bajo (Millán 2016).

Recientemente se ha publicado un estudio (Cai 2016) realizado con 323 pacientes coronarios con IC y FEVI reducida donde, como en el nuestro, se evidencia una mayor supervivencia en aquellos pacientes con niveles más elevados de cHDL.

6.1.6.1. FILTRADO GLOMERULAR.

Desde la primera descripción de la asociación entre ERC y enfermedad cardíaca, los estudios epidemiológicos han confirmado y extendido el conocimiento acerca de esta relación. El riesgo de ECV se incrementa al progresar la insuficiencia renal siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC.

El riesgo CV elevado comienza en etapas iniciales de ERC, antes de que se desarrolle la insuficiencia renal avanzada. La reducción del FGe es un predictor independiente, potente y graduado, de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad de cualquier causa. Aún grados leves de disfunción renal, indicados por la albuminuria, aumentan el riesgo CV, porque reflejan la salud microvascular, incluyendo la función endotelial. Existe además una asociación potente entre la albuminuria y los otros factores tradicionales de riesgo CV (Rodrigo Orozco 2015).

En nuestro estudio sólo el 20,84% de los pacientes tuvieron un FGe < 60 ml/min y de ellos menos del 1% (sólo 8 pacientes) presentaron un FGe < 30 ml/min, por lo que dado el pequeño tamaño de esta muestra **no** hemos podido analizar la **asociación entre la ERC y la ECV**. Sin duda, la importancia de esa relación merecería la realización de un trabajo específico sobre la misma.

6.1.6.2. COCIENTE ALBÚMINA-CREATININA.

La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en orina identifica a un grupo de pacientes con un riesgo superior de mayor morbilidad CV (Hemmelgarn 2010); además este riesgo es lineal y continuo, incluso para concentraciones dentro del intervalo de referencia (Brantsma 2008, Montañés Bermúdez 2011).

El nivel de albuminuria podría ser no solo un marcador de riesgo, sino también un indicador de mejoría del pronóstico: los investigadores del estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDMM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) analizaron la morbimortalidad CV según la evolución de la proteinuria y observaron una reducción de un 18% en los eventos CV y una disminución del 27% en la IC para cada reducción del 50% en la albuminuria (De Zeeuw 2004). Un estudio a largo plazo en pacientes diabéticos japoneses con microalbuminuria observó una reducción de los eventos CV en aquellos que disminuyeron el nivel basal de albuminuria en más de un 50% (Araki 2007).

Otros estudios en nefropatía no diabética con niveles menores de proteinuria muestran hallazgos en el mismo sentido. En el estudio LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study), realizado en pacientes hipertensos con HVI, la reducción de un nivel basal elevado de albuminuria comportó una reducción del 30% en el objetivo combinado de muerte CV, ictus e infarto de miocardio (Ibsen 2005, Glacerán 2016).

En nuestro estudio, el CAC sólo fue recogido en el 54% de los pacientes y en sólo 1 muestra de orina, por lo que no hemos profundizado en esta determinación. No obstante, en un subanálisis realizado a posteriori con estos pacientes se pone de manifiesto la asociación entre el aumento del CAC y el [aumento de mortalidad CV, ingreso por IC e ingreso por ictus de forma significativa](#).

6.1.7. CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS.

6.1.7.1. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Como es ampliamente conocido la detección de la HVI en los hipertensos, además de informar sobre la existencia de la sobrecarga y de la susceptibilidad de un determinado individuo a desarrollarla, aporta información pronóstica en relación con diversas complicaciones como la aparición de IC. Este parámetro se utiliza en la estratificación del riesgo de los pacientes hipertensos (Chorro 2010).

En nuestro estudio la presencia de HVI se asoció a un **mayor riesgo de ingreso por IC**, de forma que el 42,9% de los pacientes que ingresaron por IC presentaba esta alteración electrocardiográfica.

La HVI presenta una elevada prevalencia en pacientes con HTA. Diversas publicaciones han analizado la relación entre los cambios en los criterios de voltaje para la HVI y el riesgo de complicaciones CV en hipertensos y pacientes con riesgo CV elevado (Levy 1994, Mathew 2001, Okin 2004).

En el estudio Framingham, la evolución del voltaje del complejo QRS en pacientes hipertensos se relacionó con el riesgo CV, y el grupo de pacientes con reducción del voltaje durante el seguimiento mostró un índice de complicaciones CV significativamente menor que los pacientes con incremento o sin cambios en la magnitud del voltaje. Asimismo, en el estudio español VIIDA se demostró que hay una relación directa entre la magnitud del criterio de voltaje (Cornell, Sokolow-Lyon o la combinación de ambos) y el perfil de riesgo CV de los hipertensos. El criterio de Sokolow-Lyon se asoció más con la presencia de IAM, y los pacientes en el cuartil más elevado tenían una PA más alta y eran con más frecuencia varones, aunque tenían una edad y un índice de masa corporal menor (González-Juanatey 2007).

En un subestudio de LIFE (Larstorp 2012) sobre la HVI evaluada por ECG e HTA sistólica aislada realizado con 1.280 pacientes, se evidenció que la aparición de nuevos casos de IC ocurrió en 5,5% y que la combinación de IC y mortalidad de cualquiera causa alcanzó el 14%. La regresión de la HVI electrocardiográfica (criterio Cornell) redujo la aparición de IC en un 21% y de la combinación IC y mortalidad en un 17% por cada 1,05 mm. que se redujo el voltaje del criterio de Cornell. Esta reducción se produjo independientemente de la terapia utilizada (losartan vs atenolol), del riesgo de Framingham, el CAC y la presencia de FA o variación de la PA sistólica (Llancaqueo 2012).

Posteriormente en Suecia se realizó un análisis (Okin 2014) entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presencia o desarrollo de HVI en el ECG (criterio de Cornell) en pacientes hipertensos tratados, con un seguimiento

de 3 años. En dicho estudio también se detectó un mayor riesgo de disfunción sistólica en aquellos pacientes con HVI.

En un estudio reciente (Almahmoud 2015) realizado con 4.543 pacientes mayores de 65 años sin antecedentes de IC y seguimiento de medio de 12 años, la presencia de HVI, tanto en el ECG como en el ecocardiograma, fue predictora de IC.

6.1.7.2. FIBRILACIÓN AURICULAR.

La FA es una causa conocida de ictus isquémico y la primera causa prevenible de ictus recurrente, por lo que su detección y tratamiento precoz son esenciales para el correcto manejo de pacientes que han sufrido un ictus isquémico. El riesgo de ACV asociado a FA se reduce significativamente con el uso de anticoagulantes (Acosta 2015).

Está ampliamente demostrado que el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales se asocia a un drástico descenso del riesgo de accidentes tromboembólicos (Guindo Soldevila 2013). En el clásico metaanálisis de Hart (Hart 2007) que incluyó 29 estudios con más de 28.000 pacientes, se demostró que el tratamiento con anticoagulantes orales reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%.

La prevalencia de FA en nuestro estudio fue del 10,5% (6,9% con FA en el ECG y un 3,6% en ritmo sinusal pero con antecedente de episodios de FA). En concordancia con los estudios citados, en nuestros pacientes que presentaron FA en el ECG mostraron una tendencia hacia la reducción de ingreso por ictus, lo que podría justificarse por el mayor uso de tratamiento anticoagulante en los mismos (más del 50% de los pacientes con FA estaba anticoagulado).

6.1.8. SUBGRUPO MAPA.

La medida clínica de la PA es un estimador puntual e imperfecto de dicha variable biológica. La MAPA es, con diferencia, la mejor herramienta clínica para estimar la PA (De la Sierra 2017). De los 1003 pacientes que finalizaron el seguimiento, a cerca del 90% (923) se les realizó una MAPA, la cual no resultó

válida en 7 ellos por problemas técnicos por lo que la muestra final ascendió a 916 pacientes. Los resultados de la MAPA se clasificaron en 3 patrones: *dipper*, no *dipper* y *riser*.

En nuestro estudio el patrón más predominante fue el patrón no *dipper* (45%), seguido por el *riser* (27,7%) y el *dipper* (27,3%). Estos datos son similares a los reportados en 2007 en un estudio sobre el patrón circadiano de la PA realizado en 702 pacientes hipertensos (Mediavilla 2007) donde se encontraron un 49,6% de pacientes con patrón no *dipper*. En este estudio, como en el nuestro, los pacientes con patrón no *dipper* también presentaron una mayor edad, más años de evolución de la HTA y más prevalencia de DM.

En 2010 se publicaron los resultados del estudio IDACO (*International Database on AMbulatory blood pressure in relation to Cardioascular Outcomes*) (Fan 2010) que incluyó 8.711 sujetos, de los que un 6,6% presentó hipertensión nocturna aislada. En comparación con los sujetos ambulatoriamente normotensos, los resultados vuelven a ser concordantes con los obtenidos en nuestro estudio, ya que los sujetos eran predominantemente varones, de mayor edad y con mayor prevalencia de hipercolesterolemia y DM.

En los trabajos de Sierra (Segura de la Morena 2005, Sierra 2007) se observaba al igual que en el nuestro que las cifras de PA obtenidas durante los distintos períodos de monitorización (diurno, nocturno y 24 horas) son sensiblemente inferiores a las obtenidas en la clínica, situación clínica conocida como HTA de “bata blanca”.

Respecto a los hallazgos electrocardiográficos nuestros pacientes sin descenso nocturno de la PA (patrón no *dipper* y *riser*) presentaron más HVI aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Esta correlación ya fue descrita en una revisión realizada con 3.877 individuos en 2010 (Cuspidi 2010) donde se observó una relación positiva entre el patrón no *dipper* y la presencia de HVI, asociación especialmente significativa.

La pérdida del ritmo circadiano fisiológico de la PA se ha relacionado con la presencia de FRCV, de LOD asociadas (Cuspidi 2004), con la incidencia de ECV,

su mortalidad y con una mayor incidencia de insuficiencia renal (Routledge 2007, Davidson 2006, García García 2013). Durante los últimos años se ha relacionado el valor de la PA nocturna con la morbimortalidad CV, de forma que el descenso inadecuado de la PA durante la noche se ha asociado con un aumento de la misma. Esta asociación está especialmente relacionada con la posibilidad de presentar un ACV isquémico (Sierra 2007).

Desde el estudio de Kario (Kario 2003), que observó en 519 ancianos hipertensos que la elevación excesiva de PA a primera hora de la mañana era predictora de ictus, independientemente de los valores de PA ambulatorios y LOD, numerosos estudios posteriores han confirmado el valor pronóstico de la PA nocturna. Posteriormente, el estudio IDACO (Li 2008) demostró que los valores de PA nocturna predicen la mortalidad total independientemente de los valores de PA diurna y el ictus. También concluyó que la PAS nocturna se mantenía como predictor de mortalidad total y CV, independientemente de recibir o no tratamiento farmacológico. Un análisis posterior de este mismo grupo (Fan 2010) sobre el valor pronóstico de la hipertensión nocturna aislada pareció demostrar que los pacientes con hipertensión nocturna aislada presentaban un incremento de la mortalidad total y los eventos CV, si bien estos resultados no alcanzaron significación estadística debido al relativo bajo número de eventos en dichos objetivos.

Otros estudios en esta misma línea, como el de Redón (Redón 2010) que incluyó 79 sujetos con FGe $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ observó que una PAS nocturna mayor a 130 mmHg se asociaba con el doble de riesgo de progresión a enfermedad renal y muerte que presentar cifras de PAS nocturna menor a 120 mmHg. Ni la PA ambulatoria diurna ni el patrón no *dipper* fueron determinantes en el pronóstico del objetivo primario.

Un metaanálisis posterior (Hansen 2011) que evaluó el valor predictivo de la PA nocturna mediante MAPA y su significado pronóstico de ECV, concluyó afirmando el potente valor predictivo de la PA nocturna ambulatoria cuando esta se ajusta con los valores de PA diurna y viceversa (Doménech Feria-Carot 2011).

En la misma línea argumental, en nuestro trabajo, al estudiar la mortalidad y los eventos CV acaecidos durante los 2 años de seguimiento, nos encontramos que los pacientes con un patrón *riser* presentaron un aumento de la mortalidad global (5,1%), mortalidad CV (2,4%), ingresos por enfermedad coronaria (6,7%) e ingresos por IC (6,3%), mientras que los pacientes con patrón no *dipper* presentaron más ingresos por ictus (6,1%), pero todo ello sin detectarse diferencias estadísticamente significativas. Por ello que nuestro trabajo confiere una escasa utilidad a la MAPA en la valoración pronóstica de la población hipertensa mayor de 65 años, salvo una tendencia cercana a la significación de mayor de ingreso por IC de los pacientes con patrón *riser*, requiriéndose de nuevos trabajos que confirmen o rechacen esta afirmación.



6.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

En primer lugar, existe un sesgo de selección, ya que los pacientes reclutados en el estudio eran los que acudían espontáneamente al sistema sanitario, pacientes que suelen consultar bien por estar más graves o más motivados, por lo que las conclusiones de este estudio no pueden extrapolarse a otra población.

En segundo lugar, la medida de la PA en una visita puntual puede no ser representativa de las cifras habituales de PA en un individuo concreto.

Además, algunas variables como el peso, talla y perímetro abdominal, fueron evaluadas por cada investigador en sólo una visita con el sistema del que dispusiese en su consulta, sin utilizar el mismo modelo validado calibrado para todos.

La determinación del cociente albúmina/creatinina sólo fue de una muestra de orina, por lo que no podemos determinar la presencia de albuminuria, dado que para ello precisamos de 2 valores elevados en 3 muestras obtenidas en un periodo de 3 a 6 meses.

Por otra parte, este trabajo obtiene los datos de los eventos CV a partir del análisis de los ingresos hospitalarios, por lo que un número indeterminado de accidentes isquémicos transitorios que son valorados por consultas externas de Neurología y no causan ingreso, no son analizados. Asimismo, los ictus se analizaron de forma general sin diferenciar las distintas etiopatogenias (embólico, aterotrombótico, lacunar, hemorrágico, etc.).

Otra limitación sería el análisis conjunto de los pacientes con patrón de PA en la MAPA *extreme dipper* y *dipper*, lo que anula la detección de diferencias entre ellos.

Finalmente, y dado que nuestro trabajo se basa en un registro, no existe una segunda cohorte independiente de validación que confirme los resultados de predicción clínica obtenidos en nuestra muestra.

6.3. APLICACIÓN PRÁCTICA Y LÍNEAS FUTURAS.

El presente estudio nos ha permitido identificar factores CV modificables de especial relevancia en la mortalidad global y CV, como la realización de ejercicio físico en las personas hipertensas mayores de 65 años del área mediterránea.

Es necesaria una concienciación de la población respecto a los beneficios del ejercicio en el envejecimiento, no sólo por la reducción de la mortalidad, sino también por la mejora en la calidad de vida al prevenir el ingreso por ictus y prevenir la dependencia.

No podemos olvidar la importancia de las campañas antitabaco y nuestra función como personal sanitario en la concienciación para el abandono de este hábito de vida que también predispone para el ingreso por ictus.

La edad sigue siendo un factor determinante en el RV, tanto en la mortalidad como en el ingreso por IC. Es importante la monitorización adecuada de los FRCV y tratamiento adecuado de nuestros mayores, evitando la inercia terapéutica asociada a la edad.

En los pacientes hipertensos mayores de 65 años debemos incluir como exploraciones complementarias imprescindibles la realización de un ECG y la determinación del cHDL, por su implicación pronóstica en el ingreso por IC y mortalidad CV respectivamente. Por el contrario, en nuestro estudio, hemos comprobado que la realización de una MAPA resulta de escasa utilidad pronóstica.

Deberemos reforzar la idea de la relevancia del aumento de la PP por descenso de la PAD en la población anciana y su asociación en la aparición de eventos coronarios.

Merecen especial atención, por su mayor RV, aquellos pacientes de sexo varón y con antecedentes previos de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o ictus, es decir, varones en prevención secundaria.

En la sociedad española actual se va incrementando el número de personas mayores, por lo que se precisan de más estudios en esta línea que nos permitan mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, valorar su riesgo CV y donde se analice el beneficio de los distintos fármacos, entre ellos los antihipertensivos. Este estudio se apunta hacia una reducción del ingreso por ictus en los pacientes en tratamiento con diuréticos.

Nuestro trabajo abre futuras líneas de investigación que puedan profundizar en el papel del CAC en el RV y su posible relación con el aumento de la mortalidad CV, ingreso por IC e ingreso por ictus. Igualmente tendrían un especial interés otros proyectos que valorasen las implicaciones del patrón *riser* en la MAPA y la insuficiencia cardíaca.





7. Conclusiones





7. Conclusiones.

- 1- La **edad** representa uno de los FR no modificables más importantes para la mortalidad (global y CV) y para el ingreso por IC en nuestra población hipertensa.
- 2- El **sexo femenino** se asocia a una menor mortalidad global.
- 3- El **antecedente de enfermedad coronaria** predispone al aumento de ingresos por nuevos episodios de coronariopatía y de IC, así como a una mayor mortalidad global y CV.
- 4- El **antecedente de IC** predispone al ingreso por descompensaciones de la IC, además se asocia a mayor mortalidad global.
- 5- El **antecedente de ictus** predispone al ingreso por nuevos ictus.
- 6- El **tabaquismo activo** se asocia al ingreso por ictus, sin embargo no aumenta la mortalidad ni se asocia a eventos coronarios.
- 7- El **ejercicio físico** previene la mortalidad (global y CV) y los ingresos por ictus, de lo que se deduce la importancia del mismo aún en hipertensos mayores de 65 años.
- 8- El **descenso de la PAD** aumenta el ingreso por eventos coronarios, confirmando la existencia de la llamada “curva en J”.
- 9- El **uso de diuréticos** se asocia a un menor riesgo de ingresos por ictus en el seguimiento.
- 10- El **uso de betabloqueantes** en pacientes hipertensos mayores de 65 años no se asocia a un mayor riesgo de ECV.
- 11- El **descenso de los niveles de cHDL** se relaciona con el aumento de la mortalidad CV.

- 12- La **presencia de HVI** se asocia a un mayor riesgo de ingreso por IC en mayores de 65 años con HTA.
- 13- El **estudio MAPA** aporta poca información pronóstica CV en los pacientes hipertensos mayores de 65 años, salvo una tendencia a un mayor riesgo de ingreso por IC en patrón riser.



8. Bibliografía





8. Bibliografía.

- Abellán Alemán J, Hernández Menárguez J, García-Galbis Marín JA, Gómez Castaño JB, Madrid Conesa J, Martínez Pastor A, Leal Hernández M. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular. Hipertensión. 2001;18:171-185.
- Abellán J, Ruilope LM, Leal M, Armario P, Tiberio G, Martell N. Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España. Estudio ICTUSCARE. Med Clin (Barc). 2011;136:329-335.
- Acosta Martínez J, Alba Alcántara L. Ictus criptogénico. ¿No tan desconocido?. CARDIOCORE. 2015;50:106–9.
- Águila-Marín J. Hipertrofia ventricular izquierda. Parte I. Revista de Medicina e Investigación 2013;1:25-30.
- Alcasena M.S., Martínez J., Romero J. Hipertensión arterial sistémica: Fisiopatología. Departamento de salud del Gobierno de Navarra. ANALES Sis San Navarra. 2002;21:supl 1.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288:2998-3007.
- Almahmoud MF, O'Neal WT, Qureshi W, Soliman EZ. Electrocardiographic Versus Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Prediction of Congestive Heart Failure in the Elderly. Clin Cardiol. 2015;38:365-70.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. Diabetes Care [Internet]. 2016 [Citado 30 Ago 2016];39:suppl 1. Disponible en:

http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC/2016-Standards-of-Care.pdf

- American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *Vasc Med*. 2011;16:452-76.
- Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, for the European Working Party on High Blood Pressure Research in the Elderly. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet*. 1985;1:1349-54.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, *et al*. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
- Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, *et al*. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56:1727-30.
- Aramendi JF, Emparanza JI. Resumen de las evidencias científicas de la eficacia del ejercicio físico en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Andal Med Deporte*. 2015;8:115-29.
- Arboix A, Cabeza N, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C, Balcells M. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:304-11.
- Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015;3:418-29.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, *et al*. ACCF/AHA 2011 expert Consensus Document on hypertension in the elderly:

a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2037–114.

- Arundel C, Lam PH, Khosla R, Blackman MR, Fonarow GC, Morgan C, et al. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med.* 2016;129:1178-1184.
- Baena Díez JM, Álvarez Pérez B, Piñol Forcadell P, Martín Peñacoba R, Nicolau Sabaté M, Altès Boronat A. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2002;76:7-15.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366:1267-78.
- Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension.* 2004;43:1338-44.
- Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión.* 2005;22:353–62.
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension.* 2007;49:62-8.
- Barrios Alonso V, Calderón Montero A. Diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiografía: Utilidad de los nuevos criterios. *Rev. costarric. cardiol [Internet].* 2004 [Citado 23 Mar 2017]; 6:13-19. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422004000300004

- Barrios Alonso V, Calderón Montero A, Escobar Cervantes C, Amador Borrego A. La protección cardíaca como estrategia prioritaria de prevención cardiovascular en la hipertensión arterial. *Rev Clin Esp.* 2005;205:433-8.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen J, Lisheng L, Dumitrascu D, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–98.
- Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005;366:1510-2.
- Belvis R, Martí-Vilalta JL. Factores de riesgo. Prevención. En: *Enfermedades vasculares cerebrales.* Barcelona: Mayo S.A; 2012;55-73.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946-52.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation.* 2003;107:1297-302.
- Blanco M, Vivancos-Mora J, Castillo J, en nombre de los investigadores del registro EPICES. Cumplimiento de las medidas de prevención de factores de riesgo vascular en pacientes ingresados con ictus agudo. Análisis de un registro multicéntrico: registro EPICES (III). *Rev Neurol.* 2012;54:523-29.
- Boden WE, Kleiger RE, Schechtman KB, Capone RJ, Schwartz DJ, Gibson RS. Clinical significance and prognostic importance of left ventricular hypertrophy in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;62:1000-4.

- Brantsma AH, Bakker SJ, De ZD, De Jong PE, Gansevoort RT. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1785-91.
- Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25:211-17.
- Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2006;23:609-16.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2009;338:b2376.
- Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, O'Brien ET, McCormack P. The value of ambulatory blood pressure in older adults: The Dublin outcome study. *Age Ageing.* 2008;37:201–6.
- Cai A, Li X, Zhong Q, Li M, Wang R, Liang Y, Chen W, Huang T, Li X, Zhou Y, Li L. Associations of high HDL cholesterol level with all-cause mortality in patients with heart failure complicating coronary heart disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3974.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, *et al.* Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1483.e1-e.83.
- Carrillo Ruiz A. Efecto de la prevención de las enfermedades cardiovasculares en Atención Primaria sobre la hospitalización evitable (ACSC). [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología; 2013.
- Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer

interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75:565-72.

- Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Romera-Tellado M, Álvarez-Suero J. Prevención primaria del ictus en el anciano, evidencias actuales en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Geriatr Georontol*. 2012;47:119-24.
- Castillo-Velarde ER. Curva J. Controversias. *An Fac med*.2010;71:245-9.
- Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, Panteghini M. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008;54:559-66.
- Chang S, Kim H, Kim V, Lee K, Jeong H, Lee JH, *et al*. Association Between Smoking and Physician-Diagnosed Stroke and Myocardial Infarction in Male Adults in Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 25;13(2):158.
- Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, *et al*. Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116-21.
- Chavanu K, Merkel J, Quan AM. Role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:209-18.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.

- Chorro FJ. Hipertrofia ventricular izquierda y su significado pronóstico en la hipertension arterial sistémica. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:408-9.
- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:371-8.
- CIBIS-II. Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al*. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
- Clua-Espuny JLL, Piñol-Moreno JLL, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev Neurol*. 2012;54:81-92.
- Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio CONTROLPRES 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto Farmacológico Nº 109. Ictus [Internet]. Octubre 2016 [citado 26 Feb 2017]. Disponible en:
https://www.cofpo.org/tl_files/Docus/Puntos%20Farmacologicos%20CGCOG/20161027%20INFORME%20CONSEJO%20ICTUS%2027-10-2016.pdf
- Conselleria de Sanidad. Cartera de Servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana, 2000.

- Conselleria de Sanidad. Plan de Salud de la Comunidad Valenciana 2001-2004. Valencia: Generalitat Valenciana, 2001.
- Conselleria de Sanidad. Plan de Salud de la Comunidad Valenciana 2005-2009. Valencia: Generalitat Valenciana, 2005.
- Conselleria de Sanidad. Plan de Salud de la Comunitat Valenciana 2010-2013. Valencia: Generalitat Valenciana, 2011.
- Conselleria de Sanidad. IV Plan de Salud de la Comunitat Valenciana 2016-2020. Valencia: Generalitat Valenciana, 2016.
- Cordero A, Morillas P, Bertomeu-González V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, Soria F, Llácer A, Lekuona I, González-Juanatey JR, Bertomeu. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25:600-7.
- Corella D, Ordovás JM. Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. *Investigación y ciencia*. 2007;374:74-83.
- Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:273-80.
- Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:781-92.
- Da Costa W, Riera AR, Costa Fde A, Bombig MT, de Paola AA, Carvalho AC, *et al*. Correlation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria with left ventricular mass by echocardiogram in obese hypertensive patients. *J Electrocardiol*. 2008;41:724-9.

- Dalhög B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281-5.
- Dahlög B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Gaulfield M, *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethizide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:899-906.
- Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006;166:846-52.
- De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, Chrolavicius S, Budaj A, Morais J, *et al.* Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J*. 2010;31:2133-40.
- De la Sierra A. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es un instrumento aconsejable para todos los pacientes. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017;34:45-9.
- De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sartori C, Staessen JA. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2213-22.
- De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:2459-64.

- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [Internet]. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil); 2013 [citado 4 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
- Degnan AJ, Young VE, Gillard JH. Advances in noninvasive imaging for evaluating clinical risk and guiding therapy in carotid atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10:37-53.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004;292:2350-6.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46:156–61.
- Doménech Feria-Carot M, Sobrino Martínez J. Hipertensión nocturna. *Hipertens riesgo vasc.* 2011;28:143-8.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA.* 1998;279:1615–22.
- Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An Update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:2006-10.
- Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:992–6.

- Elliott HL. 24-hour blood pressure control: Its relevance to cardiovascular outcomes and the importance of long-acting antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*. 2004;18:539–43.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–53.
- Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27:203–10.
- Fácila L, Pallarés V, Morillas P, Cordero A, Llisterri JL, Sánchis C, Gorritz JL, Castillo J, Gil V, Redón J. Gender differences related to the presence of atrial fibrillation in older hypertensive patients. *World J Cardiol*. 2013;5:124-31.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, *et al*. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
- Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurements in 8,711 individuals from 10 population. *J Hypertens*. 2010;28:2036-45.
- Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149-58.
- Fernández de Bobadilla J, Sanz de Burgoa V, Garrido Morales P, López de Sá E, en representación de los investigadores del estudio RETRATOS. Riesgo cardiovascular: evaluación del tabaquismo y revisión en atención primaria del tratamiento y orientación sanitaria. Estudio RETRATOS. *Aten Primaria*. 2011;43:595-603.

- Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:177-81.
- Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, *et al.* Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:988-96.
- Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2016;133:1073-80.
- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, *et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1852-923.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.

- Galcerán Gui JM. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. Nefrología digital [Internet]. [actualizado 4 Mar 2016; citado 30 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-importancia-albuminuria-proteinuria-insuficiencia-renal-nefropatia-diabetica-como-marcador-progresion-renal-106>
- García Forcén L. Perfil clínico y evolutivo de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias tras un primer episodio de fibrilación auricular. [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina; 2016.
- García García A. Detección de lesión de órgano diana y rigidez arterial mediante la monitorización ambulatoria en 24 horas de la presión arterial y frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos. [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca, Facultad de Medicina; 2013.
- García-Ortiz L, González-Elena LJ, Recio-Rodríguez JI, Castaño-Sánchez Y, Rodríguez-Sánchez E, Gómez-Marcos M. Presión arterial clínica y ambulatoria y su relación con el grosor íntima-media de carótida (LOD-RISK Study). Clin Invest Arterioscl. 2009;21:1-10.
- Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. Ann Intern Med. 1992;117:831-6.
- Giavarina D, Cruz DN, Soffiati G, Ronco C. Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. Clin Nephrol. 2010;74:358-63.
- Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel R, en nombre del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Diagnóstico y prevención secundaria del infarto cerebral en España. Estudio DIAPRESIC. Med Clin (Barc). 2008;131:765-9.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for

rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285:2370-5.

- González Caamaño AF, Pérez Balbuena AL. Retinopatía hipertensiva. [Internet]. México. Sociedad Mexicana para el estudio de la hipertensión arterial. 2014 [citado 20 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.lancet.mx/FASCICULOS/Monografias/Retinopatia%20hipertensiva.pdf>
- González-Juanatey JR, Cea-Calvo L, Bertomeu V, Aznar J. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil cardiovascular en hipertensos. Estudio VIIDA. Rev Esp Cardiol. 2007;60:148-56.
- González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertomeu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, De Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. Rev Esp Cardiol. 2008;61:611-9.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, *et al.* Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. J Hypertens. 2007;25:977-84.
- Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. Med Clin (Barc). 2008;131:125-9.
- Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Martí R, *et al.* Carotid Intima-media Thickness in the Spanish Population: Reference Ranges and Association With Cardiovascular Risk Factors. Rev Esp Cardiol. 2012;65:1086-93.

- Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. La insuficiencia cardíaca en los servicios de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-92.
- Guija Villa E, Ortega Marlasca MM. Etiopatogenia. En: Molina Díaz R, García Matarín L. *Manual de Hipertensión Arterial en la Práctica Clínica de Atención Primaria* [Internet]. Sociedad Andaluza de Medicina de Familia; 2006 [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
- Guindo J, Martínez-Ruiz MD, Gusi G, Punti J, Bermúdez P, Martínez-Rubio A. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9(D):11-17.
- Guindo Soldevila J, Martínez Ruíz MD, Duran Robert I, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):9-13.
- Gutiérrez-Misis A. Estudio de la hipertensión arterial en una población española de personas mayores. Comorbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2012.
- Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Sánchez-Martínez M, Castell MV, Otero A. Asociación entre presión arterial y mortalidad en una cohorte de individuos de edad igual o superior a 65 años de España: un modelo dinámico. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:464–71.
- Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential?. *Stroke*. 2006;37:2181-8.

- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Li Y, Boggia J, Björklund-Bodegard K, *et al.* Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure moving lower: A review based on a meta-analysis-clinical implications. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:377–81.
- Hansen T, Li Y, Boggia J, Thies L, Richard T, Staessen JA. Predictive role of nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3-10.
- Hansson L. Future goals for the treatment of hypertension in the elderly with reference to STOP-Hypertension, SHEP, and the MRC trial in older adults. *Am J Hypertens*. 1993;6(suppl):40S-3S.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. A meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161-72.
- Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:61-9.
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
- Hernández-Del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, *et al.* Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: The Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens*. 2007;25:2406–12.
- (1) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Ruilope LM, López JE. Evaluation of the extent and duration of the “ABPM effect” in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:710–7.

- (2) Hermida RC, Calvo C, Ayala D, López JE. Blood pressure differences between consecutive days of ambulatory monitoring in hypertensive patients: The ABPM effect. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:521–8.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the *nondipper* pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51:69–76.
- Hirotsu C, Ohta E, Hirose N, Shimizu K. Profile analysis of 24-hours measurements of blood pressure. *Biometrics*. 2003;59:907–15.
- Hou L, Han W, Jiang J, Liu B, Wu Y, Zou X, *et al*. Passive smoking and stroke in men and women: a national population-based case-control study in China. *Sci Rep*. 2017;7:45542.
- Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Silventoinen K, Barengo NC, Tuomilehto J. Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke*. 2005;36:1994–9.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, *et al*. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-26.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, *et al*. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220:128-33.
- (1) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2013. Notas de prensa. 26 de noviembre de 2014 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np878.pdf>

- (2) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Proyección de la Población de España 2014-2064. Notas de prensa. 28 de octubre de 2014 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np870.pdf>
- Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Año 2014. Notas de prensa. 23 de noviembre de 2015 [citado 28 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np942.pdf>
- (1) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2014. Notas de prensa. 30 de marzo de 2016 [citado 28 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>
- (2) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Mujeres y hombres en España. Salud. Esperanza de vida; 2006 [actualizado 2 Jun 2016; citado 28 Ene 2017]. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
- Kahn S, Frishman WH, Weissman S, Doi WL, Aronson M. Left ventricular hypertrophy on electrocardiogram: pronostic implications from a 10-year cohort of older subjects: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc*. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:524-9.
- Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:17-40.
- Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401–6.

- Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, *et al.* Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, *et al.* Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115:2145–52.
- Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, *et al.* Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52:1045–50.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2893–962.
- Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press*. 2001;10:190-2.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, *et al.* Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43.
- Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:647-9.
- Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:184-95.
- Larstorp AC, Okin PM, Devereux RB, Olsen MR, Ibsen H, Dahlöf B, *et al.* Regression of ECG-LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure

and mortality in patients with isolated systolic hypertension; The LIFE Study. *Am J Hypert.* 2012;25:1101-9.

- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-605.
- Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, *et al.* Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J.* 2004;147:121-6.
- Lee Min-I, Hennenkens CH, Berger KB, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke.* 1999;30:1-6.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* 2003;34:2475–81.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90:1786-93.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.

- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:622-7.
- Lewis WR, Fonarow GC, Labresh KA, Cannon CP, Pan W, Super DM, *et al.* Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;103:227-31.
- Li Y, Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegard K. mls blood pressure during the night more predictive of cardiovascular outcome than during the day? *Blood Press Monit.* 2008;13:145-7.
- Lindholm LH, Carlberg B, and Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
- Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet.* 2007;370:604-18.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–72.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, *et al.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875–86.
- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16:1823-9.
- Liu L, Zhao Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A for the FEVER study group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomised long-term

placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2157-72.

- Llancaqueo M. Hipertrofia ventricular izquierda como factor de riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2012;23:707-14.
- Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, División JA, Santos JA, *et al.* Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc).* 2004;122:165-71.
- Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, *et al.* Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc).* 2008;130:681-7.
- Llisterri JL, Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Sanchís C, Sánchez T. Diferencias en el grado de control de la hipertensión arterial según procedimiento de medida de la presión arterial en pacientes de edad ≥ 65 años. Estudio FAPRES. *Rev Clin Esp.* 2011;211:76-84.
- Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, González-Alsina D, División JA, Pallarés V, Beato P; Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians Group HTA SEMERGEN; PRESCAP 2010 investigators. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012;30:2425-31.
- London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3815-23.
- Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.

- López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F, *et al.* Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:1045-56.
- López Ibáñez, MC. Efectividad y seguridad de la anticoagulación oral en pacientes octogenarios con fibrilación auricular crónica no valvular. [Tesis doctoral]. Córdoba: Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina; 2012.
- López Salazar B, Ravassa Albéniz S, Arias Guedón T, González Miqueo A, Querejeta R, Díez Martínez J. Alteraciones del metabolismo del colágeno fibrilar en la cardiopatía hipertensiva. Situación actual y perspectivas. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1047-57.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-67.
- Lu Q, Zhang J, Liu Y, Lu H, Tian Y, Buren B. Combined effects of both cardiovascular disease family history and smoking on the incidence of ischemic stroke. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2016;37:475-9.
- Luaces M, Cachofeiro V, García-Muñoz-Najar A, Medina M, González N, Cancer E, Rodríguez-Robles A, Cánovas G, Antequera-Pérez A. Modificaciones anatomofuncionales del corazón en la obesidad mórbida. Cambios tras la cirugía bariátrica. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:14-21.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74.
- Mallion JM, Baguet JP, Mancia G. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2006;24:2327-30.

- Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000;36:894–900.
- Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2004;22:435–45.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al*. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, *et al*. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1286-8.
- Manzano L, García-Díaz J, Gómez-Cerezo J, Mateos J, Del Valle F, Medina-Asensio J, *et al*. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:662-70.
- Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, *et al*. Mortality of French participants in the *Tour de France* (1947-2012). *Eur Heart J*. 2013;34:3145–50.
- (1) Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, De la Sierra A, Gorostidi M, *et al*. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2005. *Hipertensión*. 2005;22(Supl 2):1–84.
- (2) Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. 2005 Spanish guidelines in diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:24–34.

- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, *et al.* Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:243-62.
- Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemiante orientada a la obtención de los objetivos. *Clin Invest Arterioscl*. 2015;27:138-43.
- Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, *et al.* Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104:1615-21.
- Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1034-9.
- Mazón-Ramos P, Cordero-Fort A, Quiles-Granado J, Guindo-Soldevilla J. Temas de actualidad en hipertensión arterial y diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(Supl 1):14-27.
- McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens*. 1990;3:735-40.
- McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ*. 2012;13;344:e181.
- Mediavilla García JD, Fernández-Torres C, Arroyo A, Jiménez-Alonso J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *An. Med. Interna*. 2007;24:61-66.
- Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304:405-12.

- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hyper tensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
- Messerli F, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591-603.
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, *et al*. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: The Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47:149–54.
- Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, *et al*. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:265-70.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65.000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
- Ministerio de Sanidad y Política Social [Internet]. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Sanidad. 2009 [citado 19 Feb 2017]. Disponible en:
<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>
- Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, *et al*. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure *dippers* and non *dippers*. *Am J Hypertens*. 1998;11:403–9.

- Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1180-6.
- Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2011;31:331-45.
- Morales-Olivas FJ. Papel actual de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión. *Hipertensión.* 2008;25:198-204.
- Moreno VP, García-Raso A, García-Bueno MJ, Sánchez-Sánchez C, Meseguer E, Mata R, Llamas P. Factores de riesgo vascular en pacientes con ictus isquémico. Distribución según edad, sexo y subtipo de ictus. *Rev Neurol.* 2008;46:593-8.
- Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, *et al.* Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antritrombóticos en el paciente hipertenso ≥ 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:943–50.
- Morillas P, de Andrade H, Castillo J, Quiles J, Bertomeu-González V, Cordero A, *et al.* Inflamación y apoptosis en la hipertension arterial. Importancia de la extension de la lesion de órgano Diana. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:819-25.
- Moro C, Hernández-Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:10-4.
- Morón Sanjuán S. La hipertensión arterial en población general mayor de 55 años que vice en Zaragoza: Prevalencia, características y relación con la existencia de psicopatología (especialmente deterioro cognitivo y demencia) y discapacidad. [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología; 2013.

- Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J, González-Alegre T, *et al.* Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2011;35:46-56.
- Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens.* 1999;12:35S–42S.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, *et al.* Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:353-61.
- Nair SB, Malik R, Khattar RS. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2012;88:694-9.
- National Institute of Health and Clinical Excellence [Internet]. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. NICE clinical guideline 127; 2011 [citado 29 Ene 2017]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG127>
- Navarro-González JF, Mora C, Muros M, Jarque A, Herrera H, García J. Association of tumor necrosis factor-alpha with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2008;26:2168-75.
- Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:18-31.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45:S5-67.
- Núñez-Cortés JM, Alegría E, Walther LAS, Gimilio JA, Rallo CL, Morató TM, *et al.* Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte I). *Clin Invest Arterioscl.* 2011;23:278-88.

- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, *et al.* European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21:821-48.
- O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RL, Neuberg GW, *et al.* Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. *Am J Cardiol.* 1998;82:881-7.
- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:299-310.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20:2183-9.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, *et al.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004;292:2343-9.
- Okin PM, Wachtell K, Gerds E, Dahlöf B, Devereux RB. Relationship of left ventricular systolic function to persistence or development of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: implications for the development of new heart failure. *J Hypertens.* 2014;32:2472-8.
- O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 2010;31:1682-9.
- Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, *et al.* Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on ambulatory monitoring of pressure and lisinopril evaluation. *J Hypertens.* 1998;16:733-8.

- Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación; 2011 [citado 28 Ene 2017]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
- Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 10 datos sobre el envejecimiento de la población. Abril de 2012 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/features/%20factfiles/ageing/es/>
- (1) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. El Día Mundial de la Salud 2013; 2013 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf
- (2) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Campañas mundiales de salud pública de la OMS. El Día Mundial de la Salud 2013 – control de la hipertensión; 2013 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/%20campaigns/world-health-day/2013/event/es/>
- (1) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades transmisibles 2014; 2014 [citado 28 Ene 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO_NMH_NVI_15.1_spa.pdf
- (2) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Actividad física. Nota descriptiva N° 384. Febrero 2014 [citado 27 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/es/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Enfermedades cardiovasculares. Nota descriptiva. Enero 2015 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/%20mediacentre/factsheets/fs317/es/>

- Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194–9.
- Pahor M, Shorr RI, Somes GW, Cushman WC, Ferrucci L, Bailey JE, Elam JT, Applegate WB. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1998;158:1340-5.
- (1) Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: Its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:199–204.
- (2) Parati G, Valentini M. Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension*. 2006;47:137–8.
- Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, *et al*. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron*. 1990;55:114-20.
- Pérez-Riera AR, Yanowitz FG. El valor del Electrocardiograma para el diagnóstico cardiológico en el Siglo XXI. *Rev. Electro y Arritmias*. 2014;7:13-40.
- Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, *et al*. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571-8.
- Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, *et al*. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683–9.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, *et al*. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans: A

statement for professionals from de Subcommittee of Professionals and Public Education of The American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-61.

- Piloto Hernández L, Palma López ME, Rodríguez Álvarez L, Carmona Brito J. Principales causas de muerte en pacientes hipertensos. *Rev Cubana Med*. 2015;54:14-26.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, *et al*. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1167.e1-e85.
- Prat Martorell H. Target organ damage in hypertension. *Actas de reuniones clínicas*. Medwave. 2006;6:e2489. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/medicina/2006/2/2489/?ver=sindiseno>
- Prospective Studies Collaboration, Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, *et al*. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension*. 2008;51:1300-5.
- Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA, *et al*. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430-37.
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, *et al*. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 rando-

mized controlled trials involving 65.229 participants. Arch Intern Med. 2010;170:1024-31.

- Redón J, Plancha E, Swift A, Pons S, Muñoz J, Martínez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. J Hypertens. 2010;28:602-7.
- Reis SE, Olson MB, Fried L, Reeser V, Mankad S, Pepine CJ, Kerensky R, Merz CN, Sharaf BL, Sopko G, Rogers WJ, Holubkov R. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. Circulation. 2002;105:2826-9.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, *et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation. 2004;109:733-9.
- Rodrigo Orozco. Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26:142-55.
- (1) Rodríguez-Padial L. Usefulness of total 12-lead QRS voltage for determining the presence of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. Am J Cardiol. 1991;68:261-2.
- (2) Rodríguez-Padial L, Navarro A, Sánchez Domínguez J. Utilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda esencial. Rev Esp Cardiol. 1991;44:395-9.
- Rodríguez-Padial L, Rodríguez-Picón B, Jerez-Valero M, Casares-Medrano J, Akerström FO, Calderon A, *et al.* Precisión diagnóstica del electrocardiograma asistido por ordenador al diagnosticar hipertrofia ventricular izquierda en el bloqueo de rama izquierda. Rev Esp Cardiol. 2012;65:38-46.
- Rodríguez-Padial, Akerström F, Robles-Gamboa C, Andrés J, Ruiz-Baena J. Diagnostic accuracy of left ventricular hypertrophy in patients with myocardial

infarction by computer-assisted electrocardiography (EFECTROPRES). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18:170-80.

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
- Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, García-Jiménez A, Hidalgo-Vega A, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, *et al.* Costeffectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Press.* 2006;15:27-36.
- Rodríguez-Roca GC, Valls-Roca F, Pallarés-Carratalá V, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, *et al.* Control de la presión arterial en una población hipertensa española ≥ 65 años asistida en Atención Primaria. Datos del estudio PRESCAP 2006. *SEMERGEN.* 2009;35:426-34.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015;68:1125.e1-e64.
- Román O, Cuevas G, Badilla M, Valenzuela A, Cumsille F, Valverde L, *et al.* Morbimortalidad de la hipertensión arterial esencial tratada en un seguimiento de 26 años. [Internet]. *Rev. méd. Chile.* 2002;130:379-386. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Rosado Rubio C, López de la Fuente R, Díez Bandera R. Hipertensión arterial maligna secundaria a glomerulonefritis membranosa. *Hipertens riesgo vasc.* 2011;28:208-10.
- Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol.* 2007;23:132-8.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive

participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:218-25.

- Ruíz Ortiz M, Romo E, Franco Zapata M, Mesa Rubio D, Anguita Sánchez M, Delgado Ortega M, Castillo Domínguez JC, López Granados A, Arizón Del Prado JM. Oral anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: are scientific recommendations effective and safe in daily clinical practice? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:688-95.
- Ruíz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López Granados A, *et al.* Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29-35.
- Ruíz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, Castillo JC, Arizón JM, Suárez de Lezo J. Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: impact of CHADS2 score on outcome. *Cardiology.* 2010;115:200-4.
- Ruíz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ibáñez CL, Anguita M, *et al.* Outcomes and safety of antithrombotic treatment in patients aged 80 years or older with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107:1489-93.
- Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahim O, Faus MJ. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc).* 2010;135:23-29.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.*, on behalf of the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al.* The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.

- Santamaría-Olmo R, Gorostidi Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2013;5:4-11.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I, *et al*. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Am J Cardiol*. 1994;74:714-9.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:580-6.
- Segá R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, *et al*. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
- (1) Segura de la Morena J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens*. 2004;22:1635-9.
- (2) Segura de la Morena J, García Donaire JA, Ruilope Urioste LM. Relevancia de la insuficiencia renal en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:143-8.
- Segura de la Morena J, Sobrino Martínez J, Sierra Benito C, Ruilope Urioste LM, Coca Payeras A. Proyecto CRONOPRES: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005;22:275-83.
- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-43.

- Shen C, Lee SY, Lam TH, Schooling CM. Is Traditional Chinese Exercise Associated With Lower Mortality Rates in Older People? Evidence From a Prospective Chinese Elderly Cohort Study in Hong Kong. *Am J Epidemiol.* 2016;183:36-45.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255-64.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301–17.
- Sierra C, Coca A. Finapres and portapres devices. *Nefrologia.* 2002;22:12–15.
- Sierra C. Complicaciones cerebrales en la hipertensión arterial. *Hipertensión.* 2003;20:212-25.
- Sierra C, Sobrino J. La hipertensión arterial en población anciana. *Hipertensión.* 2006;23:118-27.
- Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2007;129(1):1-5.
- Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial [Internet]. Nota informativa día Mundial de la Hipertensión. 2015 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.seh-lalha.org/pdf/%20DiaMundialHTA2015.pdf>
- Sokolow M, Lyon T. Ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37:161-86.
- Srivastava A, Hudson M, Hamoud I, Cavalcante J, Pai C, Kaatz S. Examining warfarin underutilization rates in patients with atrial fibrillation: detailed chart

review essential to capture contraindications to warfarin therapy. *Thromb J*. 2008;6:6.

- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, *et al.*, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*.1997;350:757-64.
- Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, *et al.* Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:53.e1-e46.
- Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, Rahman M, Deysher AE, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2749-57.
- Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, Bakris GL, McCullough PA. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2011;57:S9-16.
- Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, *et al.* Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2004;18:17-23.
- Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, *et al.* Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50:325–32.

- Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey SG, Casas JP, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD004816.
- Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166:2307-13.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283:1967-75.
- The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.
- (1) Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Kucukoglu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, *et al.* Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007;23:557-67.
- (2) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75-80.
- Tufare AL. Evaluación de la función sistólica en la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial. Estudio ecocardiográfico. [Tesis doctoral]. La Plata (Argentina): Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Médicas; 2010.
- Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality

and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 2005;111:863-70.

- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, *et al.* Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:383-90.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, *et al.* Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104:2039-44.
- (1) Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G, Carluccio E, Benemio G, Gattobigio R, *et al.* Improved cardiovascular risk stratification by a simple ECG index in hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:646-52.
- (2) Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, *et al.* Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41:218-23.
- (1) Verdecchia P, Angeli F. Natural history of hypertension subtypes. *Circulation*. 2005;111:1094-6.
- (2) Verdecchia P, Angeli F. How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice?. *Hypertension*. 2005;46:25–6.
- (3) Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005;6:386-92.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27.

- Wagner-Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial. *An Fac med.* 2010;71:225-9.
- Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2001;37:1069-74.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155–66.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2014;16:14–26.
- Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, *et al.* Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378:1244-53.
- White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit.* 2001;6:63–72.
- Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol.* 1992;70:65–8.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: A PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1411-6.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-4.

- World Health Organization (WHO) [Internet]. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Geneva: World Health Organization; 2011 [citado 30 Ago 2015]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
- Yano Y, Kario K. Unresolved issues of the morning blood pressure surge: The next stage of clinical applicability for the morning surge. *Hypertens Res.* 2008;31:1491–4.
- Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editores. Grading of recommendations and levels of evidence used in evidence based cardiology. *Evidence Based Cardiology.* London: BMJ Books. 1998;525-75.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, *et al.* Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021-31.
- Zanchetti A, Chalmers JP, Arakawa K, Gyarfás I, Hamet P, Hansson L, *et al.* The 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Blood pressure.* 1993;2:86–100.
- Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, *et al.* Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation.* 2009;120:1084-90.
- Zubeldia Lauzurica L. Prevalencia de la hipertensión arterial y factores asociados en población adulta de la Comunidad Valenciana. [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia; 2014.

9. Anexos





ANEXO A: Formulario de consentimiento informado

Prevalencia de la fibrilación auricular y factores de riesgo asociados en población hipertensa de edad \geq a 65 años.

Yo, (nombre del paciente)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha ____ / ____ / ____

Fecha ____ / ____ / ____

Firma del paciente

Firma del investigador

NIF:

Firma del testigo o representante legal¹

¹ Firma del testigo en caso que el paciente no pudiera firmar el consentimiento informado, y del representante legal en caso que el paciente presente alguna discapacidad que le impida su cumplimentación.



ANEXO B: Hoja de información a los sujetos

Prevalencia de la fibrilación auricular y factores de riesgo asociados en población hipertensa de edad \geq a 65 años.

Se le invita a participar en un estudio sobre la fibrilación auricular y la hipertensión arterial.

Objetivo del estudio

El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de fibrilación auricular en el paciente hipertenso \geq 65 años en la Comunidad Valenciana, así como determinar las estrategias terapéuticas utilizadas en estos pacientes y analizar los factores de riesgo cardiovascular y las posibles complicaciones asociadas a la enfermedad.

Participación voluntaria

Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria. No obstante, usted es libre de rechazar colaborar en este estudio sin que por ello se vea afectada su futura atención médica.

Para cancelar la Autorización escriba al investigador participante identificado en el anexo 2. Si cancela la Autorización, no podrá continuar participando en la investigación y todos sus datos, nuevos y ya obtenidos, serán retirados de la base de datos del proyecto.

Su participación en este proyecto nos es de gran valor y utilidad. Por ello le pediremos que siga las indicaciones de su médico, y conteste a las preguntas de carácter general que éste le formule.

Procedimientos del estudio

Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud. Sus documentos médicos podrían ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Beneficios y riesgos esperados

Del estudio se obtendrá información importante, y de gran ayuda para mejorar la situación de pacientes con hipertensión arterial y problemas cardiovasculares. Si decide participar en el estudio, se le proporcionará cualquier información adicional que se obtenga durante el desarrollo del estudio, que pueda afectar a su decisión de participar en el mismo.

Confidencialidad

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. **Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales** y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente.

Los resultados del estudio serán recogidos y guardados de forma anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente) o a las iniciales del paciente si fuera necesario, de manera que únicamente su médico puede conocer su identidad.

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.:Teléfono:

El investigador le agradece su inestimable colaboración.

ANEXO C: Compromiso del investigador coordinador

Prevalencia de la fibrilación auricular y factores de riesgo asociados en población hipertensa de edad \geq a 65 años.

Datos del Investigador coordinador:

Nombre y apellidos:
Unidad / Servicio
Centro sanitario:
Dirección:
Localidad:
Provincia:
Código postal:
Teléfono de contacto:
Teléfono móvil:
e-mail:

El investigador coordinador certifica que ha leído el protocolo del estudio estando de acuerdo con él en todos sus términos por lo que manifiesta que:

1. Ha firmado el protocolo y que firmará cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
2. Será co-responsable junto con el promotor en la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
3. Que contribuirá a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.
4. Que no ha firmado ni firmará ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni se ha comprometido a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner a riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

En, en fecha de.....de 200.....
(firma del investigador coordinador del estudio)

Los datos personales que Ud. nos facilite serán incorporados a un fichero de Laboratorios Lácer S.A. con domicilio en Sardenya 350, 08025 Barcelona, quien le garantiza el ejercicio de sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Sus datos serán tratados con el fin de favorecer los aspectos logísticos y de organización necesarios para el desarrollo del estudio. Estos datos también

permitirán al Promotor mantenerle informado en un futuro acerca de sus productos y servicios. Esta información nos permitirá mantenerle al corriente de la evolución del estudio. Si Ud. no lo desea, por favor marque con una X en la casilla.



ANEXO D: Cuaderno de recogida de datos electrónico

PREVALENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN POBLACIÓN HIPERTENSA DE EDAD IGUAL O SUPERIOR A 65 AÑOS

Datos del investigador

Id. Investigador	<input type="text"/>
N.I.F.	<input type="text"/> - <input type="text"/>
Ámbito	Atención Primaria <input type="checkbox"/> Especialista <input type="checkbox"/>
Nombre	<input type="text"/>
Primer Apellido	<input type="text"/>
Segundo Apellido	<input type="text"/>
Nº colegiado	<input type="text"/>
Centro de asistencia	<input type="text"/>
Dirección	<input type="text"/>
Código Postal	<input type="text"/>
Población	<input type="text"/>
Teléfono fijo	<input type="text"/>
Teléfono móvil	<input type="text"/>
Dirección de correo electrónico	<input type="text"/>
Horario preferente de atención telefónica	<input type="text"/>

Criterios de inclusión.

	SÍ	NO
1. Paciente de ambos sexos de edad \geq 65 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Paciente con diagnóstico previo de HTA (PA en consulta \geq 140 y /o 90 o con tratamiento antihipertensivo previo) como mínimo desde 3 meses antes del inicio del estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pacientes que otorguen su consentimiento a participar en el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Criterios de exclusión.

	SÍ	NO
1. Pacientes con circunferencia del brazo > 42 cms.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. No otorgar el consentimiento a participar en el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pacientes con condiciones que les incapaciten para realizar el estudio (p. ej. abuso de alcohol o drogas, falta de colaboración manifiesta, demencia, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pacientes con horario de trabajo nocturno.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

El paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y es apto para el estudio	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

Datos del paciente.

N.I.F.	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>					
Fecha visita	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(dd/mm/aaaa)
Nombre	<input type="text"/>							
Primer Apellido	<input type="text"/>							
Segundo Apellido	<input type="text"/>							
Dirección*	<input type="text"/>							
Código Postal	<input type="text"/>							
Población	<input type="text"/>							
Teléfono fijo.	<input type="text"/>	Telf. Móvil*	<input type="text"/>					
Dirección de correo electrónico*	<input type="text"/>							
Observaciones*	<input type="text"/>							

* Campos no obligatorios.

Datos socio-demográficos.

Edad	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	años.	Sexo	<input type="checkbox"/>	Hombre	<input type="checkbox"/>
			Mujer	<input type="checkbox"/>		
Nivel de estudios:						
Sin estudios o primaria incompleta	<input type="checkbox"/>	Estudios primarios completos	<input type="checkbox"/>			
Estudios secundarios completos	<input type="checkbox"/>	Estudios Universitarios completos	<input type="checkbox"/>			

Datos antropométricos.

Talla	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cms.	Peso	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	kgs.
Perímetro abdominal	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	cms.			

Presión arterial.

Presión arterial clínica*

	Toma 1	Toma 2	Promedio
PAS (mmHg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PAD (mmHg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frecuencia cardiaca (FC) puls / min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

* Se debe utilizar el aparato de medición facilitado para la realización del estudio y seguir indicaciones del Anexo 6 del protocolo. Recomendaciones Guía Española de Hipertensión Arterial 2005 de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

Presión arterial MAPA.

Fecha inicio MAPA (dd/mm/aaaa)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Hora inicio MAPA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
Tipo de manguito	Normal		<input type="checkbox"/>	Obeso	<input type="checkbox"/>						
Hora de levantarse	<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Hora de acostarse	<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Factores de riesgo.

Antecedentes patológicos.

Patología cardiaca.	SÍ	NO / Desconocido
1. Angina previa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Infarto previo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Revascularización coronaria (ACTP y/o cirugía)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Insuficiencia cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Trasplante cardíaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Enfermedad cerebrovascular.

1. AIT o ACVA previo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Estenosis carotídea ($\geq 50\%$) conocida o cirugía carotídea (bypass / angioplastia / endarterectomía)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Afectación renal conocida.

1. Insuficiencia renal o paciente transplantado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Presencia de proteinuria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patología vascular periférica.

1. ¿Tiene patología vascular periférica? (ITB $<0,9$ o estenosis $>50\%$ de las arterias o revascularización percutánea o quirúrgica).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Antecedentes de riesgo cardiovascular.

Hipertensión.

1. Años de evolución de la HTA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	SÍ	NO
2. ¿Está recibiendo tratamiento farmacológico con antihipertensivos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabaquismo.

1. ¿Ha fumado como mínimo un promedio de 1 cigarrillo al día durante el último año?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------

Consumo de alcohol.

1. Consumo diario de alcohol > 30 g/día:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Ejercicio físico.

1. ¿Realiza ejercicio físico como mínimo 3 veces a la semana durante al menos 45 minutos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------

Diabetes mellitus.

1. Antecedentes previos de diabetes mellitus (glucemia basal \geq 126 mg/dl en dos ocasiones)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Está recibiendo tratamiento farmacológico para la diabetes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hipercolesterolemia.

1. Antecedentes de elevación de LDL colesterol (≥ 160 mg/dl) o Colesterol Total (> 200 mg / dl)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Está recibiendo tratamiento previo con dieta o hipolipemiantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antecedentes familiares de Enfermedad Cardiovascular Prematura.

1. Antecedentes familiares de Enfermedad Cardiovascular Prematura en varones ≤ 55 años o en mujeres ≤ 65 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------

Analítica básica (válida en los últimos 6 meses).

	Valor	No det.		Valor	No det.
Hemoglobina (g/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	Leucocitos (/mm ³)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Glucemia basal (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	Colesterol total (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
HDL (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	LDL (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Triglicéridos (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	Creatinina (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Cociente Albúm./Creat*	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	Ác. Úrico (mg/dl)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

*Calculada a partir de la primera muestra de orina de la mañana

Diagnóstico previo de fibrilación auricular.

	SÍ	NO/ Desconocido
1. ¿Existe diagnóstico previo de Fibrilación Auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anticoagulación (Preguntar sólo en el caso de diagnóstico previo de fibrilación auricular=Sí).

	SÍ	NO
1. ¿Recibe el paciente tratamiento anticoagulante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. En caso negativo. ¿Existe contraindicación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si existe contraindicación para instaurar tratamiento anticoagulante, abrir el menú desplegable siguiente.

Especificar los criterios de contraindicación de anticoagulación que concurren en el paciente	SÍ	NO
1. Presencia de hemorragias graves previas recientes (< 6 meses)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hipertensión arterial mal controlada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Enfermedad digestiva con alto riesgo de hemorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Incumplimiento terapéutico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Anemia grave no filiada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Alta probabilidad de traumatismos frecuentes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Negativa del enfermo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sin contraindicaciones para anticoagulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tratamiento farmacológico antes de la visita.

Deben incluirse todos los fármacos que toma el paciente, tanto los antihipertensivos como otros fármacos con especial mención a los que tengan efecto vasopresor (AINE, corticoides, sedantes, etc.)

Principio/s activo/s*	<input type="text"/>		
Dosis (mg/día)	<input type="text"/>		
Duración (meses)	<input type="text"/>	tratamiento	
Horario	Desayuno <input type="checkbox"/>	Comida <input type="checkbox"/>	Cena <input type="checkbox"/>

* Seleccionado del BOT (Base de datos del medicamento de la Organización Farmacéutica Colegial Española).

Cumplimiento terapéutico.

Para la medición del cumplimiento, se emplea el test de Haynes-Sackett². Dicho test consta de 2 partes. La primera parte le afirmaríamos en un clima amable que: “La mayoría de los pacientes tiene dificultades en tomar todos sus comprimidos”. Posteriormente, se le haría la siguiente pregunta:

	SÍ	NO
¿Tiene usted dificultad en tomar todos sus comprimidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

² Márquez Contreras. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico. Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones. Vol. 1. Núm. 1. Abril 2004

MAPA.

El investigador adjuntará el fichero correspondiente de una MAPA realizada en un plazo máximo de 90 días antes de la visita. Opcionalmente, el investigador puede adjuntar una MAPA del mismo paciente incluida en el registro MAPAPRES.

ECG.

El investigador enviará por correo los trazados del ECG grapados en una copia impresa del CRD del paciente una vez cumplimentado, empleando los sobres facilitados al efecto. Dicho ECG será evaluado de forma independiente por dos especialistas cardiólogos designados para el estudio. Cada especialista completará de manera independiente el cuaderno de recogida de datos, Las eventuales discrepancias se resolverán mediante el criterio de un tercer especialista de referencia.

Datos ECG.

N.I.F. del paciente	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>																
Nombre	<input type="text"/>																		
Primer Apellido	<input type="text"/>																		
Segundo Apellido	<input type="text"/>																		

Frecuencia cardiaca.

FC: (lpm)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
-----------	----------------------	----------------------	----------------------

Ritmo cardíaco.

Marcar la opción que proceda	
1. Ritmo sinusal	<input type="checkbox"/>
2. FA / Flutter	<input type="checkbox"/>
3. Marcapasos	<input type="checkbox"/>
4. Otro ritmo	<input type="checkbox"/>

Morfología QRS.

Marcar la opción que proceda	
1. Normal	<input type="checkbox"/>
2. BCRIHH	<input type="checkbox"/>
3. BCRDHH	<input type="checkbox"/>
4. HBA	<input type="checkbox"/>
5. BCRDHH + HBA	<input type="checkbox"/>
6. Marcapasos	<input type="checkbox"/>

Criterios de HVI.

R avL (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SV ₁ (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SV ₃ (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RV ₅ - V ₆ (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				SÍ	NO
Sobrecarga ventricular (<i>t negativa asimétrica</i>)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otros criterios.

	SÍ	NO
Ondas Q de necrosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crecimiento auricular izquierdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

