

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas



**HERRAMIENTAS PREDICTIVAS PARA DISMINUIR
FUTURAS COMPLICACIONES EN PACIENTES
HIPERTENSOS INGRESADOS A TRAVÉS DE UN
SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

Ana María Martínez Díaz

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillén (Director)

D. Antonio Palazón Bru (Codirector)

San Juan de Alicante, 2020

Esta tesis doctoral está basada en dos artículos científicos y se presenta por compendio de publicaciones:

Martínez-Díaz AM, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Ramírez-Prado D, Navarro-Juan M, Pérez-Ramírez N, Gil-Guillén VF. A one-year risk score to predict all-cause mortality in hypertensive inpatients. *Eur J Intern Med.* 2019;59:77-83. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.010.

Martínez-Díaz AM, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Ramírez-Prado D, Llópez-Espinós P, Beneyto-Ripoll C, Gil-Guillén VF. A cardiovascular risk score for hypertensive patients previously admitted to hospital. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18:492-500. doi: 10.1177/1474515119845791.



Los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Antonio Palazón Bru, como Director y Codirector de Tesis Doctoral, respectivamente,

CERTIFICAN:

Que el trabajo “HERRAMIENTAS PREDICTIVAS PARA DISMINUIR FUTURAS COMPLICACIONES EN PACIENTES HIPERTENSOS INGRESADOS A TRAVÉS DE UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO“, realizado por Dña. Ana María Martínez Díaz ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección/codirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Uno de Diciembre de Dos Mil Veinte.

Prof. Dr. D. Vicente
Francisco Gil Guillén
Director

Prof. Dr. D. Antonio
Palazón Bru
Codirector



La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández representada por su Coordinador, el Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones del trabajo “HERRAMIENTAS PREDICTIVAS PARA DISMINUIR FUTURAS COMPLICACIONES EN PACIENTES HIPERTENSOS INGRESADOS A TRAVÉS DE UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO” realizado por Dña. Ana María Martínez Díaz bajo la dirección/codirección de los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Antonio Palazón Bru.

Lo que firmo en Sant Joan d’ Alacant a Uno de Diciembre de Dos Mil Veinte

Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén
Coordinador del Programa de Doctorado Salud Pública, Ciencias
Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández

A mis padres, porque en su humildad y nobleza me han inculcado siempre ideas de fuerza y superación para conseguir los retos que se presentan en la vida.

A mi hijo, que lo amo y hace que siga luchando día a día.

A mi hermano, porque gracias a él he aprendido que también podemos relajarnos, reírnos y disfrutar de la vida.

A ese Angel caído del cielo, que desde que llegó ha sido un apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida. Te amo.

A esos amigos que te acompañan en el camino y que no te dejan caer para que sigas adelante, os siento como familia.

Mis agradecimientos a:

A Antonio Palazón Bru, que siempre me deslumbrará por su mente brillante, por hacer que las cosas se vean fáciles, por su calidad humana, su ayuda y apoyo constante en este gran reto.

Al profesor Vicente Francisco Gil Guillén por confiar y animarme en cada momento.

A mi compañero David, por su ayuda, por los descansos y las risas durante el estudio, haciendo amenas las tardes en la universidad.

A mis compañeros y amigos del Hospital General de Elda, esa gran familia que nunca olvidaré a pesar de la distancia.

A María Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción y edición de los artículos científicos publicados en esta tesis.



Si crees en ti mismo y con una pizca de magia, todos tus sueños se harán realidad.

Stephen Hillenburg.

ÍNDICE

1. RESUMEN EN CASTELLANO	17
2. RESUMEN EN INGLÉS.....	21
3. INTRODUCCIÓN.....	25
3.1. Hipertensión arterial.....	27
3.1.1. Concepto y tipos.....	27
3.1.2. Epidemiología.....	30
3.1.3. Relación de la presión arterial con factores de riesgo cardiovascular.....	31
3.1.4. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en España.....	32
3.1.5. Medidas de la presión arterial.....	38
3.1.6. Evaluación clínica de la hipertensión arterial.....	51
3.1.7. Tratamiento.....	62
3.2. Modelos predictivos cardiovasculares.....	83
4. JUSTIFICACIÓN.....	87
5. HIPÓTESIS.....	87
6. OBJETIVOS.....	87
7. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS.....	89
7.1. Métodos	91
7.2. Resultados	94
7.3. Discusión.....	106
8. CONCLUSIÓN.....	109
9. REFERENCIAS	113
10. ANEXOS.....	125

1. RESUMEN EN CASTELLANO

Las enfermedades cardiovasculares suponen una de las principales causas de ingresos hospitalarios. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular acuden e ingresan en mayor proporción a los servicios de urgencias hospitalarios, y dentro de estos factores de riesgo cardiovascular destaca la hipertensión arterial como el más prevalente. Los pacientes hipertensos que ingresan a través de servicios de urgencias hospitalarios suelen tener una alta comorbilidad de otros factores de riesgo cardiovascular y una alta mortalidad en el ingreso. Por tanto es importante tomar medidas preventivas para poder disminuir los ingresos hospitalarios y la mortalidad en estos pacientes.

En la actualidad no existen modelos predictivos de enfermedad cardiovascular o de mortalidad por todas las causas en pacientes hipertensos ingresados a través de servicios de urgencias hospitalarias. Por este motivo decidimos realizar un estudio de cohorte con seguimiento de 1 año, con el objetivo de poder obtener herramientas que nos permitan estimar la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular, así como el fallecimiento de los pacientes hipertensos ingresados, facilitando de esa forma al clínico mejorar en el cuidado de dichos pacientes.

Se consideraron como variables principales el tiempo hasta la aparición de una nueva enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular o vascular periférica) y el tiempo hasta la muerte (mortalidad por cualquier causa). Como variables secundarias (potenciales factores de los modelos predictivos), se analizaron: edad, género, vivir sólo, nivel de estudios, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes, diabetes con afectación de órganos, enfermedad renal moderada y severa, calidad de vida, fumador, paquetes-años, tensión arterial, índice de Charlson, actividad física y adherencia a la dieta mediterránea. Todas las variables secundarias se recogieron a través de entrevistas clínicas con los pacientes. Posteriormente se contruyeron 2 modelos para predecir la enfermedad cardiovascular y mortalidad al año de ingreso de los paciente hipertensos, adaptando los resultados a sistemas de

puntos, que se validaron internamente, calculando la discriminación y calibración.

Dentro del modelo predictivo para estimar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular al año de seguimiento desde el ingreso del paciente hipertenso, nos encontramos como resultado las siguientes variables: edad, género, actividad cotidiana, la presencia o no de infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardíaca. En el modelo predictivo de estimación del riesgo de muerte al año de seguimiento obtuvimos como variables: género, cuidado personal, actividad cotidiana y el índice de comorbilidad de Charlson.

A modo de conclusión podemos decir que los modelos construidos obtuvieron buenos indicadores en las muestras que se han desarrollado, quedando pendiente su validación externa que será motivo de estudio en futuras investigaciones.

2. RESUMEN EN INGLÉS

Cardiovascular diseases are one of the main causes of hospital admissions. Patients with cardiovascular risk factors attend and are admitted in greater proportion to hospital emergency departments, with high blood pressure being the most prevalent of these cardiovascular risk factors. Hypertensive patients admitted through hospital emergency departments usually have a high comorbidity with other cardiovascular risk factors and high mortality on admission. It is therefore important to take preventive measures to reduce hospital admissions and mortality in these patients.

Currently, there are no predictive models of cardiovascular disease or all-cause mortality in hypertensive patients admitted through hospital emergency departments. We therefore conducted a cohort study with a one-year follow-up, in order to obtain tools that allow us to estimate the probability of developing cardiovascular disease and death in hypertensive patients admitted to hospital, thus helping the clinician to improve the care of these patients.

The main variables considered were time until the onset of a new cardiovascular disease (coronary, cerebrovascular or peripheral vascular) and time until death, considering all-cause mortality. As secondary variables (potential factors of the predictive models), we considered: age, gender, living alone, educational level, family history of cardiovascular disease, myocardial infarction, heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, diabetes, diabetes with organ involvement, moderate and severe renal disease, quality of life, smoking, pack-years, blood pressure, Charlson comorbidity index, physical activity and adherence to the Mediterranean diet. All secondary variables were collected through clinical interviews with patients. Subsequently, two models were constructed to predict cardiovascular disease and mortality one year after admission of the hypertensive patients, adapting the results to points systems, which were internally validated, calculating discrimination and calibration.

The predictive model to estimate the risk of developing cardiovascular disease at one year of follow-up from admission of the hypertensive patient included the following variables: age, gender, daily activity, the presence or

absence of myocardial infarction, peripheral vascular disease and heart failure. In the predictive model to estimate the risk of death at one year of follow-up, we obtained the variables: gender, personal care, daily activity and Charlson comorbidity index.

As a conclusion we can say that the models constructed obtained good indicators in the samples. Their external validation is pending for future studies.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Hipertensión arterial

3.1.1. Concepto y tipos

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad frecuente, crónica y factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Se caracteriza por un aumento de cifras de presión sanguínea ejercida contra las paredes de las arterias, de forma continua y sostenida. Suele ser asintomática en la mayoría de las personas y conlleva a la presencia de episodios de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedades del sistema cardiovascular (ECV).^{1,2}

En la Tabla 1 se muestra la clasificación de la presión arterial (PA) y definición de grado de HTA según las guías de Manejo de la HTA de la European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension ESH/ESC de 2013 y de 2018.^{1,2}

Tabla 1: Clasificación de valores de Presión Arterial y definición de grado de Hipertensión Arterial según las guías de Manejo de la Hipertensión Arterial de la European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension ESH/ESC de 2013 y de 2018.^{1,2}

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
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

Se puede observar en la Tabla 1 que las guías ESH/ESC 2013 y ESH/ESC 2018 no han realizado modificación en cuanto a la clasificación y definición de grado de la PA. Por otra parte, en la Tabla 2, se muestran las categorías de PA en adultos según la guía de Manejo de la HTA American Heart Association/American College of Cardiology AHA /ACC 2017.³

Tabla 2: Categorías de Presión Arterial en adultos según la guía de Manejo de la Hipertensión Arterial American Heart Association/American College of Cardiology AHA /ACC 2017.³

Categoría de Presión Arterial	Presión Arterial Sistólica (mmHg)		Presión Arterial Diastólica (mmHg)
Normal	<120	y	<80
Elevada	120-129	y	<80
Hipertensión			
Estadio 1	130-139	o	80-89
Estadio 2	≥140	o	≥90

La guía AHA/ACC 2017 es más estricta en cuanto a los valores de PA en la clasificación de las categorías de la HTA en comparación con la guía ESH/ESC 2018.¹⁻³ La PA es el resultado de las interacciones que se producen entre factores genéticos y ambientales, diferenciándose entre HTA primaria o idiopática e HTA secundaria. La HTA primaria o idiopática se define como aquella PA alta en las que las causas secundarias como enfermedades renovasculares, insuficiencia renal, feocromocitoma, aldosteronismo, otras causas de HTA secundaria y formas mendelianas (monogénico), no están presentes. La HTA primaria está presente en el 95% de los casos de HTA.⁴ La HTA secundaria es debida a una causa indentificable, afectando al 5-10% de los pacientes hipertensos, y se sospechará en pacientes jóvenes o mayores que presentan elevación brusca de la PA, ausencia de antecedentes familiares de HTA esencial y casos de HTA resistente al tratamiento. Sus causas más frecuentes son la enfermedad renal parenquimatosa, la enfermedad renovascular, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de apnea del

sueño, siendo las menos frecuentes el feocromocitoma, los hipercortisolismos, las alteraciones tiroideas, el hiperparatiroidismo primario, la coartación aórtica y el consumo de fármacos.⁵

Otros conceptos de HTA a tener en cuenta son:⁶

- HTA de “bata blanca”: PA persistentemente elevada en consulta y una PA ambulatoria $<135/85$ mmHg. Su prevalencia es del 20% en pacientes hipertensos. Dicha prevalencia, aumenta a mayor edad y menor tiempo de evolución de la HTA, y disminuye al aumentar la severidad de las cifras de PA a mayor número de determinaciones en consulta. Estos pacientes presentan menor lesión de órganos diana (LOD), aunque superior a los normotensos. Puede evolucionar a HTA, y requerir por tanto seguimiento clínico y monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).
- HTA enmascarada: PA $<140/90$ mmHg en consulta y en determinaciones ambulatorias puede presentar cifras elevadas y/o LOD. Su prevalencia se encuentra entre el 9 y el 49% y puede asociarse a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular (CV).
- Normotension constante verdadera o constante: su medición tanto en consulta como ambulatoria presentan resultados normales.
- HTA persistente: su medición tanto en consulta como ambulatoria presentan resultados anormales.
- HTA sistólica aislada (HSA): PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg con PA diastólica (PAD) <90 mmHg. La más frecuente en paciente mayores de 55 años, mujeres y adultos jóvenes de 17-25 años. Presenta una prevalencia del 25%, siendo más frecuente en varones. La aterosclerosis de grandes vasos es la lesión típica, y el aumento del gasto cardíaco y la rigidez aórtica son sus alteraciones hemodinámicas. Su evolución aumenta el riesgo de ictus, enfermedad coronaria (EC) e insuficiencia cardíaca (IC). Su tratamiento consiste en diuréticos o bloqueadores de los canales del calcio (BCC).

- HTA diastólica aislada (HDA): PAD \geq 90 mmHg con PAS <140 mmHg. Se presenta en edades <30 años, siendo frecuente en varones y relacionada con el aumento de peso en la edad madura y el síndrome metabólico. Es detectada en el 20% de los pacientes hipertensos. Su causa se debe al aumento de la resistencia vascular sistémica y sin tratamiento evoluciona a HTA sistólica-diastólica.
- HTA sistólica-diastólica o combinada (30-55 años): causada por múltiples mecanismos, siendo su progresión lenta. Provoca esclerosis de las pequeñas arterias y arteriolas, dando lugar a coronariopatías y nefroangiosclerosis como LOD. El tratamiento usado son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- Presión diferencial o presión de pulso (PP): diferencia entre la PAS y la PAD en mmHg, indicando la rigidez aórtica, la velocidad de la onda de pulso y la reducción del diámetro aórtico. Se produce un incremento progresivo de la PAS con el envejecimiento a diferencia de la PAD que disminuye, aumentando así la PP y la capacidad por tanto de predecir riesgo CV.

3.1.2. Epidemiología

La prevalencia global de HTA en adultos es aproximadamente de 30 a 45%,⁷ siendo de 24 y 20% en hombres y mujeres respectivamente, según datos del 2015.⁸ Más común en edades avanzadas, con una prevalencia >60% en personas mayores de 60 años.⁹ En España, la prevalencia de HTA es aproximadamente un 35%, siendo en edades medias un 40% y en mayores de 60 años más del 60%.¹⁰⁻¹² Según el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), el 33.3% de la población es hipertensa.¹³ En la Comunidad Valenciana el Estudio Valencia estimó una prevalencia de HTA del 41%.¹⁴ La prevalencia en países como Estados Unidos y Canadá es del 27%, en comparación con España y otros países Europeos del 41%.¹⁵ Se

estima que el número de persona con HTA aumentará un 15-20% en 2025.¹⁶ Los individuos de raza negra presentan tasas de mortalidad por ictus y cifras de PA más elevadas. Las personas de más edad tienen con más frecuencia HSA y los que son hipertensos objetivan un mayor riesgo de ECV.²

3.1.3. Relación de la presión arterial con factores de riesgo cardiovascular

Un FRCV puede ser un hábito, un estilo de vida o una característica biológica, que aumenta la probabilidad de padecer o morir a causa de una ECV. Los factores de riesgo pueden ser modificables y no modificables. Dentro de los no modificables están: edad, sexo, factores genéticos e historia familiar; y dentro de los modificables: HTA, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, sobrepeso/obesidad y el sedentarismo, siendo estos últimos factores, los denominados mayores e independientes, y los que se asocian fuertemente a ECV. Se ha dado también importancia a factores psicosociales como el estrés familiar, estrés laboral, bajo nivel socioeconómico, aislamiento social y depresión, dificultando el manejo y control de FRCV y empeorando el pronóstico de ECV.¹⁷

La PA elevada fue en el año 2015 el factor de riesgo más frecuente en la muerte prematura a nivel mundial, así como en años de vida ajustados por discapacidad (años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura).¹⁸ Existe una relación entre los valores de PA y el riesgo CV.^{19,20} Una PAS ≥ 140 mmHg representa la mayor parte de la mortalidad y la carga por discapacidad (70%), provocando un número de muertes al año por cardiopatía isquémica de 4.9 millones, ictus hemorrágico de 2.0 millones, e ictus isquémico de 1.5 millones.¹⁸ Existe un incremento en la relación de la HTA y la aparición de fibrilación auricular (FA),²¹ y existe evidencia de un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.^{22,23} La PAS parece ser un mejor predictor de ECV que la PAD después de los 50 años.²⁴⁻²⁶

3.1.4. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en España

Tabaco. En España la prevalencia de hombres fumadores es de un 36% y mujeres 31%, siendo similar a los países de la Unión Europea.¹⁷ Según la Encuesta Nacional de Salud, parece que en los hombres existe una tendencia a la baja del consumo tabáquico (27.6% en 2014 y 25.58% en 2017), mientras que en las mujeres no se observa mejoría del hábito (18.6% en 2014 y 18.76% en 2017).²⁷ El tabaco predispone a una serie de enfermedades ateroscleróticas, tales como angina estable, síndrome coronario agudo, muerte súbita cardíaca, ACV, aneurisma de aorta y la claudicación intermitente, así como distintos tipos de cánceres, siendo el de pulmón el que más frecuentemente se relaciona.²⁷

Obesidad. La prevalencia de sobrepeso [índice de masa corporal (IMC), 25.0-29.9 kg/m²] estimada en la población adulta española entre 25 y 64 años, alcanza al 39.3%, más elevada en varones (46.5%) que en mujeres (32.1%), y la prevalencia global de obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) se estima en el 21.6%, también más elevada en varones (22.8%) que en mujeres (20.5%).²⁸ La obesidad al igual que el tabaco predispone a enfermedades ateroscleróticas, así como a la dislipemia aterogénica, resistencia a la insulina, HTA, disminución de la fibrinólisis, aumento del riesgo de trombosis y la inflamación endotelial.²⁹

Alimentación. Es uno de los principales factores relacionados con la obesidad. Seguimos la denominada dieta mediterránea.³⁰ Numerosos estudios han observado una menor incidencia de ECV y reducción de la mortalidad global asociado a la dieta mediterránea (PREDIMED).³¹ En España, el 69% de las mujeres y el 58% de los hombres consumen a diario fruta fresca y el 46% de las mujeres y el 35% de los hombres, verduras, ensaladas u hortalizas. El 44.4% de la población de 1-14 años consume dulces a diario, y el 5.6% toma refrescos con azúcar. El consumo diario de refrescos con azúcar alcanza su máximo entre los 15-24 años en ambos sexos, más elevado en hombres (22.9%) que en mujeres (13.8%).³²

Ejercicio físico. La práctica regular de ejercicio físico previene y trata los principales FRCV modificables, como la DM, la HTA y la dislipemia. El 35.3% de la población entre 15 y 69 años no alcanza el nivel de actividad física saludable recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El incumplimiento de las recomendaciones es mayor en mujeres (37%) que en hombres (33.5%), y en las clases sociales menos acomodadas.³²

HTA. Como hemos comentado anteriormente, en España la prevalencia de HTA es aproximadamente un 35%, siendo en mediana edad (55 años) un 40% y en mayores de 60 años más del 60%. El 37.4% de los pacientes hipertensos están por diagnosticar. En el grupo de pacientes hipertensos conocidos, toman tratamiento el 88.3% de los pacientes y sólo el 30% tiene la presión controlada. Con estos datos, los autores sugieren que el grado de control de la HTA en España sigue siendo bajo y se debe trabajar más en la prevención, detección y tratamiento de la HTA.³³

DM. En España, según los datos del estudio di@bet.es, su prevalencia es del 13.8% de la población adulta. El principal factor de riesgo para la DM tipo 2 es la obesidad. La gravedad de la DM tipo 2 viene condicionada por la presencia de la hiperglucemia, y la coexistencia de otros factores de riesgo como la hipertensión o la dislipemia, que frecuentemente se asocian a la enfermedad.³⁴

Hipercolesterolemia. La prevalencia de dislipemia en la población general española se encuentra en torno al 30-51%, por tanto es uno de los FRCV más prevalentes, superado solo en algunos estudios por la HTA.³⁵

Como hemos comentado un alto porcentaje de la población presenta cifras de PA elevadas con FRCV, como la DM, EC, ECV establecida, por lo que la estrategia terapéutica obliga a estimar el riesgo CV total, así como los niveles de PA para un manejo coste-efectivo de la HTA (Tabla 3).⁶ Las guías Europeas en prevención de ECV recomiendan el modelo Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), basado en grandes cohortes de estudios europeos, permitiendo calcular el riesgo de muerte por ECV en 10 años según edad, sexo, hábitos de consumo de tabaco, colesterol total y PAS.³⁶ El riesgo que se calcula con el modelo SCORE, puede ser más elevado en sujetos sedentarios

o con obesidad central, sujetos socialmente desfavorables y minorías étnicas, sujetos con cifras de glucosa elevada en ayunas o intolerancia a la glucosa sin cumplir los criterios de DM, sujetos con cifras elevadas de triglicéridos, fibrinógenos, apolipoproteína B, lipoproteína y proteína C reactiva, sujetos con historia familiar de ECV prematura (varones antes de los 55 años y mujeres antes de los 65 años), entre otros (Tabla 4).¹

Tabla 3: Factores que influyen en el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.^{1,2}

Características demográficas y parámetros de laboratorio
Sexo (hombres > mujeres)
Edad
Tabaquismo (fumador o exfumador)
Dislipemia: Colesterol total > 4.9 mmol/L y/o c-LDL > 3.0 mmol/L (115 mg/dL) y/o c-HDL: varones < 1.0 mmol/L (40 mg/dL), mujeres < 1.2 mmol/L (46 mg/dL) y/o Triglicéridos >1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Ácido Úrico
Glucemia en ayunas 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dL), DM: glucemias en ayunas \geq 7.0 mmol/L (126 mg/dL) en dos mediciones repetidas y/o HbA1c > 7% (53 mmol/mol) y/o glucemia postcarga >11.0 mmol/L (198 mg/dL)
Obesidad (índice de masa corporal \geq 30), Obesidad abdominal (en caucásicos, perímetro abdominal en varones \geq 102 cm y mujeres \geq 88 cm)
Historia familiar de ECV prematura (hombre < 55 años y mujeres < 65 años)
Historia familiar de HTA temprana
Menopausia precoz
Sedentarismo
Factores psicosociales y socioeconómicos
Frecuencia cardiaca (en reposo > 80 latidos por minutos)
Daño orgánico asintomático
Rigidez arterial, PP \geq 60 mmHg, velocidad de onda de pulso carótida-femoral >10 m/s

Hipertrofia ventricular izquierda en el ECG (índice de Sokolow-Lyon > 35 mm, o R en aVL ≥ 11 mm; producto de la duración por el voltaje de Cornell > 2440 mm.ms o índice de Cornell o suma de la onda S en V3 y la onda R en aVL > 20 mm en mujeres y > 28 mm en varones)

Hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica: índice de masa ventricular izquierda: varones > 115 g/m² área de superficie corporal, mujeres > 95 g/m²

Microalbuminuria (30-300 mg / 24 h) o cociente albumina/creatinina elevado (30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol) (en muestra de orina recogida en la mañana)

ERC moderada con una TFGe $> 30-59$ mL/min/1.73 m² o ERC avanzada con TFGe < 30 mL/min/1.73 m²

Índice tobillo-brazo < 0.9

Retinopatía avanzada como hemorragias, exudados o papiledema.

ECV o ERC manifiesta

Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémicos; hemorragia cerebral; accidente isquémico transitorio

Infarto de miocardio, angina y revascularización coronaria

Insuficiencia cardiaca, incluida con fracción de eyección conservada

Enfermedad arterial periférica sintomática en extremidades inferiores

Fibrilación auricular

Presencia de placa ateromatosa en imagen

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HTA: hipertensión arterial; PP: presión de pulso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Tabla 4: Categorías de riesgo cardiovascular en 10 años (SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation).²

<p>Muy alto riesgo</p>	<p>Sujetos con alguno de los siguientes factores:</p> <p>ECV documentada clínicamente o en pruebas de imagen inequívocas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECV sintomática: infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización arterial o coronaria, ictus, AIT, aneurisma aórtico y EAP. • ECV documentada con pruebas de imagen: estenosis arterial $\geq 50\%$ en angiografía o ecografía. • DM con lesión orgánica: proteinuria o un factor de riesgo mayor tal como HTA grado 3 ó hipercolesterolemia. • ERC grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m²) • SCORE de riesgo estimado a los 10 años $\geq 10\%$
<p>Alto riesgo</p>	<p>Sujetos con alguno de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor de riesgo específico marcadamente elevado: particularmente colesterol > 8 mmol/L (>310 mg/dL); p. ej., hipercolesterolemia familiar o HTA grado 3 (PA $\geq 180/110$ mmHg) • DM sin lesión de órgano diana (excepto pacientes jóvenes con DM tipo 1 y sin factores de riesgo mayor, que pueden considerarse riesgo moderado) <p>HVI hipertensiva</p> <p>ERC moderada con una TFGe de 30-59 mL/min/1.73 m²</p>

	SCORE de riesgo estimado a los 10 años de un 5-10%
Riesgo moderado	Sujetos con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión grado 2 • Sujetos de mediana edad • SCORE de riesgo estimado a los 10 años ≥ 1 y $< 5\%$
Riesgo bajo	Sujetos con SCORE de riesgo estimado a los 10 años $< 1\%$

AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

En pacientes jóvenes el riesgo CV total puede ser bajo aun presentando factores de riesgo y cifras altas de PA. Si no se trata correctamente este riesgo dará lugar a una entidad de alto riesgo parcialmente irreversible, por tanto las decisiones en cuanto a tratamiento en sujetos jóvenes estarán guiadas por la cuantificación del riesgo relativo o por la estimación de la edad cardíaca y vascular, encontrándose dichas tablas de riesgo relativo en las guías conjuntas de las sociedades europeas sobre prevención de las ECV en la práctica clínica.³⁷ Es importante también la identificación del daño orgánico asintomático relacionado con la HTA, ya que indica que la ECV está progresando dando lugar a un incremento del riesgo.³⁸

Si un paciente inicia recientemente tratamiento para la HTA, se usarán las cifras de PA antes del inicio de dicho tratamiento para estimar el riesgo CV. En el caso de tratamiento de larga evolución deberán usarse las cifras actuales de PA para estimar el riesgo CV, siendo en este caso el riesgo menor que el real del paciente.² Para el manejo de la HTA se estratifica el riesgo CV en diferentes categorías basadas en la PA, FRCV, daño orgánico asintomático, presencia de DM, ECV sintomática y enfermedad renal crónica (ERC) (Tabla 5).²

Tabla 5. Estratificación del riesgo cardiovascular total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de presión arterial sistólica y diastólica, prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular sintomática.²

Estadios de la HTA	Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión Arterial (mmHg)			
		Normal alta PAS 130-139 PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 PAD ≥110
Estadio 1 (sin complicaciones)	Sin otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
	1 ó 2 factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
	≥ 3 factores de riesgo	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Estadio 2 (enfermedad asintomática)	Daño orgánico, ERC de grado 3 ó Diabetes mellitus sin lesión de órganos	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
Estadio 3 (enfermedad establecida)	ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 ó diabetes con daño orgánico	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

3.1.5. Medidas de la presión arterial

Medida clínica de la presión arterial

En consulta debemos realizar una correcta medida e interpretación de la PA para poder realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado de la HTA. Para ello es esencial que los equipos de medidas de PA estén correctamente calibrados y tengan el tamaño adecuado de brazalete. Estos dispositivos deben validarse

de acuerdo con las condiciones y protocolos estandarizados.³⁹ Los aparatos más utilizados y recomendados para la automedición de la PA (AMPA) según las diferentes guías (British Hypertension Society (BHS), ESH/ESC, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) son los esfigomanómetros electrónicos automáticos. Los dispositivos de muñeca no se recomiendan, tampoco los que registran presión capilar en el dedo. Para la MAPA existen diferentes dispositivos certificados por sociedades científicas. En la página web de la Sociedad Española de Hipertensión (www.seh-lelha.com) existe un listado actualizado sobre tensiómetros para AMPA y MAPA validados.⁶

La medida clínica de la PA consiste en la medida de la PA en la consulta, definiéndose HTA como una PAS ≥ 140 mmHg y/o una PAD ≥ 90 mmHg. Indicaciones de la medida clínica de la PA:⁶

- Conocer la PA aislada de un paciente, para una evaluación diagnóstica o evaluación del control de la HTA en pacientes ya diagnosticados.
- Cribado de HTA.

Entre sus ventajas se encuentra que el paciente no precisa estar instruido, no necesitando un tensiómetro propio. Los ensayos clínicos que han realizado la toma de PA mediante la medida de PA en consulta, son los que posteriormente han presentado las recomendaciones de tratamiento. Como inconvenientes destaca el estado de alerta del paciente que da lugar a variabilidad de la medida de la PA, así como no poder valorar la variabilidad de la PA durante el día, la noche, y la diferencia entre día y noche.⁶

Recomendaciones para la medición de la PA en consulta:²

- Estar sentado cómodamente en un ambiente tranquilo durante 5 minutos antes de iniciar las mediciones.
- Registrar tres mediciones de PA, separadas de 1–2 min entre ellas y realizar una medición adicional sólo si en las dos primeras lecturas existe una diferencia > 10 mmHg. La PA sería el promedio de los dos últimos registros.

- En pacientes con valores de PA inestables debido a arritmias, se registrarán mediciones adicionales y se empleará métodos de auscultación manual.
- Utilizaremos un manguito de presión tamaño estándar (12–13 cm de ancho y 35 cm de largo) para la mayoría de los pacientes, tener en cuenta brazos mas gruesos, para el uso de manguito más grande (circunferencia del brazo > 32 cm) y brazos delgados.
- Medir en ambos brazos la PA en la primera consulta, tomando el valor más alto como referencia.
- Mediremos la PA en bipedestación tras 1 y 3 minutos de estar en sedestación para valorar la existencia de hipotensión ortostática, en la primera consulta. En pacientes diabéticos y pacientes mayores medir la PA en decúbito y bipedestación.
- Comprobaremos mediante palpación de pulso la existencia de arritmia.
- Colocaremos el puño a nivel del corazón, con el brazo y espalda apoyados para evitar aumento de la PA que dependen de la contracción muscular y el ejercicio isométrico.
- Cuando se use métodos de auscultación, usar las fases I y V (primer ruido / último ruido) de Korotkoff para identificar la PAS y la PAD respectivamente.

Medida de la cámara según la circunferencia por la British Hypertension Society:⁶

- Manguito pequeño para sujetos delgados y niños con dimensiones de la cámara 12 x 18 cm.
- Manguito estándar para la mayoría de los sujetos con dimensiones de la cámara 12 x 26 cm.
- Manguito grande para sujetos obesos con dimensiones de la cámara 12 x 40 cm.

Medida de la cámara según la circunferencia según la AHA:⁶

- Manguito pequeño para perímetro del brazo de 22-26 cm, dimensión de la cámara 12 x 18 cm.
- Manguito estándar para perímetro del brazo de 27-34 cm, dimensión de la cámara 13 x 30 cm.
- Manguito grande para perímetro del brazo 35-44 cm, dimensión de la cámara 16 x 38 cm.
- Manguito muy grande para perímetro de brazo 45-52 cm, dimensión de la cámara 20 x 42 cm.

El registro de PA fuera de consulta se acerca a mediciones de PA más reales. Se puede realizar por AMPA y MAPA, aplicándose unos principios generales.⁴⁰⁻

⁴² A tener en cuenta que para dicho registro el paciente debe entender el procedimiento y aprender bajo la supervisión médica para realizar la automedición de la PA. AMPA y MAPA deben ser complementarios ya que proporcionan diferente información sobre el estado y riesgo del sujeto.⁶ En la Tabla 6 se muestran los valores de corte para definir la HTA según la forma de medición de la PA.²

Tabla 6. Valores de corte para la definición de hipertensión arterial según la presión arterial automedida y ambulatoria, según el grupo de trabajo European Society Hypertension sobre monitorización de la presión arterial.²

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA en consulta	≥140	y/o	≥90
PA ambulatoria			
Diurna o vigilia	≥135	y/o	≥85
Nocturna o del sueño	≥120	y/o	≥70
PA de 24 h	≥130	y/o	≥80
PA en domicilio	≥135	y/o	≥80

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

Medición ambulatoria de la presión arterial

MAPA consiste en la toma repetida y automática de la PA durante un periodo de al menos 24 horas. Los registros de PA se establecen cada 15-20 minutos durante el día y cada 30-60 minutos durante el sueño, quedando guardadas en el dispositivo. Posteriormente se obtiene el promedio diurno y nocturno, y luego se calcula el porcentaje de registros de PA que están por encima del límite superior de lo normal por periodos. Por último se definirá HTA, cuando se utilice la MAPA, como aquella PA promedio de 24 horas mayor o igual a 130/80 mmHg.⁶

Indicaciones de MAPA:⁶

- Diferencia entre la PA en consulta y domicilio.
- Evaluar el patrón de HTA.
- Ante la sospecha de HTA nocturna o ausencia de descenso, p.ej.: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ERC o DM.
- Estudio de la variabilidad de la PA.
- Diagnóstico de la hipotensión farmacológica, posprandial, postural o autonómica.
- Ante la sospecha de HTA enmascarada o HTA de “bata blanca”.
- PA elevada en consulta con bajo riesgo CV total o sin LOD.
- PA normal en consulta con un alto riesgo CV total o con LOD.
- PA variable registrada en consultas en varias visitas.
- Sospecha de pre-eclampsia en gestante o PA elevada en consulta.
- Identificar la HTA resistente.
- Investigación clínica.

Contraindicaciones de MAPA:⁶

- Taquiarritmias, FA con respuesta ventricular rápida, extrasístoles ventriculares frecuentes, ya que la precisión de las lecturas pueden ser inadecuadas.⁴³
- Limitaciones cognitivas severas y limitaciones físicas.
- Temblor permanente.

- Pacientes hospitalizados.
- Circunferencia del brazo > 42 cm, por la limitación del brazalete.

Para la realización de análisis de datos y su validación, se deben cumplir una serie de requisitos tales como: haber realizado 24 horas de registro, con al menos el 70% de las medidas correctas, 20 registros válidos en vigilia, y 7 válidos durante el descanso, y al menos dos tomas válidas por hora durante la vigilia y una válida por hora durante el descanso. Si no se cumplen estos requisitos la prueba será nula y se tendría que repetir.⁶

Hay que tener en cuenta el análisis de la PA en vigilia y en el descanso conjuntamente con la de 24 horas, ya que de esta forma se obtiene una información global y completa para su utilización en la práctica clínica, pues el registro sólo de PA durante 24 horas no tiene en cuenta el ritmo circadiano de la PA.⁶ En la Tabla 7, se definen los valores diagnósticos de HTA o HTA mal controlada en relación con las cifras de PA en vigilia, descanso y de 24 horas según MAPA.⁶

Tabla 7. Cifras de presión arterial en vigilia, descanso y de 24 horas según la medición ambulatoria de la presión arterial.⁶

Periodos	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
En vigilia	≥135	y/o	≥85
En descanso	≥120	y/o	≥70
PA en 24 horas	≥130	y/o	≥80

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

Durante el registro de la PA en 24 horas según MAPA, se objetivan dos características importantes en el patrón de la PA, que son el grado de caída de la PA durante el sueño o *dipper*, y el grado de elevación de la PA al levantarse o ascenso matutino-*morning surge*, teniendo ambas una relación importante

con la morbimortalidad CV y el daño orgánico. En el sueño se puede registrar un descenso nocturno *dipper* de PA entre el 10-20%, descenso nocturno menor *non-dipper* del 10%, descenso nocturno mayor *dipper* extremo del 20% y el ascenso nocturno *riser*. Estos patrones tienen importancia pronóstica en la ECV, ya que a los patrones *non-dipper* y *riser* se le asocia un riesgo mayor de ECV (Tabla 8).⁶ Se ha demostrado en la población general que la PA ambulatoria predice el riesgo de eventos CV, así como las complicaciones coronarias e ictus.⁴⁴

Tabla 8. Factores y patologías asociados a los diferentes patrones de registro de presión arterial durante el descanso.⁶

Factores asociados con patrón <i>non dipper</i> o <i>riser</i>	Factores asociados con patrón <i>dipper</i> extremo
Edad avanzada.	Episodios coronarios nocturnos.
Disfunción cognitiva o estrés psicológico.	Enfermedad cerebrovascular silente.
Diabetes Mellitus.	Neuropatía óptica isquémica anterior y glaucoma.
Obesidad.	Exceso de medicación.
Disfunción diastólica.	
HVI.	
Aterosclerosis temprana y calcificación de arterias coronarias.	
Hemorragia intracraneal.	
Deterioro de la función renal y microalbuminuria o proteinuria.	

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Automedición de la presión arterial

En AMPA es necesario realizar mediciones durante siete días consecutivos, y un total de 12 a 14 medidas, descartándose las mediciones del primer día de monitorización, y obteniendo como medida final la media del resto de medidas. Es recomendable seleccionar un día a la semana para la medida (siempre el mismo día y a la misma hora). En el caso de pacientes hipertensos estables se recomienda tomar de 12 a 14 medidas durante una semana cada tres meses para determinar si dichas cifras de PA están controladas. Se realizará tres medidas en la mañana y otras tres medidas vespertinas, descartándose la primera de cada una de las medidas. Registrar siempre las medidas antes de la toma del tratamiento antihipertensivo y del desayuno. Los aparatos de medición tienen que estar calibrados y homologados. Se considerará HTA si la PAS es mayor o igual a 135 mmHg y la PAD mayor o igual a 85 mmHg.⁶

Indicaciones clínicas:⁶

- Confirmar HTA de grado ligero.
- Confirmar sospecha de HTA refractaria.
- Confirmar HTA “emascarada”.
- Identificar HTA de “bata blanca”.
- Pacientes que cumplen el tratamiento terapéutico de forma irregular.
- Diagnóstico de HTA variable.
- Valorar el grado de control y respuesta terapéutica.
- Detectar episodios de hipotensión.
- Sospecha de pre-eclampsia en mujeres embarazadas y PA elevada en consulta.
- Control en pacientes con menor accesibilidad a los servicios sanitarios.
- Inmovilizados.
- Investigación clínica.
- Alternativa a la MAPA cuando no existe disponibilidad o no se tolera.
- Cuando es necesario un control estricto de la PA (DM, ERC).

Contraindicaciones:⁶

- Casos de pacientes que no puedan desarrollar una técnica correcta (discapacidad física o mental, temblor importante, etc.).
- Arritmias cardíacas.
- Trastornos hipocondríacos y obsesivos, ansiedad.
- Pacientes poco colaboradores.
- Obesidad mórbida.
- Pacientes mastectomizadas con linfedema bilateral.
- Pacientes que se automedican según lecturas de PA.

En comparación con la MAPA, la AMPA permite mediciones durante periodos de tiempo más largo y registrar la variabilidad de la PA, siendo más barata, más disponible y fácil de repetir,⁴⁵ pero no recoge los datos durante todas las actividades diurnas, durante el reposo y no cuantifica la variabilidad en periodos cortos.⁴⁶ La predicción de morbimortalidad CV es significativamente mejor con la medición de PA en domicilio que con la PA en consulta.^{47,48}

Una vez valorado las distintas formas de registro de la PA tenemos que tener en cuenta de forma conjunta, la medida clínica en una primera toma para el diagnóstico de HTA, así como la consideración de MAPA y AMPA para su confirmación, es decir diagnosticaremos HTA cuando el registro de PAS sea ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, y realizaremos de forma necesaria un segundo registro, si difieren mucho ambas medidas realizaremos un tercer registro. Si detectamos PA elevadas mediante estas medidas clínicas, se realizará la MAPA para confirmar HTA. Si el paciente no tolera la MAPA, la AMPA es una alternativa y durante dicha confirmación es necesario realizar una valoración del riesgo CV.⁶ Se muestran en la Tabla 9 los valores de referencia de cifras de la PA para el diagnóstico de HTA mediante la AMPA, MAPA y la PA medida en consulta.⁶

Tabla 9. Definición de la presión arterial basada en la medición ambulatoria de la presión arterial, la automedición de la presión arterial y la presión arterial medida en consulta, según las Sociedades Americana y Europea de hipertensión arterial.⁶

PA (mmHg)	Consulta		AMPA		MAPA actividad		MAPA descanso		MAPA 24 horas	
	AHA	ESH/ESC	AHA	ESH/ESC	AHA	ESH/ESC	AHA	ESH/ESC	AHA	ESH/ESC
Hipertensión	≥130/80	≥140/90	≥130/80	≥135/85	≥130/80	≥135/85	≥110/65	≥120/70	≥125/75	≥130/80

AMPA: automedición de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial

En la Tabla 10 se muestra las ventajas y desventajas presentadas por MAPA Y AMPA.⁶

Tabla 10. Comparación de la medición ambulatoria de la presión arterial y la automedición de la presión arterial.

MAPA	AMPA
<p>VENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples medidas de PA. • Sensibilidad y especificidad mayor que las medidas de PA en consulta. • Precisa escaso adiestramiento al paciente. • Evita la reacción de alerta. • Se pueden realizar análisis múltiples de datos. • Mejor correlación con LOD y pronóstico de riesgo CV. • Mejor reproducibilidad de los 	<p>VENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor coste y mayor disponibilidad con respecto a MAPA. • Permite múltiples medidas durante el día, varios días, semanas o meses. • Valoración de la efectividad del tratamiento en diferentes momentos del día y en espacios de tiempo más amplios. • Evita la reacción de alerta (fenómeno de “bata blanca”). • Informa mejor de la variabilidad de

valores medios de la PA de las 24 horas.

- Puede mostrar el efecto de los fármacos antihipertensivos durante las 24 h.
- Muestra los distintos patrones de comportamiento de la PA.
- Confirma el diagnóstico de la HTA si la PA se muestra elevada en las consultas.

la presión arterial.

- Mayor reproducibilidad o precisión que la medición clínica.
- Evita sesgos del observador.
- Mejor correlación con LOD y riesgo CV.
- Implicación de los pacientes en el manejo de la hipertensión.
- Permite evaluar la respuesta a los antihipertensivos.
- Mejora el cumplimiento terapéutico.
- Mejora el control de la HTA.
- Buena correlación con la MAPA y similar valor pronóstico.

DESVENTAJAS

- Posible pérdida de datos por fallo del equipo o de cooperación del paciente.
- Meticulosa atención del paciente a la utilización del equipo.
- Puede interferir en el trabajo o el sueño.
- Coste de la técnica.
- No está disponible en todas las consultas.
- Falta de conocimiento por parte del personal sanitario de su utilidad.
- Es precisa la formación en la

DESVENTAJAS

- Son necesarios más estudios para determinar el número mínimo de tomas a realizar.
- Necesidad de aprendizaje del paciente.
- Aparatos inadecuados, no validados.
- Errores de medición por influencia de factores intrínsecos y extrínsecos.
- Modificación de las cifras de PA por la toma del antihipertensivo.
- No permite efectuar tomas durante las horas de sueño.
- Posibilidad de inducir ansiedad y

técnica para poder interpretar los resultados.

exceso de monitorización.

- Automedicación en función de las lecturas.
 - Eficacia menos clara en pacientes con nivel sociocultural bajo o en pacientes de edad avanzada, siendo en este caso necesario recurrir a una tercera persona.
-

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; LOD: lesión de órgano diana; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial

La HTA es asintomática, por este motivo existe más del 50% de los pacientes no diagnosticados.^{7,49} Para evitar este problema se recomienda realizar un screening para la detección de la HTA:²

- Pacientes con cifras de PA óptima <120/80 mmHg, se recomienda registro cada 5 años.
- Pacientes con cifras de PA normal 120-129/80-84 mmHg, registro cada 3 años.
- Pacientes con cifras de PA normal-alta 130-139/85-89 mmHg, registro cada año y considerar HTA enmascarada realizando AMPA o MAPA.
- Paciente hipertenso $\geq 140/90$ mmHg, realizar visitas repetidas para la toma de TA en consulta, y posteriormente solicitar AMPA o MAPA para la confirmación de HTA.

Recomendaciones de medida de PA según nivel de evidencia:²

- Se recomiendan screening de HTA en todos los adultos mayores de 18 años, realizándose un registro de PA en consulta y anotándose en su historial médico. *IB*.
- Registro de PA cada 5 años si presenta PA óptima. *IC*.
- Registro de PA cada 3 años si presenta PA normal. *IC*.

- Registro de PA anualmente si presenta PA normal-alta. *IC.*
- En pacientes >50 años, se recomienda realizar mediciones de PA de formas más frecuente para cada categoría de PA (óptima, normal, normal-alta, hipertensión), porque las cifras de PAS aumentan con el envejecimiento. *IIaC.*
- Se recomienda en la primera visita la medición de PA en ambos brazos, ya que una diferencia de PAS >15 mmHg hace sospechar de enfermedad ateromatosa y se asocia a un aumento del riesgo CV.⁵⁰ *IA.*
- Si se realiza registro de PA en ambos brazos, los siguientes registros se recomienda que se realice en el brazo donde se objetive PA más alta. *IC.*
- Se recomienda que en el diagnóstico de HTA, debemos considerar: en cada visita se realizará el registro 3 mediciones de PA, los dos primeros registros se tomaran con 2 minutos de tiempo entre uno y otro, y si los niveles objetivados difieren en más de 10 mmHg, se tomará un tercer registro de PA, considerando PA definitiva el promedio de los 2 últimos registros. O bien confirmar el diagnóstico mediante AMPA o MAPA siempre que sea factibles de forma logística y económica. *IC.*
- La AMPA y MAPA se recomienda en una serie de indicaciones clínicas, entre ellas, la identificación de la HTA de bata blanca, hipertensión enmascarada, efectos del tratamiento, así como identificar las posibles causas de efectos secundarios del tratamiento. *IA.*
- Se recomienda en todos los pacientes hipertensos la toma de pulso en reposo para objetivar la frecuencia cardiaca o la presencia de arritmias como la FA. *IC.*
- Otras medidas de PA tales como la PP, presión central, presión durante el ejercicio y variabilidad de PA pueden ser de utilidad para la investigación. *IIbC.*

3.1.6. Evaluación clínica de la hipertensión arterial

En la evaluación clínica de un paciente hipertenso debemos considerar la confirmación del diagnóstico de HTA, la clasificación, una historia clínica detallada, exploración física y pruebas complementarias correspondientes, ya que nuestros objetivos en el estudio de un paciente hipertenso consta en determinar el tipo de HTA, LOD y el perfil de riesgo global para desarrollar ECV prematura.²

Historia médica personal y familiar:¹

1. Valores y duración previa de PA alta, incluidas las mediciones en domicilio, así como evolución de la misma.
2. HTA secundaria: historia familiar de enfermedad renal poliquística, historia de enfermedad renal, infecciones del tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos. Ingesta de fármacos/sustancias como anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, nebulizadores nasales vasoconstrictores, cocaína, anfetaminas, glucocorticoides y mineralocorticoides. Episodios repetidos de sudoración, cefalea, ansiedad, palpitaciones (feocromocitoma). Episodios de debilidad o espasmos musculares (hiperaldosteronismo). Síntomas sugestivos de enfermedad de tiroides.
3. Factores de riesgo: historia familiar y personal de HTA, ECV, dislipemia y DM, hábito tabáquico, hábitos dietéticos, reciente aumento de peso, obesidad, ejercicio físico, ronquidos o apneas durante el sueño, bajo peso al nacer.
4. Historia y síntomas de daño orgánico y ECV: cerebro y ojos (cefalea, vértigo, visión alterada, accidente isquémico transitorio, déficit sensorial o motor, ictus, revascularización carotídea), corazón (dolor de pecho, falta de aire, inflamación de tobillos, IAM, revascularización, síncope, historia de palpitaciones, arritmias), riñón (sed, poliuria, nicturia, hematuria), arterias periféricas (extremidades frías, claudicación intermitente, distancia que se camina sin dolor, revascularización periférica), historia de ronquido/enfermedad pulmonar crónica/apnea del sueño, disfunción cognitiva.

5. Manejo de la HTA: tratamiento antihipertensivo presente, tratamiento en el pasado, adherencia o falta de la misma al tratamiento, eficacia y efectos adversos de los fármacos.

La exploración física tiene como objetivos establecer o verificar el diagnóstico de HTA, descartar causas secundarias de HTA, establecer PA actual, y estimar el riesgo CV total.¹

Exploración física:¹

1. Signos de HTA secundaria: característica del síndrome de Cushing, estigmas cutáneos de neurofibromatosis, palpación de riñones agrandados (enfermedad renal poliquística), auscultación de soplos abdominales (HTA renovascular), soplos precordiales o torácicos (coartación aórtica, enfermedad aórtica, enfermedad arterial de extremidades superiores), pulsos femorales disminuidos o retrasados y PA femoral disminuida comparada con la PA braquial simultánea (coartación aórtica, enfermedad aórtica, enfermedad arterial de extremidades inferiores), diferencia de la PA entre brazo izquierdo y derecho (coartación aórtica, estenosis en la arteria subclavia).
2. Signos de daño orgánico: cerebro (defectos motores o sensoriales), retina (alteraciones en fondo de ojo como datos de retinopatía hipertensiva), corazón (frecuencia cardíaca, tercer y cuarto ruido cardiacos, soplos cardiacos, arritmias, localización del impulso apical, estertores pulmonares, edemas periférico), arterias periféricas (ausencia, reducción o asimetría de los pulsos, extremidades frías, lesiones cutáneas isquémicas), arterias carótidas (soplo sistólicos).
3. Evidencia de obesidad: Peso y talla, cálculo del IMC: peso corporal (Kg)/talla (m²), perímetro de cintura medida en bipedestación, en el punto medio entre el borde costal inferior (última costilla inferior) y el borde superior de la cresta iliaca.

Las pruebas complementarias tienen como objetivo evidenciar la presencia de factores de riesgo adicionales, buscar las causas de HTA secundaria, y descartar la presencia de daño orgánico.¹

Pruebas complementarias:¹

1. Pruebas sistemáticas: hemoglobina, hematocrito, niveles séricos de glucosa plasmática en ayunas, colesterol total, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (cHDL), triglicéridos en ayunas, potasio y sodio, ácido úrico y calcio, creatinina (estimando la tasa de filtrado glomerular), análisis de orina, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
2. Pruebas adicionales según la historia médica, exploración física y hallazgos en las pruebas sistemáticas: hemoglobina glicosilada, si la glucemia en ayunas es > 102 mg/dL o hay diagnóstico previo de diabetes; proteinuria cuantitativa, concentraciones de potasio y sodio en orina y su cociente, AMPA y MAPA de 24 horas, ecocardiograma, monitorización con Holter si arritmias, ultrasonidos carotídeos, ultrasonidos en arterias periféricas y abdomen, velocidad de la onda de pulso, índice tobillo-brazo, fondo de ojo.
3. Otras pruebas adicionales (a realizar por un facultativo especialista): investigación adicional sobre daño cerebral, cardíaco, renal y vascular; sobre todo en caso de HTA resistente y compleja, búsqueda de HTA secundaria cuando se sospecha por la historia médica, la exploración física y las pruebas sistemáticas y complementarias.

La presencia de LOD asintomática es un modificador del riesgo CV total del paciente, incrementando por tanto el riesgo de padecer un evento CV. La detección de LOD hace que nos replanteemos cambios terapéuticos ya que la estratificación del riesgo CV global del paciente se modifica. Las técnicas usadas para la detección de LOD están indicadas en pacientes asintomáticos, ya que los sintomáticos con enfermedad CV ya están clasificados como grupo de riesgo muy alto. Los pacientes que se encuentran clasificados como grupo intermedio se pueden reestratificar a grupos de riesgos alto con la detección de nuevas LOD. Tenemos que tener en cuenta la disponibilidad y el coste de las técnicas de detección, que varían según las condiciones locales.⁶

Corazón

- ECG:

La detección de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) mediante distintos métodos (índice de Sokolow-Lyon, índice modificado de Sokolow-Lyon, $RaVL > 1.1$ mV y el producto de la duración por el voltaje del QRS de Cornell) son predictores independientes de complicaciones CV.

Permite detectar también datos indirectos de cardiopatía hipertensiva como signos eléctricos de crecimiento aurícula izquierda (ej.: onda P bimodal en V1). Patrones de sobrecarga ventricular, sugestivos de un riesgo CV más alto. Isquemia subclínica. Anomalías de la conducción.

Indicaciones de ECG: evaluación inicial de todos los pacientes hipertensos. El Holter ECG de 24 horas está indicado cuando se sospeche la presencia de arritmias y posibles episodios isquémicos.

- Ecocardiograma:

Es más sensible que el ECG para el diagnóstico de HVI. Se considera que existe HVI ante la presencia de un índice de masa ventricular izquierda ≥ 115 g/m² en varones y ≥ 95 g/m² en mujeres.

Permite además caracterizar el patrón de HVI como:

a) Concéntrica (grosor relativo de la pared >0.42 , con aumento de la masa del ventrículo izquierdo). La HVI concéntrica es el predictor más potente del aumento de riesgo CV.

b) Excéntrica (grosor relativo de la pared ≤ 0.42 , con aumento de la masa del ventrículo izquierdo).

Evalúa la presencia de disfunción diastólica (predictor del desarrollo de IC).

Estima el tamaño de la aurícula izquierda: un volumen auricular ajustado ≥ 34 ml/m² es predictor independiente de muerte, IC, FA e ictus isquémico.

Diagnostica la disfunción sistólica subclínica en pacientes con nuevo diagnóstico de la HTA sin HVI, y cuantifica la función contráctil.

Indicaciones de ecocardiograma: depende de su disponibilidad y coste. Se debe considerar en pacientes hipertensos con riesgo CV total moderado, ayudando en la evaluación del riesgo, detectando HVI no diagnosticada con ECG. Ante sospecha electrocardiográfica de HVI, determinando el grado de hipertrofia, su geometría y riesgo. Para el diagnóstico de enfermedad subyacente con síntomas cardíacos.

- Resonancia Magnética:

Es el gold standard en la valoración de la masa del ventrículo izquierdo y tamaño-morfología de las cavidades cardíacas.

Indicación: No estratifica el riesgo CV per se. Se recomienda cuando se sospecha patología cardíaca en las que no se puede realizar ecocardiografía y patología cardíaca donde la imagen por realce tardío tenga consecuencias terapéuticas.

- Técnicas de detección de isquemia miocárdica (ecocardiograma o resonancia magnética de estrés, tomogammagrafía de perfusión):

Permiten detectar o confirmar isquemia miocárdica. Las alteraciones de la movilidad parietal inducidas por estrés son altamente específicas de estenosis coronaria epicárdica evaluada por angiografía, mientras que las alteraciones de la perfusión miocárdica se encuentran frecuentemente en arterias coronarias angiográficamente normales, asociadas a HVI o EC microvascular.

Se ha demostrado que una reserva coronaria de flujo ≤ 1.91 tiene valor pronóstico independiente en la HTA.

Indicaciones de técnicas de detección de isquemia miocárdica: no se usa para estratificar el riesgo CV. Cuando existe sospecha clínica de isquemia miocárdica. En pacientes asintomáticos se usarán cuando existan datos en ECG de isquemia miocárdica subclínica.

Vasos sanguíneos:

- Ecografía de arterias carótidas:

Detectan la presencia de hipertrofia vascular (grosor íntima-media >0.9 mm) o ateromatosis subclínica.

La presencia de placas carotídeas independientemente de los FRCV clásicos, se ha asociado a una mayor incidencia de eventos coronarios y cerebrovasculares.

Indicaciones de ecografía de arterias carótidas:

- El valor predictivo adicional del cribado carotídeo puede darse fundamentalmente en individuos asintomáticos con riesgo CV intermedio.
 - Puede considerarse para la detección de placas o estenosis asintomáticas en pacientes con enfermedad vascular (coronaria o periférica).
 - Sospecha clínica de enfermedad aterosclerótica carótida (soplo, accidente isquémico transitorio o ictus previos).
- Ecografía de aorta abdominal:
 - Arteriosclerosis aórtica
 - Alteraciones del calibre: La ectasia, definida como la dilatación aórtica entre 2.5 y 3 cm; y el aneurisma, definido como la dilatación localizada y permanente de la aorta con diámetro > 3 cm. La causa más frecuente de aneurisma de aorta abdominal es la aterosclerosis

y el 95% de los casos se localiza a nivel infrarrenal. La incidencia de aneurismas aumenta con la edad, debiendo valorarse en el estudio ecográfico: localización, forma, tamaño, presencia de trombosis en su interior.

Una aorta abdominal con un diámetro < 4 cm tiene un riesgo anual de rotura del 2%, con un diámetro 4-6 cm tiene un riesgo del 25% y con un diámetro > 6 cm un riesgo del 80%.

La ecografía de aorta abdominal es el método de elección para el cribado de aneurisma de aorta abdominal, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%.

Se ha demostrado que el diámetro de aorta abdominal también se asocia a la incidencia de eventos CV en otros territorios vasculares, por lo que puede aportar información pronóstica adicional a la estratificación clásica del riesgo CV.

Indicaciones para el screening de aneurisma de aorta abdominal son:

- Varones >65 años, especialmente en fumadores o exfumadores o con antecedentes familiares de aneurisma de aorta abdominal.
- Mujeres >65 años fumadoras o exfumadoras o con antecedentes familiares de aneurisma de aorta abdominal.

Una vez identificado un aneurisma de aorta abdominal, según el tamaño, nuestra actitud variará en función del tamaño:

- ≤ 24 mm: no modifica actitud.
- 25-29 mm: modificaciones estilo de vida + control FRCV + control ecográfico a los 5 años.
- 30-44 mm: modificaciones estilo de vida + control intensivo de FRCV + control ecográfico anual.

- 45-54 mm: modificaciones estilo de vida + control intensivo de FRCV + control ecográfico trimestral.
- ≥ 55 mm: modificaciones estilo de vida + control intensivo de FRCV + intervención cirugía vascular.

- Ecografía de arterias femorales:

Permite detectar ateromatosis subclínica, con algunas peculiaridades:

- La detección de placas en arterias femorales sumada a la detección de placas en carótidas, suponen un mayor riesgo CV en varones de edad media.
- Existe evidencia que en hombres que presentan EC se asocia la existencia de placas femorales.
- Las placas ecolucidas pueden predecir un mayor riesgo CV.
- No se ha definido un valor de grosor íntima-media patológico.

No está establecido su uso para estratificar el riesgo CV.

- Velocidad onda de pulso:

La velocidad onda de pulso carótido-femoral es la prueba estándar para la determinación de la rigidez aórtica.

Una velocidad onda de pulso > 10 m/s se considera patológico.

Indicación: la rigidez arterial puede servir como biomarcador útil para mejorar la predicción del riesgo CV intermedio esencialmente.

- Índice tobillo-brazo (ITB):

Existe enfermedad arterial periférica (EAP) cuando el ITB es < 0.9 .

Interpretación ITB:

- > 1.3 : vaso no compresible (calcificación de pared arterial).
- $1 - 1.3$: normal.

- 0.91 – 0.99: borderline.
- 0.71 – 0.9: EAP ligera.
- 0.51 – 0.7: EAP moderada. A partir de este valor deben ser derivados a Unidad de Riesgo Cardiovascular o Cirugía Vascular.
- <0.5: EAP grave.
- <0.3: lesión crítica.

El ITB se relaciona inversamente con la incidencia de eventos y mortalidad CV.

Permite detectar EAP asintomática (el 50-89% de los pacientes con ITB <0.9 no tienen claudicación típica y la EAP está presente hasta en un 12-27% de los mayores de 55 años asintomáticos).

Indicaciones: debe determinarse en todo paciente mayor de 70 años, en los pacientes de 50-70 años con un factor de riesgo mayor añadido (p. ej.: diabetes tipo 2 o tabaquismo) y en < 50 años cuando existen más de dos FRCV.

- Calcio coronario:

Cuantificado mediante tomografía computerizada de alta resolución cardiaca, predictor de ECV y parámetro para la reclasificación de pacientes asintomáticos en una categoría de riesgo CV moderado o alto.

Identifica a los individuos que se benefician del uso de tratamiento farmacológico como el ácido acetilsalicílico y las estatinas.

En nuestro medio está limitado su uso por escasa disponibilidad y alto coste.

Riñón:

- Estimación del daño renal:

Se basa en el hallazgo de un deterioro del Filtrado Glomerular (FG) estimado o detección de concentraciones urinarias de albúmina elevadas, indicando mayor riesgo de complicaciones renales y CV.

La tasa de FG estimada, se puede calcular mediante las fórmulas de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) o CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) fundamentalmente.

Se considera que existe microalbuminuria ante la presencia de 30-299 mg en orina de 24 h o un cociente en orina albúmina-creatinina de 30-299 mg/g y proteinuria si es > 300 mg/g. Es necesario dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante un periodo de tres a seis meses.

Debe estimarse siempre el FG y cuantificar la microalbuminuria en orina.

Ojos:

- Oftalmoscopia:

La retinopatía grado III (hemorragias, microaneurismas, exudados duros o algodonosos) y la retinopatía de grado IV (signos de retinopatía de grado III más papiledema o edema macular) se considera retinopatía hipertensiva grave, con un alto valor predictivo de mortalidad.

Supervivencia al año del 65% en el primer caso y del 21% en retinopatía de grado IV.

Indicación: En pacientes con HTA grado 2-3 o HTA y DM.

Cerebro:

- Tomografía axial computerizada y Resonancia magnética:

La HTA aumenta la incidencia de ictus y el daño cerebral asintomático en ancianos.

Las lesiones cerebrales más frecuentes son las hiperintensidades de sustancia blanca, los infartos silentes (infartos lacunares) y los microsangrados.

Estas lesiones se asocian a mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia.

Indicaciones: Pacientes hipertensos con alteraciones neurológicas y, en particular, con pérdida de memoria.

Tendones:

- Ecografía:

La ecografía tendinosa (tendón de Aquiles) en hipercolesterolemia familiar tiene una alta sensibilidad en la detección de xantomas tendinosos.

La detección de xantomas tendinosos indicaría una mayor probabilidad de eventos futuros.

Se propone un grosor del tendón de Aquiles superior a 5.8 mm como indicativo de xantoma tendinoso.

Los métodos de evaluación subclínica más usados son: ECG, ecocardiografía, ecografía de arterias carótidas, ITB y estimación del FG y microalbuminuria en orina.⁶ En la Tabla 11 se muestran las características principales de las pruebas que detectan el daño orgánico.

Tabla 11. Valor predictivo, disponibilidad, reproducibilidad y coste-eficacia de los marcadores de daño orgánico.⁶

Marcador	Valor predictivo CV	Disponibilidad	Reproducibilidad	Coste-eficacia
ECG	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografía - Doppler	++++	+++	+++	+++
FG estimado	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
GIM y placas carotídeas	+++	+++	+++	+++
Placas y aneurismas aorta abdominal	+++	+++	+++	+++
GIM y placas femorales	++	+++	+++	+++
Rigidez arterial (VOP)	+++	++	+++	+++
ITB	+++	+++	+++	+++
Fondo de ojo	+++	++++	++	+++
Calcio coronario	++	+	+++	+
RM cerebral	++	+	+++	+
RM cardiaca	++	+	+++	++

ECG: electrocardiograma; FG: filtrado glomerular; GIM: grosor íntima-media; ITB: índice tobillo-brazo; RM: resonancia magnética; VOP: velocidad onda de pulso.

3.1.7. Tratamiento

Nuestro objetivo principal en el tratamiento del paciente hipertenso es disminuir los niveles de PA, medidas higiénico-dietética y realizar modificaciones del estilo de vida, que conlleva a una mejora de los factores de riesgo CV (obesidad, tabaquismo, sedentarismo), reduciendo de esta forma el riesgo CV global.^{2,6}

Inicio de tratamiento de la HTA, recomendaciones según nivel de evidencia:^{1,2}

Se recomienda la pronta instauración de tratamiento farmacológico en individuos con HTA de grado 2 y 3 con cualquier nivel de riesgo CV. *IA*.

En paciente con HTA grado 1:

- Se recomienda modificación de estilo de vida para determinar la normalización de la PA. *IIB*.
- En pacientes hipertensos grado 1 con riesgo bajo-moderado, sin evidencia de LOD, se recomienda tratamiento farmacológico si no ha modificado sus niveles de PA a pesar de las modificaciones del estilo de vida. *IA*.
- En paciente hipertensos grado 1 con riesgo alto y LOD, se recomienda la pronta instauración de tratamiento farmacológico y modificaciones de estilo de vida de forma conjunta. *IA*.

En paciente ancianos hipertensos (incluidos >80 años), se recomienda tratamiento farmacológico para reducir la PA y modificación en el estilo de vida cuando la PAS \geq 160 mmHg. *IA*.

Se recomienda tratamiento farmacológico y modificación en el estilo de vida en pacientes entre 65 y 79 años cuando presenta HTA grado 1 (140-159 mmHg), siempre y cuando el tratamiento sea bien tolerado. *IA*.

El tratamiento antihipertensivo se puede considerar en pacientes ancianos frágiles si es tolerado. *IIB*.

No se recomienda suspender el tratamiento farmacológico antihipertensivo en función de la edad, incluso en pacientes ancianos >80 años, si es bien tolerado. *IIIA*.

En pacientes con PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg):

- Se recomienda modificaciones de estilo de vida. *IA*.
- Se considerará tratamiento antihipertensivo en pacientes con riesgo CV alto debido a ECV establecidas (EC). *IIB*.

Recomendaciones en el estilo de vida, y medidas higiénico dietéticas en paciente HTA o PA normal alta, según la evidencia: ²

- Restricción ingesta de sal a menos de 5 g por día. *IA*.
- Se recomienda restringir el consumo de alcohol. *IA*.
 - Menos de 14 unidades por semana para hombres.
 - Menos de 8 unidades por semana para mujeres.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol. *III C*.
- Aumento del consumo de hortalizas, fruta fresca, pescado, nueces, ácidos grasos insaturados (aceite de oliva); bajo consumo de carnes rojas, consumo de productos lácteos bajos en grasas. *IA*.
- Control del peso corporal para mantener un IMC saludable entre 20-25 kg/ m², así como valores de circunferencia abdominal < 94 cm en hombre y <80 cm en mujeres. *IA*.
- Ejercicio aeróbico regular (al menos 30 minutos de ejercicio dinámico moderado, 5-7 días a la semana). *IA*.
- Deshabitación tabáquica así como los programas que realizan la deshabitación. *IB*.

Teniendo en cuenta las recomendaciones para el inicio de tratamiento de la HTA así como las recomendaciones del estilo de vida podemos actuar en los diferentes grados de HTA de la siguiente manera:²

1. PA normal alta, PA: 130-139/85-89 mmHg: recomendaremos inicialmente cambios de estilo de vida y medidas higiénico dietéticas. Consideraremos iniciar tratamiento farmacológico en aquellos pacientes de alto riesgo que presenten ECV, sobre todo EC.
2. HTA grado 1, PA: 140-159/90-99 mmHg: se recomienda cambios de estilo de vida y medidas higiénico dietéticas e iniciar tratamiento farmacológico inmediatamente en pacientes de alto o muy alto riesgo con ECV, enfermedad renal o HTA mediada por LOD. En pacientes de riesgo bajo o moderado sin ECV, enfermedad renal o HTA mediada por LOD se iniciara tratamiento farmacológico si después de 3-6 meses no

se ha conseguido controlar cifras de PA con cambios de estilo de vida y medidas higiénico dietéticas.

3. HTA grado 2, PA: 160-179/100-109 mmHg: se recomienda cambios de estilo de vida y medidas higiénico dietéticas e iniciar tratamiento farmacológico inmediatamente en todos los pacientes. Nuestro objetivo será el control cifras de PA en tres meses.
4. HTA grado 3, PA \geq 180/110 mmHg: se recomienda cambios de estilo de vida y medidas higiénico dietéticas e iniciar tratamiento farmacológico inmediatamente en todos los pacientes. Nuestro objetivo será el control cifras de PA en tres meses.

En cuanto al tratamiento farmacológico, lo ideal sería un antihipertensivo que pudiera controlar la tensión durante 24 horas, sin presentar efectos secundarios, ni interacciones sobre otras condiciones asociadas a la HTA y el riesgo CV global, ni producir alteraciones en la calidad de vida del paciente, ni LOD, y por último que tenga una buena relación coste-beneficio y una fácil posología.⁶

Diuréticos tiazídicos y de asa

Los diuréticos son los fármacos antihipertensivo más antiguos. Dentro de los **diuréticos de asa** tenemos la **furosemida** y **torasemida**, y dentro de los **diuréticos tiazídicos** tenemos la **hidroclorotiazida**, **clortalidona** y la **indapamida**. Los diuréticos aumentan la natriuresis (excreción de sodio), actuando a nivel del túbulo distal bloqueando el transportador de Na/Cl. Disminuye el líquido intersticial y volumen plasmático, por lo tanto disminuye el retorno venoso, gasto cardiaco y la PA. Previenen tanto la mortalidad como la morbimortalidad CV. Los diuréticos de asa pueden usarse en aquellos pacientes cuyo FG es inferior a 30 mL/min, mientras los diuréticos tiazídicos están indicados en pacientes de edad avanzada y con elevado consumo de sodio.⁶

Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA)

Los IECA bloquean de forma competitiva la enzima convertora de angiotensina, disminuyendo la formación de angiotensina II. Esto da lugar a una disminución de la resistencia vascular periférica. Son de primera línea terapéutica en pacientes con IC con fracción de eyección deprimida.⁶

Disminuyen el remodelado del ventrículo tras un IAM, y a nivel renal previenen y ralentiza la progresión de la nefropatía. Reducen la mortalidad en pacientes con morbilidad CV. Por tanto están indicados en la HTA leve-moderada en monoterapia, y asociados en caso de HTA severa. De elección en enfermedad aterosclerótica, cardiopatía isquémica, IC y pacientes diabéticos con o sin nefropatía.⁶ El efecto secundario más frecuente es la tos seca.⁶

Pertenece al grupo de los IECA: **captopril, lisinopril, enalapril, ramipril** entre otros.⁶

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Su efecto hemodinámico es similar a los IECA, pero actúan a un nivel más periférico (musculatura lisa vascular y células productoras de mineralocorticoides) y no interfieren en el metabolismo de las bradiquininas por lo que la tos seca es muy poco frecuente.⁶

Pertenece al grupo de los ARA II: **valsartan, losartan, candesartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan**.⁶

Inhibidores directos de la renina

Como único representante de éste grupo se encuentra el **aliskiren**, su efecto antihipertensivo es similar a los IECA y ARA II, no interviene tampoco en el metabolismo de las bradiquininas. Su uso está contraindicado en pacientes diabéticos y en ERC, ya que un estudio realizado en pacientes diabéticos, el

uso de aliskiren asociado a un IECA o ARA II, incrementó los efectos adversos en el grupo de intervención, interrumpiéndose el estudio.⁵¹

Diuréticos ahorradores de potasio

Dentro de este grupo tenemos:

- **Antagonista de los receptores de mineralocorticoides (ARM):** son esteroides sintéticos e inhiben la acción de la aldosterona, indicados por tanto en la hiperfunción del eje renina-angiotensina-aldosterona, como en la IC con fracción de eyección reducida, reduciendo en estos casos la morbimortalidad.^{52,53} Entre sus efectos adversos se encuentra la ginecomastia e impotencia, y hay que tener especial cuidado al pautarlo asociado a otros fármacos ahorradores de potasio como los IECA, y en ERC. Dentro de este grupo tenemos la **espirinolactona** (asociado al desarrollo más frecuente de ginecomastia) y la **eplerenona**.⁶
- **Amilorida y triamtereno:** acción similar que los ARM, pero sin depender de los niveles plasmáticos de la aldosterona. Mayormente asociados con las tiazidas para evitar el efecto de hipopotasemia causada por éstas.⁶

Fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Simpático

La activación del Sistema Nervioso Simpático conlleva aumento del gasto cardíaco, liberación renal de renina y aumento de la resistencia vascular periférica.

- **Betabloqueantes (BB):** disminuyen la actividad simpática, al bloquear los receptores β -adrenérgicos (β_1 en tejido cardíaco y muscular esquelético, y β_2 en musculatura lisa vascular y bronquial, páncreas, hígado y tejido adiposo). Son fármacos antiarrítmicos (grupo II de la clasificación de Vaughan-Williams).⁵⁴ Actualmente se encuentran en

segundo plano, recomendándose su uso en terapias combinadas en pacientes con cardiopatía isquémica reciente, ya que aunque disminuyen la mortalidad en estos pacientes, presenta inferioridad de prevención de ACV en comparación con otros antihipertensivos.⁵⁵ Sus efectos secundarios más frecuentes son la fatiga, bradipsiquia, disminución de la actividad física, hipotensión, síncope, aumento de peso, impotencia, alteraciones del sueño y arritmias. Disminuyen la lipólisis y la glucogenólisis y aumentan la resistencia periférica de la insulina, pudiendo optar en los pacientes hipertensos, dislipémicos y diabéticos tratamiento farmacológico como los bloqueantes cardiosselectivos como los alfa-betabloqueantes carvedilol y labetalol. Precaución en pacientes broncópatas y gestantes (labetalol en hipertensión gestacional y preeclampsia). Contraindicados en bradicardias < 50 lpm en pacientes sin marcapasos, bloqueos auriculo-ventricular de segundo o tercer grado, shock cardiogénico, EAP y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. Pueden provocar bradicardia extrema cuando se asocian con los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, y alterar el perfil metabólico asociados con las tiazidas.⁶

- **Alfabloqueantes:** inhiben los receptores α -adrenérgicos. Los no selectivos se emplean en el tratamiento de las crisis hipertensivas en pacientes con feocromocitoma (**fentolamina** o **fenoxibenzamina**). Los α -bloqueantes selectivos α_1 (**doxazosina**, **prazosina**, etc.) disminuyen las resistencias vasculares periféricas sin provocar taquicardia refleja, relajan la musculatura lisa y benefician el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. No reducen la mortalidad ni previenen el desarrollo de IC, considerándose fármacos de segunda-tercera línea. En pacientes con hiperplasia benigna de próstata sintomática, o pacientes con HTA leve se pueden emplear como primera opción. Entre sus efectos secundarios se encuentran la hipotensión, síncope e intolerancia al ortostatismo. Aumentan el efecto hipotensor, si se asocian a otros antihipertensivos. Su contraindicaciones son similares a los betabloqueantes.⁶

- **Inhibidores del sistema simpático de acción central:** bloquean la actividad simpática a nivel preganglionar. Dentro de este grupo se encuentra la **alfa-metildopa, clonidina y moxonidina**. La alfa-metildopa es de elección en la hipertensión gestacional por su ausencia de teratogenicidad. Estos inhibidores del sistema simpático han demostrado protección CV en combinación con otros fármacos.⁶

Antagonistas de los canales de calcio

Se dividen en dos grupos: **dihidropiridínicos (amlodipino, barnidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, etc.)** y los **no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem)**, los primeros tienen un mayor efecto a nivel periférico y los segundos efecto crono e inotrópico negativo. Son considerados de primera línea en la HTA y prevención del riesgo CV. Reducen de forma más efectiva que los BB la progresión de la aterosclerosis carotídea, reduce la HVI y la proteinuria.⁵⁶ Se indica en la HSA, manejo farmacológico en el paciente anciano hipertenso y raza negra, y es una opción terapéutica en pacientes con vasculopatía periférica. No se aconseja en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. Efectos secundarios más frecuentes son el estreñimiento, vasodilatación periférica, edemas, bradiarritmias, taquiarritmias y cefalea. No asociar antagonistas del calcio no dihidropiridínicos con BB por producir bradicardia extrema.⁶

Otros

- **Hidralacina:** provoca un descenso de la PA secundario a la vasodilatación arteriolar, así como una taquicardia refleja, por lo que actualmente se emplea para las crisis hipertensivas y crisis hipertensivas durante el embarazo. Sus efectos secundarios más frecuentes son la cefalea, náuseas, vasodilatación periférica y taquicardia. Puede provocar lupus-like dosis dependiente. Está

contraindicado en cardiopatía isquémica, lupus eritematoso sistémico, disección aórtica y enfermedad reumática.⁶

- **Urapidilo:** antagonista de los receptores β 1-adrenérgico y agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A. Indicado en la emergencia hipertensiva. Entre sus efectos adversos encontramos, cefalea, edemas, hipotensión ortostática, astenia, mareo, náuseas, agitación y palpitaciones. Contraindicado en la estenosis aórtica, el shunt arteriovenoso y la hipersensibilidad al fármaco.⁶

Principales interacciones, contraindicaciones y eventos adversos de las diferentes familias de antihipertensivos:^{1,2,6}

- **Diuréticos tiazidas:**

- **Interacciones:** arritmias por hipopotasemia con digoxina u otros fármacos que alarguen el QT. Los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el efecto antihipertensivo de las tiazidas.
- **Contraindicación absoluta:** gota.
- **Contraindicación relativa:** síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, embarazo, hiperpotasemia, hipopotasemia.
- **Efectos adversos:** hipopotasemia, hiperuricemia y gota, hipercalcemia, empeoran el perfil lipídico, impotencia.

- **BB:**

- **Interacciones:** con verapamilo y diltiazem provocan bradicardia y bloqueos auriculo-ventriculares. Con las tiazidas empeoran el perfil lipídico y la impotencia sexual.
- **Contraindicaciones absolutas:** asma, bloqueo auriculo-ventricular grados 2 y 3, bradicardia (frecuencia cardíaca < 60 lpm)

- **Contraindicaciones relativas:** síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, atletas y pacientes activos físicamente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (excepto los bloqueadores beta vasodilatadores), embarazo, EAP avanzada, IC aguda.
 - **Efectos adversos:** astenia, vasoconstricción periférica, broncocostricción, impotencia, dislipemia.
- **Antagonistas del calcio (dihidropiridinas):**
 - **Contraindicación reactiva:** taquiarritmia, IC.
- **Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem):**
 - **Interacciones:** con BB producen bradicardia y bloqueos auriculo-ventriculares.
 - **Contraindicaciones absolutas:** bloqueo auriculo-ventricular grados 2 o 3 y los bloqueos trifasciculares. Disfunción grave del ventrículo izquierdo, IC, primer trimestre del embarazo.
 - **Efectos adversos:** lactancia, estreñimiento, edemas, bradicardia.
- **IECA:**
 - **Interacciones:** con otros IECA, con los ARM aumentan el riesgo de hiperpotasemia.
 - **Contraindicaciones absolutas:** embarazo y lactancia, angioedema, hiperpotasemia, estenosis arterial renal bilateral.
 - **Contraindicaciones relativas:** mujeres en edad fértil.
 - **Efectos adversos:** tos seca, angioedema, hipotensión tras la primera dosis, hiperpotasemia.
- **ARA II:**
 - **Interacciones:** con otros IECA, con los ARM aumentan el riesgo de hiperpotasemia.
 - **Contraindicaciones absolutas:** embarazo y lactancia, hiperpotasemia, estenosis arterial renal bilateral.

- **Contraindicación relativa:** mujeres en edad fértil.
 - **Efectos adversos:** similares a los IECA, pero con menor incidencia.
- **ARM:**
 - **Interacciones:** hiperpotasemia con IECA o ARA II.
 - **Contraindicaciones absolutas:** insuficiencia renal aguda o grave, ERC (tasa de FG < 30 ml/min, creatinina > 2,5 mg/dL)
 - **Efectos adversos:** hiperpotasemia, ginecomastia, mastodinia.
- **Alfabloqueantes:**
 - **Interacciones:** aumentan el efecto hipotensor de los IECAs, nitratos y benzodiacepinas.
 - **Contraindicaciones:** lactancia.
 - **Efectos adversos:** hipotensión tras la primera dosis, hipotensión postural, astenia, impotencia.

Se ha demostrado que la monoterapia farmacológica no es suficiente para el correcto control de las cifras de PA en la mayoría de los casos, demostrando diversos estudios que la terapia farmacológica combinada es necesaria para cifras de PA elevadas, HTA de larga evolución, diabetes o ECV avanzada, teniendo en cuenta siempre individualizar el tratamiento (Tabla 12 y 13).^{1,2}

Tabla 12. Principales combinaciones y ventajas de las diferentes familias de antihipertensivos.⁶

ASOCIACION	VENTAJAS
BB + diurético	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor efectividad que ambas por separado. - El bloqueo β neutraliza la hiperactivación simpática inducida por el diurético. - Ejemplos: bisoprolol + hidroclorotiazida; atenolol + (hidroclorotiazida/clortalidona/bendroflumetiazida);

nebivolol + hidroclorotiazida.

**IECAs/ARA II
+ diuréticos**

- Disminuye la actividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).
- Los IECAs neutralizan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos.
- Efectos sinérgicos.
- Bien tolerado.
- Menos efectos metabólicos.
- Reversión de la LOD.
- Ejemplos: hidroclorotiazida + (enalapril/quinapril/benazepril); hidroclorotiazida + (candesartán/olmesartán/telmisartán/irbesartán/valsartán)

**IECAs/ARA II
+ calcio
antagonistas**

- Buena tolerancia y eficacia, sobre todo en diabéticos.
- Buen perfil en pacientes con insuficiencia renal.
- Efecto sinérgico en reducción de proteinuria.
- Ejemplos: enalapril + nitrendipino; delapril + manidipino; perindopril/benazepril + amlodipino; olmesartán/telmisartán/valsartán + amlodipino; trandolapril + verapamilo.
- Sobre todo en el caso de los ARA II hay triples combinaciones que incluyen también hidroclorotiazida.

**BB + calcio
antagonistas**

- Buena eficacia hipotensora.
- Menor experiencia de uso.
- Sólo combinaciones con dihidropiridínicos.

ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; BB: beta bloqueantes; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; LOD: lesión de órgano diana.

Tabla 13. Individualización del tratamiento antihipertensivo.^{1,6}

Condición	Fármaco
<i>Daño orgánico asintomático</i>	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo.	IECA, antagonistas del calcio, ARA II.
Aterosclerosis asintomática.	Antagonistas del calcio, IECA.
Microalbuminuria.	IECA, ARA II.
Disfunción renal.	IECA, ARA II.
<i>Evento cardiovascular clínico</i>	
Accidente cerebro vascular previo.	Cualquier fármaco que reduzca eficazmente la PA.
Infarto Miocardio previo.	BB, IECA, ARA II.
Angina de pecho.	BB, antagonistas del calcio.
Insuficiencia cardiaca.	Diuréticos, BB, IECA, ARA II, ARM.
Aneurisma aórtico.	BB.
Fibrilación auricular: prevención.	Considerar ARA II, IECA, BB o ARM.
Fibrilación auricular: control de la frecuencia.	BB, antagonistas del calcio no hidropiridínicos.
Enfermedad renal terminal/proteinuria.	IECA, ARA II.
Enfermedad arterial periférica.	IECA, antagonista del calcio.
<i>Otros</i>	
HTA sistólica aislada (ancianos).	Diurético, antagonista del calcio.
Diabetes mellitus.	IECA, ARA II
Gestación.	Metildopa, BB, antagonistas del calcio.
Raza negra.	Diurético, antagonista del calcio.

ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonista de los receptores mineralocorticoideos; BB: beta bloqueantes; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.

En la Tabla 14 se muestra las dosis de tratamientos antihipertensivos usados en la práctica clínica.

Tabla 14. Posología de los fármacos antihipertensivos más empleados en la práctica clínica.⁶

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (h)
DIURÉTICOS		
Clortalidona	12.5-50	24-48
Hidroclorotiazida	12.5-50	24
Indapamida	1.25-2,5	24
Furosemida	20-240	8-12
Torasemida	2.5-20	12-24
Amilorida	2.5-20	24
Eplerenona	25-50	24
Espirinolactona	25-100	12-24
BETABLOQUEANTES		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2.5-20	24
Celiprolol	200-400	24
Propranolol	40-320	8-12
ALFA-BETABLOQUEANTES		
Carvedilol	12.5-50	12
Labetalol	100-1200	8-12
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
Amlodipino	2.5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Diltiazem	120-360	8-24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12

Nifedipino	30-120	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
Verapamilo	120-480	12-24
IECAs		
Benazepril	10-40	24
Captopril	25-150	8-12
Enalapril	5-40	12-24
Imidapril	10-20	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	24
Ramipril	1.25-10	24
ARA II		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600	24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	24
Olmesartán	10-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
ALFABLOQUEANTES		
Doxazosina	2-16	12-24
Prazosina	1-20	12
Terazosina	1-20	12-24
OTROS		
Aliskiren	150-300	24
Alfa-metildopa	500-3000	8-12
Clonidina	0.3-2.4	12
Moxonidina	0.2-0.6	24
Hidralazina	50-200	8-12

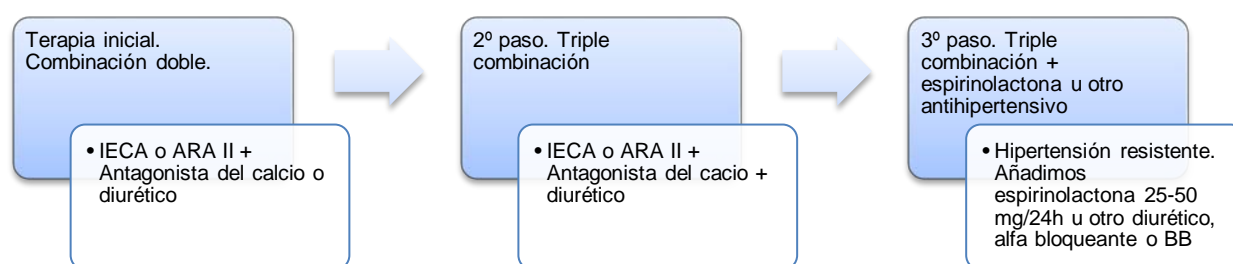
ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Algoritmos de tratamiento antihipertensivo según las guía ESC/ESH 2018:²

En la Figura 1 se aprecia el algoritmo para la HTA no complicada. Debe tenerse en cuenta para ésta:

- Considerar monoterapia en HTA grado 1 de bajo riesgo (PAS < 150 mmHg), pacientes mayores de 80 años y paciente frágil.
- Si tenemos una HTA resistente a tratamiento valorar remitir al especialista para valoración.
- También aplicable para pacientes con hipertensión mediada por LOD, enfermedad cerebrovascular, diabetes o EAP.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento farmacológico básico para la hipertensión no complicada.



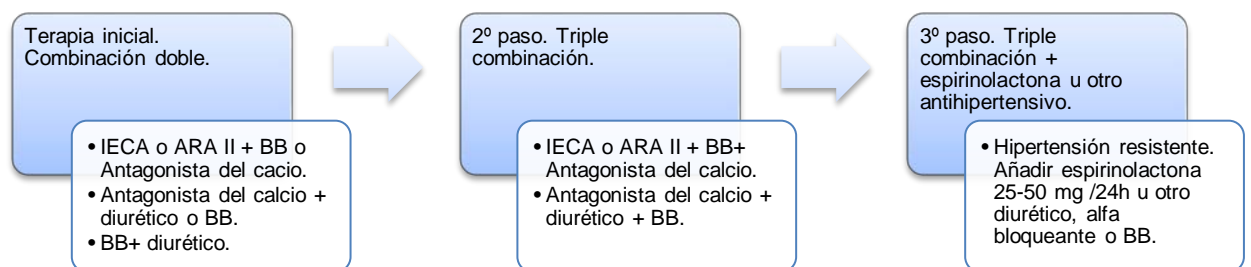
ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; BB: beta bloqueantes; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

En la Figura 2 se aprecia el algoritmo cuando existe presencia de EC. Además, debe tenerse en cuenta:

- Considerar monoterapia en HTA grado 1 de bajo riesgo (PAS < 150 mmHg), pacientes mayores de 80 años y paciente frágil.
- Considerar iniciar tratamiento farmacológico en pacientes que presente PAS ≥ 130 mmHg y que sean de muy alto riesgo con ECV establecida.

- Si tenemos una HTA resistente a tratamiento valorar remitir al especialista para valoración.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento farmacológico básico para la hipertensión arterial y enfermedad coronaria.



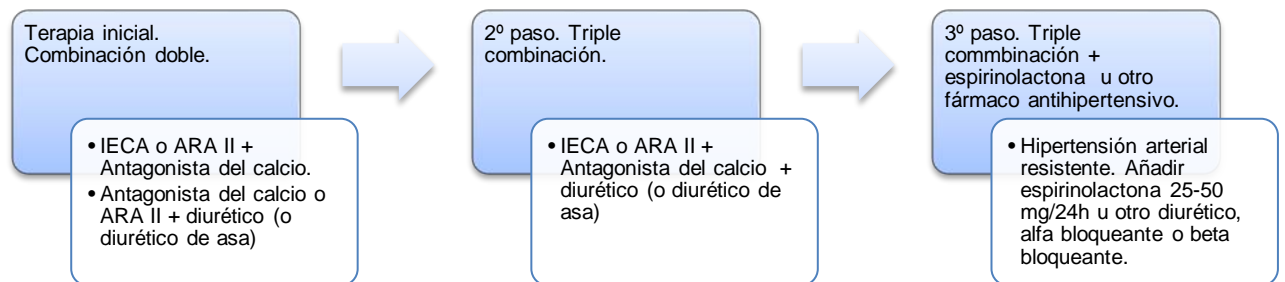
ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; BB: beta bloqueantes; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

En la Figura 3 se aprecia el algoritmo cuando el paciente tiene además ERC. Deben valorarse los siguientes puntos:

- Considerar los BB en cualquier paso cuando exista indicación para su uso, como por ejemplo IC, angina, tras IAM, FA o mujeres jóvenes que planean la gestación o embarazadas.
- Se espera una reducción en la tasa de FG y un aumento en la creatinina sérica en pacientes con ERC que reciben terapia para reducir la PA, especialmente en aquellos tratados con IECA o ARA II, pero si presenta un aumento en la creatinina sérica > 30% deberíamos reevaluar al paciente para descartar una enfermedad reno-vascular.
- La ERC se define como una tasa de FG < 60 mL/min/1.72 m² con o sin proteinuria.

- Usar diuréticos de asa cuando la tasa de FG sea $< 30 \text{ mL/min/1.72 m}^2$, porque los diuréticos tipo tiazida son mucho menos efectivos o bien ineficaces.
- Precaución ya que existe riesgo de hiperpotasemia con espironolactona, especialmente cuando la tasa de FG es $< 45 \text{ ml/min/ 1.72 m}^2$ o un potasio en sangre basal $\geq 4.5 \text{ mmol/L}$.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento farmacológico básico para la hipertensión arterial y enfermedad renal crónica.

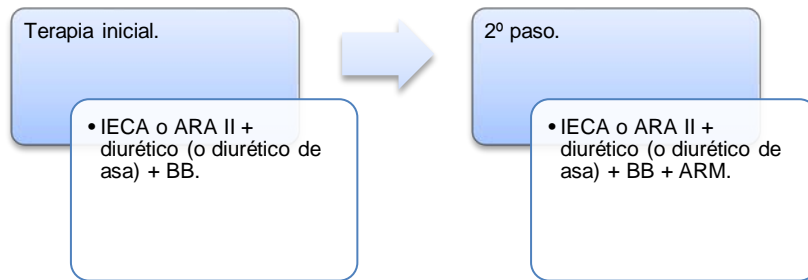


ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

En la Figura 4 podemos observar el algoritmo de tratamiento farmacológico para la HTA y la IC con fracción de eyección reducida, donde debemos de considerar:

- Cuando no se requiere tratamiento antihipertensivo en la IC con fracción de eyección reducida, el tratamiento indicado debe seguir las pautas de la Guía de Insuficiencia Cardíaca de la ESC.⁵⁷
- Considerar diuréticos de asa como alternativa en pacientes que presenta edemas.
- Considerar como ARM a la espironolactona o eplerenona.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

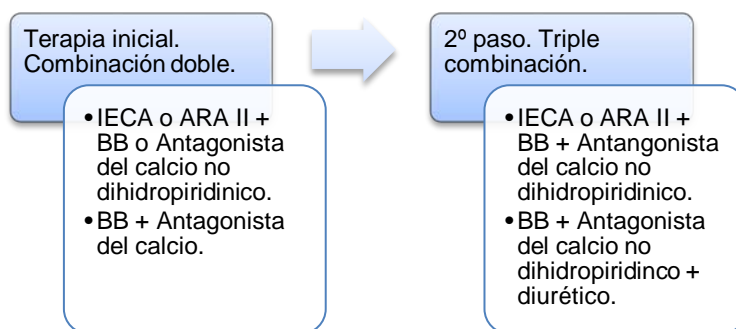


ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoide; BB: beta bloqueantes; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

En último lugar (Figura 5), disponemos del algoritmo de tratamiento farmacológico para HTA y FA. Como en los casos anteriores, existen una serie de puntos a considerar:

- Agregue anticoagulación oral cuando esté indicado de acuerdo con la CHA2DS2-VASc, a menos que esté contraindicado. CHA2DS2-VASc: IC, HTA, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer).
- No se recomienda la combinación de rutina de BB con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (por ejemplo, verapamilo o diltiazem) debido al desarrollo de bradicardia intensa.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento farmacológico para hipertensión arterial y la fibrilación auricular.



ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; BB: beta bloqueantes; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

En la Tabla 15 se muestra los niveles objetivos de PA una vez iniciado el tratamiento antihipertensivo, los cuales deben de alcanzarse tras la aplicación de los algoritmos anteriores.²

Tabla 15. Niveles de presión arterial objetivo del tratamiento.

Grupo de edad	Objetivo de PAS en consulta (mmHg)					Objetivo de PAD en consulta (mmHg)
	HTA	DM	ERC	EC	ACV/AIT	
18-65 años	Objetivo 130 o menor si es tolerada.	Objetivo 130 ó menor si es tolerada.	Objetivo <140 a 130 si es tolerada.	Objetivo 130 ó menor si es tolerada.	Objetivo 130 ó menor si es tolerada.	70-79
	No <120	No <120		No <120	No <120	

65-79 años	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	70-79
≥80 años	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	Objetivo 130-139 si es tolerada	70-79
Objetivo de PAD en consulta (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

ACVA: accidente cerebro vascular; AIT: accidente isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

En la Tabla 16 se muestra la estrategia de tratamiento farmacológico para la HTA según clase de recomendación y nivel de evidencia, guía ESC/ESH 2018, es decir, un resumen de cómo debemos de actuar ante la HTA.²

Tabla 16. Estrategia de tratamiento según guía ESC/ESH 2018.

Recomendaciones	Clase	Nivel
Los IECA, ARA II, BB, antagonistas del calcio y diuréticos, han demostrado una reducción efectiva de la PA y eventos CV, siendo por tanto indicados como base estratégica del tratamiento antihipertensivo.	I	A
Recomendado tratamiento combinado en la terapia inicial de los pacientes hipertensos. (IECA o ARA II + Antagonista del calcio o diurético).	I	A
Se recomienda el uso de BB asociado a antihipertensivos en casos especiales como en la angina de pecho, infarto miocardio, insuficiencia cardíaca o control de la frecuencia cardíaca.	I	A
Se recomienda iniciar terapia combinada de 2 fármacos,	I	B

preferiblemente una pastilla que combinen 2 fármacos, a excepción los pacientes mayores frágiles y aquellos con bajo riesgo y con hipertensión de grado 1 (especialmente si la PAS es <150 mmHg).

Triple terapia en caso de PA no controlada con terapia combinada de 2 fármacos. (ARA II + antagonista del calcio + diurético)	I	A
Añadir espirinolactona o amiloride en caso de no tolerar espirinolactona, un BB o alfabloqueante en caso de que la triple terapia no sea efectiva.	I	B
No recomentado la combinación de 2 bloqueadores del SRA.	III	A

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; BB: beta bloqueantes; CV: cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

Todo lo mencionado en este punto, se refiere al tratamiento de la HTA de forma generalizada. No obstante, existen una larga serie de circunstancias específicas, como la HTA resistente o la secundaria, que tienen su propio algoritmo de actuación.²

3.2. Modelos predictivos cardiovasculares

Los modelos de predicción estiman la probabilidad o el riesgo de que una enfermedad o condición específica esté presente (modelos de diagnóstico) o que ocurra un evento específico en el futuro (modelos de pronóstico), siendo de gran utilidad en la práctica clínica diaria.⁵⁸

En la prevención de las ECV utilizamos medidas poblacionales aplicadas sistemáticamente a la población (reducir el consumo enólico y tabáquico, reducir el contenido de azúcares, sal y ácidos grasos tipo trans en los alimentos, promover hábitos de vida saludable), y medidas individuales de prevención CV. La estimación del riesgo CV, que es la probabilidad de sufrir una ECV en un determinado tiempo, es lo que tendremos en cuenta en las

medidas individuales de prevención CV, ya que tomaremos medidas farmacológicas y no farmacológicas, para obtener un mayor beneficio esperado.⁶

Los factores utilizados para el cálculo del riesgo CV pueden variar según las tablas y ecuaciones usadas para estratificar dicho riesgo, siendo las más frecuentes SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), y FRAMINGHAM:⁶

- SCORE: estima el riesgo de enfermedad CV mortal a 10 años según las variables edad, sexo, tabaquismo, PAS y colesterol total, cHDL o índice colesterol total/cHDL. Se clasifica alto riesgo cuando el riesgo es $\geq 5\%$ y muy alto riesgo cuando el riesgo es $> 10\%$.^{6,36}
- FRAMINGHAM: estima el riesgo de EC a 10 años según las variables edad, sexo, tabaquismo, cHDL, colesterol total, PAS, diabetes e HVI. Se clasifica en alto riesgo cuando el riesgo es $\geq 20\%$. Según el sexo, consumo de tabaco y la presencia o no de diabetes, nos encontramos con distintas tablas de Framingham. En España el uso de dicha tabla no es adecuado porque sobreestima el riesgo en poblaciones de bajo riesgo.^{6,59}

Las escalas de riesgo CV/mortalidad utilizadas en la práctica clínica, han sido desarrolladas sobre datos de población general, por lo que si se utilizan sobre pacientes con un mayor riesgo, pueden no obtener estimaciones precisas sobre la probabilidad de desarrollar un evento. Posiblemente por ello, en lo referente a población hipertensa, se han desarrollado modelos de estas características centrados únicamente en este tipo de pacientes.⁶⁰⁻⁶³ Sin embargo, la muestra de pacientes con HTA de estos estudios no se corresponde con población real que podríamos encontrar en las consultas médicas, ya que ésta proviene de ensayos clínicos con unos criterios de inclusión y exclusión muy estrictos, lo que impide la generalización de los resultados del modelo. Además, los modelos no cumplen con los estándares internacionales para su desarrollo (aplicabilidad del modelo, análisis de predictores continuos y datos perdidos, selección de predictores y

validación).⁶⁴ En otras palabras, existe carencia de modelos predictivos de ECV y mortalidad realizado sobre pacientes hipertensos obtenidos en condiciones habituales de práctica clínica.

4. JUSTIFICACIÓN

Los modelos predictivos de pacientes con HTA contruidos anteriormente,⁶⁰⁻⁶³ no son una herramienta adecuada para los pacientes hipertensos ingresados por los servicios de urgencias hospitalarios, pues se han desarrollado sobre muestras de pacientes reclutados para ensayos clínicos, con lo cual no se asemejan a las condiciones reales de la práctica clínica habitual, y presentan limitaciones metodológicas en su desarrollo, principalmente en su análisis estadístico.

5. HIPÓTESIS

Es posible generar escalas de riesgo CV y de mortalidad con datos propios en pacientes hipertensos ingresados a través de un sistema de urgencias, para estimar la probabilidad de padecer una de estas complicaciones clínicas.

6. OBJETIVOS

Primarios:

- Construir modelos multivariantes de predicción de ECV y mortalidad por todas las causas en población hipertensa ingresada a través de un servicio de urgencias hospitalario.
- Determinar los FRCV predictivos de mortalidad y patología CV en pacientes con HTA desde un servicio de urgencias hospitalario.

Secundarios:

- Determinar la incidencia de mortalidad por todas las causas y morbimortalidad CV en pacientes hipertensos ingresados a través de un servicio de urgencias hospitalario.

7. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS

7.1. Métodos

Población del estudio

El Hospital General Universitario de Elda es una institución pública con un total de 513 camas. En la actualidad su servicio de urgencias asiste aproximadamente a unos 57,000 pacientes por año, lo que equivale a unas 160 urgencias de carácter general diarias en adultos, salvo en la especialidad de obstetricia y ginecología.

La población del estudio planteado se corresponde con todos los pacientes hipertensos residentes en el área de salud del Valle de Elda, que son ingresados a través del servicio hospitalario de urgencias del Hospital General Universitario de Elda (único hospital del área de salud).

Diseño y participantes

Estudio de una cohorte de pacientes hipertensos ingresados a través del servicio hospitalario de urgencias del Hospital General Universitario de Elda durante el año 2015. Un paciente se consideraba hipertenso si estaba diagnosticado por su médico de atención primaria mediante el código CIE-9 (401.x). Se utiliza esta definición debido a que no es posible establecer un diagnóstico correcto en condiciones de práctica clínica habitual. Dicho diagnóstico se comprobaba mediante el análisis de la historia clínica. La muestra se seleccionó mediante un muestreo aleatorio simple en 2015, seleccionando un día aleatorio cada semana y reclutando a todos los pacientes ingresados dicho día, que cumplieran los criterios de inclusión y que desearan participar. Cada paciente fue seguido desde que ingresó (situación basal) hasta un periodo máximo de un año. Se excluyeron a los pacientes que fallecieron en el ingreso o aquéllos que no ingresaron por el servicio de urgencias y fueron en consecuencia dados de alta.

Variables y medidas

Las variables principales de estudio fueron: 1) tiempo hasta la muerte, y 2) tiempo hasta el evento cardiovascular (mortal o no mortal). Se consideraron causas cardiovasculares a aquéllas definidas por ESC.⁶⁵

Para valorar estas variables se analizaron al final del seguimiento del estudio las siguientes fuentes de información:

- Historia clínica del paciente (Abucasis): se valoró al año de entrar al estudio si el paciente había vuelto a acudir al centro de salud por cualquier causa o estaba señalado como fallecido. En caso de que el paciente hubiera acudido al centro de salud por cualquier motivo, teníamos la certeza de que no había fallecido. Por otra parte, si el paciente aparecía como fallecido, debido al retraso de Abucasis en eliminar a estos pacientes de la base de datos, llamábamos por teléfono a los familiares para determinar con exactitud la fecha de muerte.
- Alta Hospitalaria: en esta base de datos quedaban registrados todos los fallecimientos de los pacientes en el propio hospital. Además, obtuvimos toda la información relativa a los ingresos en esta base de datos.

Como variables secundarias se midieron en la situación basal las siguientes: sexo; edad (años); PAS y PAD (mmHg); hemoglobina glicosilada (%); perfil lipídico completo (colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos) (mg/dl); años con el diagnóstico de HTA; índice de Charlson (función de riesgo validada que tiene en cuenta las comorbilidades más severas);⁶⁶ antecedentes familiares de ECV (hombres, antes de los 55 años; mujeres, antes de los 65 años);⁶⁵ años de fumador y número medio de cigarrillos al día (tanto en fumador como en exfumador); nivel de estudios (sin estudios, primarios, secundarios, formación profesional (nivel medio o superior) y universitarios); estado civil (soltero, casado, viudo y divorciado); situación laboral (parado, jubilado, trabajador activo (sector primario, secundario y terciario) y ama de casa); vivir solo; ejercicio físico (medido con el cuestionario validado Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA));⁶⁷ calidad de vida medida con el cuestionario validado European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D);⁶⁸ adherencia a la

dieta mediterránea (medido con el cuestionario PREDIMED).⁶⁹ Todos los cuestionarios utilizados han sido validados.

Todas las variables secundarias fueron determinadas mediante entrevista y valoración clínica con el propio paciente y sus familiares. Además, las variables clínicas fueron corroboradas mediante la historia clínica (Abucasis y Alta Hospitalaria) y siguiendo los consensos vigentes.

Tamaño y obtención de la muestra del estudio

Dado que nuestro objetivo era construir modelos de predicción, el tamaño muestral debía basarse en el número de eventos por variable, siendo este valor mayor o igual a 10. Por ejemplo, si tenemos 60 eventos, esto nos permite construir modelos de predicción con 6 variables explicativas.⁷⁰

Métodos estadísticos

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se utilizaron medias y desviaciones estándar. Se realizaron imputaciones múltiples para los datos perdidos. Los predictores continuos y ordinales fueron estudiados mediante análisis funcional por splines y polinomios. Se construyeron modelos de regresión de Cox multivariante para determinar qué variables se asociaban a las variables principales. Seleccionamos un número máximo de variables explicativas en los modelos (una por cada 10 pacientes que su variable principal fue *sí evento*). Para ello, se empleó un algoritmo por pasos para determinar aquellas que pudieran predecir mejor las variables principales analizadas. La bondad de ajuste del modelo se valoró por el likelihood ratio test. En base a los coeficientes β de los modelos multivariantes, se construyeron tablas de riesgo basadas en la suma de puntos que estimaron la probabilidad de fallecimiento y de ECV.⁷¹ Una vez calculados los puntos y su riesgo asociado, se validaron los modelos internamente a través de bootstrapping, determinándose la discriminación y la calibración. La discriminación se valoró a través de la determinación del estadístico C y la calibración por curvas suaves (splines).⁷² Todos los análisis se realizaron con

$\alpha=5\%$ y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado. Todos los análisis se llevaron a cabo con IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2.

Cuestiones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Salud de Elda. A todo paciente se le solicitó su consentimiento informado y se le informó de todas las características del estudio, el cual no comportó ningún riesgo adicional para el paciente y se esperaba un beneficio indirecto, ya que de su conocimiento se mejorará la atención de los servicios hospitalarios de urgencias a los pacientes hipertensos en el área de salud del Valle de Elda. El estudio se rigió de acuerdo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki World Medical Association y cumpliendo con las normas descritas en las guías de buena práctica clínica de la Unión Europea.⁷³

Aplicaciones móviles para el sistema operativo Android

Los sistemas de puntos han sido integrados en dos aplicaciones móviles para Android, por un colaborador externo a la Universidad Miguel Hernández de Elche, en donde el usuario sin utilizar el sistema de puntos directamente, puede obtener el riesgo. El nombre de las aplicaciones es *Hypertension mortality* (predicción de mortalidad) y *Hypertension risk* (predicción de ECV). Ambas aplicaciones son de descarga libre y gratuita.

7.2. Resultados

El primer artículo está basado en la creación de un modelo de puntos para predecir mortalidad en pacientes hipertensos (A 1-year risk score to predict all-cause mortality in hypertensive inpatients). Se ha publicado en the European Journal of Internal Medicine.

Durante el desarrollo del estudio 63 de los 302 pacientes fallecieron (20.9%, IC 95%: 16.3-25.4%) en un tiempo de seguimiento medio de 1.48 ± 0.60 años, lo

que equivale a una densidad de incidencia de 14 muertes por cada 100 personas-año (IC 95%: 11-18). De estas 63 muertes, 11 fueron por enfermedades infecciosas, 7 por cáncer, 2 por enfermedades endocrinas/metabólicas, 5 por enfermedades del sistema nervioso o de los órganos de los sentidos, 27 por causas del sistema circulatorio, 8 por motivos respiratorios, 2 por causas relacionadas con el sistema digestivo y 1 por motivos osteomusculares. Las características descriptivas de la muestra analizada, quedan reflejadas en la Tabla 17. En ella destacamos una edad media de 62.9 años, un consumo alto de tabaco (21.2 paquetes-año de media), un alto índice de comorbilidades (CCI medio de 3.2), alta adherencia a la dieta mediterránea (10 puntos de media) y baja calidad de vida, ya que se presenta alta prevalencia de problemas y el score de calidad de vida global tuvo una media de 53.5 puntos.

Tabla 17. Características descriptivas y hazard ratios ajustados para predecir mortalidad en pacientes hipertensos.

Variable	Total n=302 n(%) / x±s	HR [†] ajustado (95% IC)	p-valor
Mortalidad	63(20.9)	N/A	N/A
Edad (años)	62.9±10.9	N/M	N/M
Edad ² (años ²)	N/A	N/M	N/M
Hombre	154(51.0)	1.27(0.76-2.12)	0.357
Fumador paquetes/años	75.7±14.9	N/M	N/M
PAS (mmHg)	141.8±26.4	N/M	N/M
PAD (mmHg)	77.4±16.9	N/M	N/M
ICC	3.2±2.4	1.17(1.07-1.28)	<0.001
RAPA (aerobico)	2.4±1.4	N/M	N/M
RAPA (aerobico) ²	N/A	N/M	N/M
RAPA (fuerza y flexibilidad)	0.0±0.2	N/M	N/M
PREDIMED	10.0±1.8	1.00 (0.86-1.16)	0.967
Movilidad (EQ5-D):			
Ningún problema	115(38.1)	N/M	N/M
Algún problema	131(43.4)		
Encamado	55(18.2)		
Movilidad (EQ5-D) ²	N/A	N/M	N/M
Cuidado personal (EQ5-D):			
Ningún problema	141(46.7)	0.38(0.11-1.29)	0.120
Algún problema	105(34.8)		
Incapaz	56(18.5)		
Cuidado personal (EQ5-D) ²	N/A	2.10(1.18-3.76)	0.012
Actividades cotidianas (EQ5-D):			
Ningún problema	179(59.3)	1.43(0.85-2.43)	0.183
Algún problema	80(26.5)		
Incapaz	43(14.2)		
Dolor/Disconfort (EQ5-D):			
Ninguno	138(45.7)	N/M	N/M
Moderado	68(22.5)		
Grave	96(31.8)		
Ansiedad/Depresión (EQ5-D):			
Ninguno	261(86.4)	N/M	N/M
Moderado	10(3.3)		
Grave	30(9.9)		
Nivel de Salud (EQ5-D)	53.5±20.1	N/M	N/M

EQ5-D: EuroQol five dimensions questionnaire; HR: hazard ratio; ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson; IC: intervalo de confianza; n (%): frecuencia absoluta (frecuencia relativa); N/A: no aplicable; N/M: no incluida en el modelo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PREDIMED: PREvención con Dieta MEDiterránea (adherencia a la dieta Mediterránea); RAPA: Rapid Assessment of Physical Activity; x±s: media ± desviación estándar. Las variables del cuestionario EQ5-D fueron analizadas como variables cuantitativas, definida de la siguiente forma *categoría más baja*→0, *categoría media*→1 y la más alta→2. Las variables con una potencia cuadrática mostraron significado estadístico en comparación con la asociación lineal (valor de p para score test <0.05). Bondad de ajuste del modelo: $\chi^2 = 65.7$, $p < 0.001$, C estadístico = 0.77 (error estándar 0.037). Número de combinaciones comprobadas: 43,795; †, ajustado por las variables incluidas en el modelo (aquellas que no aparece N/M).

Se realizaron imputaciones múltiples para el siguiente número de datos perdidos en las variables del estudio: 2 para la edad, 8 para paquetes-año, 4 para la tensión arterial (PAS y PAD), 1 para el ICC y 1 para la movilidad en el EuroQol five dimensions questionnaire. Tras dicha imputación se analizó la forma funcional de los predictores continuos, encontrándose que las variables sobre las que se tenían que analizar el término cuadrático fueron: edad, RAPA aeróbico, movilidad y cuidado personal.

Tras el tratamiento previo de datos se estimaron 43,795 modelos de regresión de Cox, siendo el modelo con las variables sexo, ICC, PREDIMED, cuidado personal (lineal y cuadrático) y actividades cotidianas, el que aportó un estadístico C máximo. En la Tabla 17 también se observan los HR asociados a estos predictores, los cuales obtuvieron para el modelo de Cox un estadístico C de 0.77 (error estándar 0.037), sin violarse la hipótesis de los riesgos proporcionales ($p=0.098$), y siendo la supervivencia basal al año de 0.863323 sobre la media de los predictores. La adaptación del modelo multivariante a sistema de puntos se observa en la Figura 6, en donde se calcula el riesgo de fallecimiento de forma inmediata. En lo referente a la validación interna por bootstrapping, la distribución del estadístico C (Figura 7) tuvo un valor medio de 0.76 y la curva suave de probabilidades se ajustó de forma satisfactoria a la condición perfecta (observado=esperado) (Figura 8).

Figura 6: Sistema de puntos para predecir la mortalidad en pacientes hipertensos en 1 año.

Gender

	<i>Female</i>				<i>Male</i>		
<i>Unable</i>	6	7	8	≥ 10	7	8	9
	5	6	7	8-9	6	7	8
	4	5	6	5-7	5	6	7
	3	4	5	2-4	4	5	6
	2	3	4	0-1	3	4	5

Self care

<i>Score</i>	<i>Risk (%)</i>
9	98.07
8	91.50
7	78.54
6	61.74
5	45.11
4	31.23
3	20.85
2	13.58
1	8.71
0	5.53

CCI

<i>None or some problems</i>	4	5	6	≥ 10	5	6	7
	3	4	5	8-9	4	5	6
	2	3	4	5-7	3	4	5
	1	2	3	2-4	2	3	4
	0	1	2	0-1	1	2	3
		<i>No problems</i>	<i>Some problems</i>	<i>Unable</i>		<i>No problems</i>	<i>Some problems</i>

Usual activities

CCI: Índice de Cormobilidad de Charlson.

Figura 7: Distribución de estadístico C del sistema de puntos utilizando la metodología bootstrapping

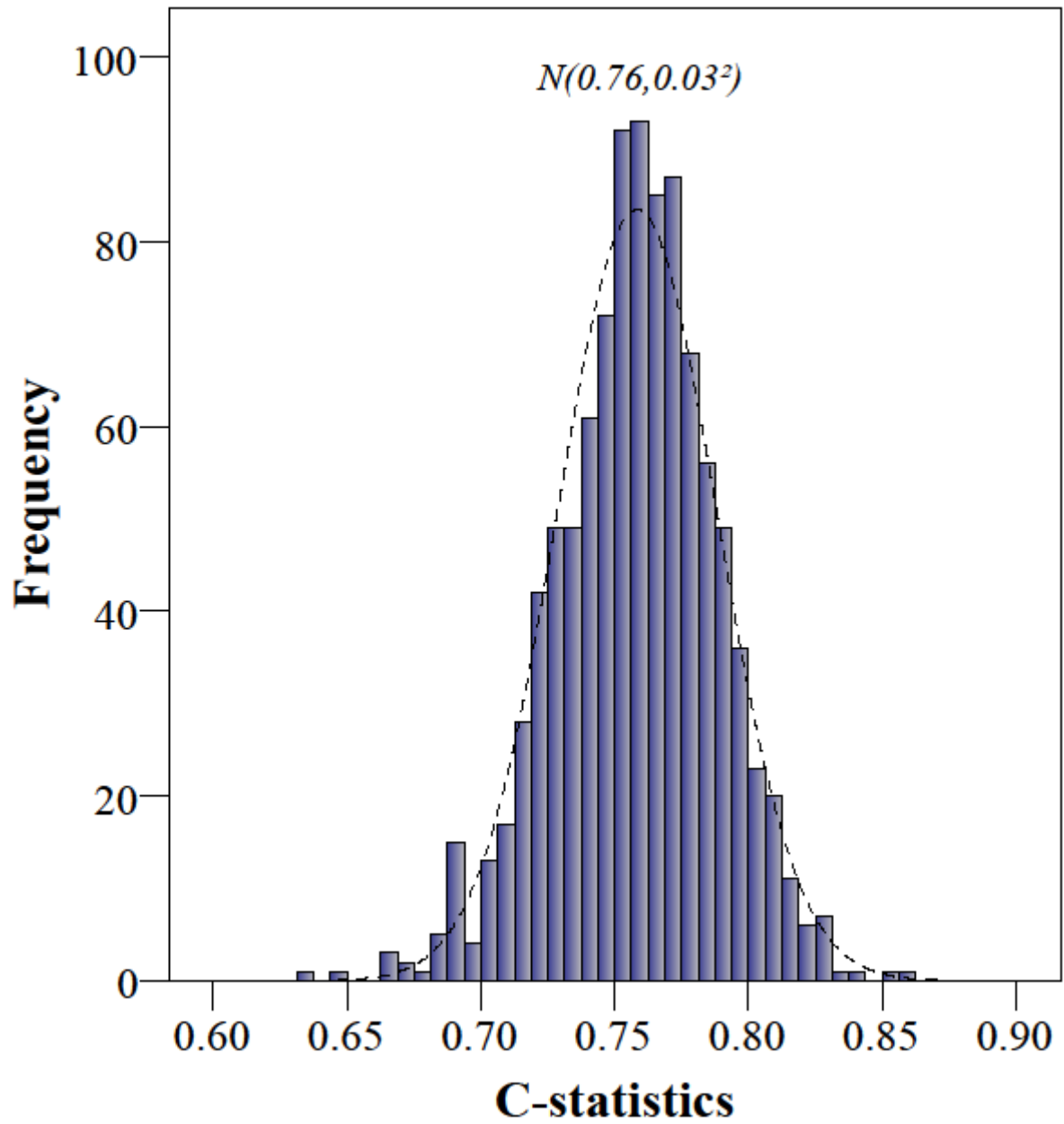
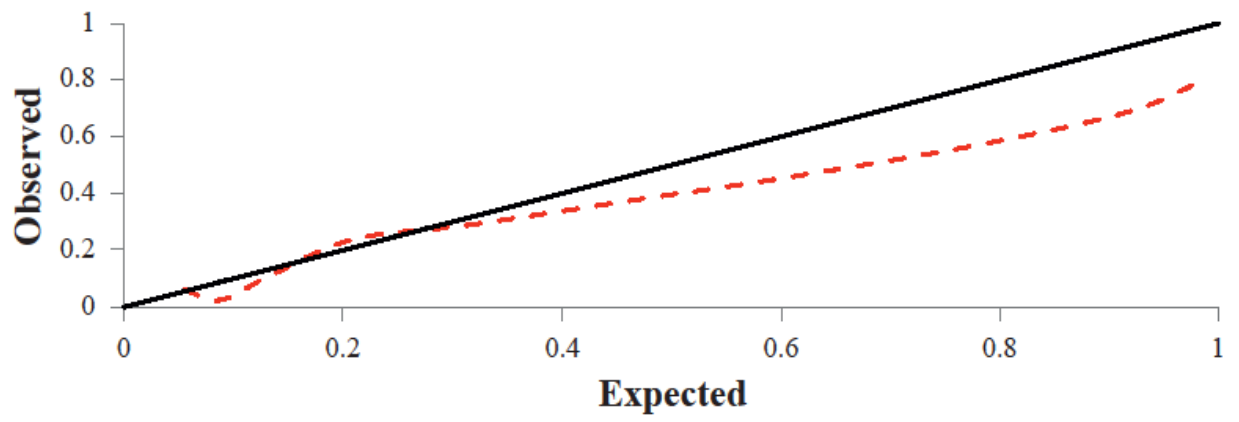


Figura 8: Curva suave (splines) del sistema de puntos utilizando la metodología bootstrapping



Colores: rojo (curva suave) y negro (condición perfecta).

El segundo artículo está basado en la creación de un modelo de puntos para predecir morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos (A cardiovascular risk score for hypertensive patients previously admitted to hospital). Se ha publicado en the European Journal of Cardiovascular Nursing.

De un total de 303 pacientes, 93 desarrollaron una enfermedad cardiovascular durante el estudio (30.7%, IC 95%: 25.5-35.9%) en un tiempo de seguimiento medio de 1.68 ± 1.01 años, lo que equivale a una densidad de incidencia de 1831 eventos (IC 95%: 1478-2243) por cada 10,000 pacientes-año.

Se imputaron los datos faltantes de las siguientes variables (número indicado en paréntesis): IAM (1), insuficiencia cardíaca congestiva (1), EAP (1), enfermedad cerebro vascular (2), DM (1), diabetes con LOD (1), enfermedad renal moderada o severa (1), movilidad (1), edad (4), paquetes-año (8), PAS (5), PAD (5) y ICC (2). Tras este proceso se analizaron los predictores continuos, determinando gráficamente la forma funcional similar a los splines: edad (logaritmo), nivel educativo (cúbico), movilidad (cuadrático), cuidado personal (cuadrático), actividades cotidianas (cuadrático), dolor (cuadrático), paquetes-año (cuadrático), PAS (lineal), PAD (cúbico), ICC (logaritmo), RAPA (cuadrático), PREDIMED (cuadrático) y EuroQol five dimensions questionnaire (cúbico).

Tras la inclusión de las transformaciones y los predictores originales, se estimó el estadístico C en 2,391,495 modelos, encontrándose un valor máximo de 0.71 (error estándar 0.03) en la combinación que incluyó (Tabla 18): sexo, edad, IAM, insuficiencia cardíaca cogestiva, EAP y potencia cuadrática de actividades cotidianas. El modelo resultante no violó la hipótesis de riesgos proporcionales ($p=0.813$). Su adaptación a sistema de puntos se refleja en la Figura 9. La validación interna por bootstrapping fue satisfactoria, al encontrarse un estadístico C medio de 0.71 (Figura 10), que la curva suave se ajustó a la condición perfecta (observado=esperado) (Figure 11).

Tabla 18: Análisis del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.

Variable	ECV n=93(30.7%) n(%) / x±s	HR ajustado (95% IC)	p-valor
Hombre	51(32.9)	1.18(0.77-1.82)	0.448
Edad (años)	78.6±9.8	1.02(1.00-1.04)	0.131
Vive solo	14(28.6)	N/M	N/M
Nivel educativo:			
Ninguno	64(34.0)	N/M	N/M
Primaria	19(20.9)		
Secundaria	6(37.5)		
Formación Profesional	1(50.0)		
Universitario	3(50.0)		
Historia familiar de ECV	7(25.0)	N/M	N/M
Infarto agudo miocardio	42(47.7)	2.01(1.30-3.10)	0.002
Insuficiencia cardíaca congestiva	51(44.3)	1.88(1.23-2.89)	0.004
Enfermedad vascular periférica	29(40.8)	1.42(0.90-2.23)	0.130
Enfermedad cerebro vascular	24(30.0)	N/M	N/M
Diabetes	30(38.5)	N/M	N/M
Diabetes con lesión de órgano diana	12(30.8)	N/M	N/M
Enfermedad renal moderada o severa	14(35.0)	N/M	N/M
Mobilidad (EQ5-D):			
Ningún problema	32(27.6)	N/M	N/M
Algún problema	36(27.5)		
Encamado	25(45.5)		
Cuidado personal (EQ5-D):			
Ningún problema	36(25.4)	N/M	N/M
Algún problema	33(31.4)		
Incapaz	24(42.9)		
Actividades cotidianas (EQ5-D):			
Ningún problema	45(25.1)	N/M	N/M
Algún problema	29(35.8)		
Incapaz	19(44.2)		
Actividades cotidianas (EQ5-D) ²	N/A	1.07(0.99-1.16)	0.073
Dolor/Discomfort (EQ5-D):			
Ninguno	41(29.5)	N/M	N/M
Moderado	20(29.4)		
Grave	32(33.3)		
Fumador paquetes-año	22.8±32.2	N/M	N/M
PAS (mmHg)	144.4±26.0	N/M	N/M
PAD (mmHg)	77.2±16.2	N/M	N/M
ICC	2.3±0.2	N/M	N/M
RAPA (aerobico)	2.1±1.3	N/M	N/M
PREDIMED	10.0±1.7	N/M	N/M
Nivel de Salud (EQ5-D)	51.3±19.8	N/M	N/M

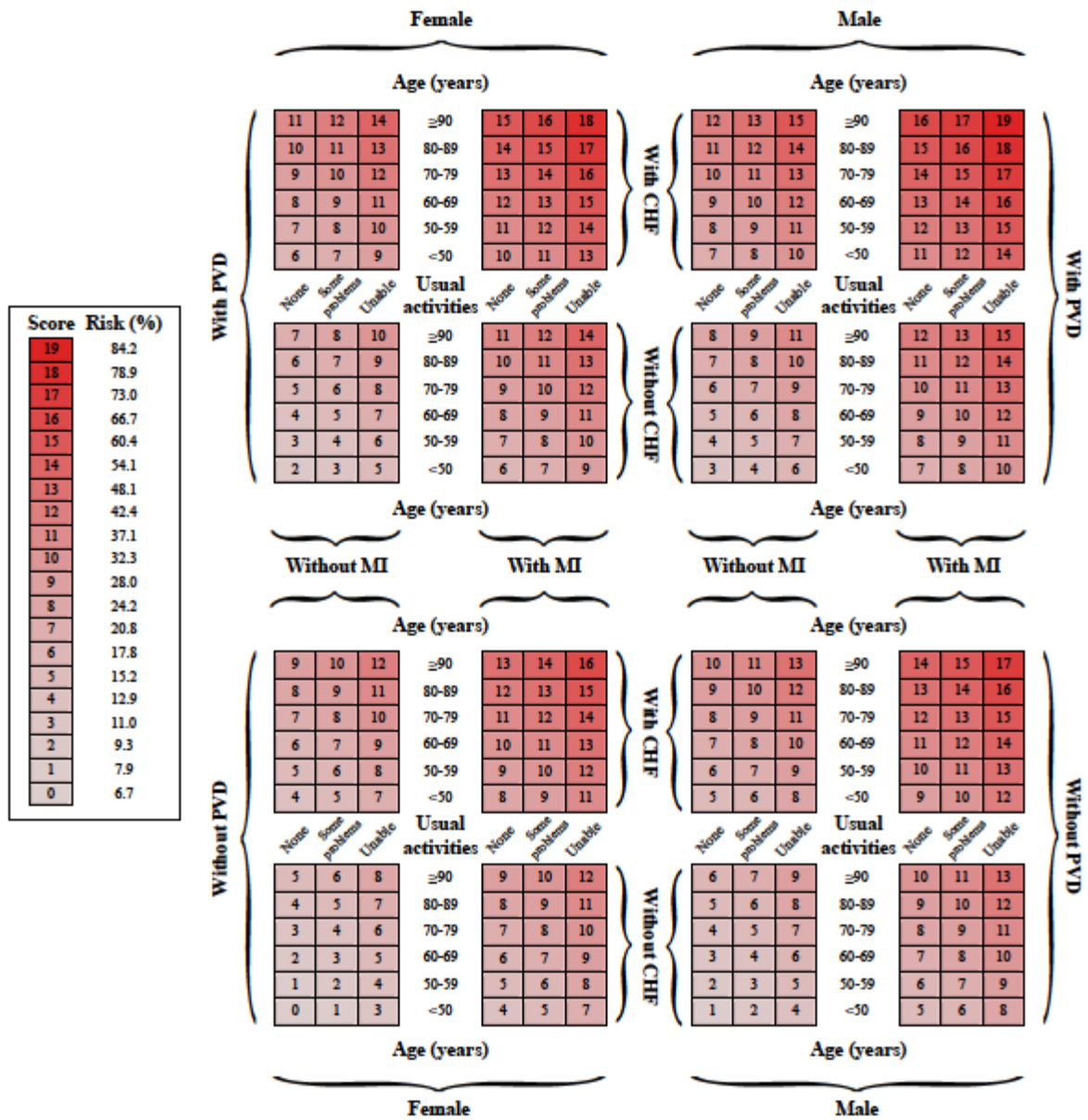
ECV: enfermedad cardiovascular; EQ5-D, EuroQol five-dimension questionnaire; HR: hazard ratio; IC: interval de confianza; n (%): frecuencia absoluta (frecuencia relativa); N/A: no aplicable; N/M: no incluida en el modelo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PREDIMED: PREvención con Dieta MEDiterránea; RAPA: Rapid Assessment of Physical Activity; x±s: media ± desviación estándar.

Las variables ordinales se manejaron cómo predictores cuantitativos, asociando números enteros consecutivos a las categorías, comenzando con 1 al más bajo.

Se estudió la forma funcional de los predictores cuantitativos y ordinales comparando polinomios / logaritmo con splines / factores categóricos (ver Material complementario electrónico): edad (logaritmo), nivel educativo (cúbico), movilidad (cuadrático), autocuidado (cuadrático), actividades habituales (cuadrático), dolor / malestar (cuadrático), tabaquismo-años (cuadrático), PAS (lineal), PAD (cúbico), Índice de Charlson (logaritmo), RAPA (cuadrático), PREDIMED (cuadrático) y EQ5-D (cúbico).

Bondad de ajuste del modelo: $\chi^2=46.2$, $p<0.001$, estadístico C = 0.71 (error estándar 0.03). Número de combinaciones probadas, seleccionando la que tiene el poder discriminatorio más alto (estadístico C): 2,391,495. Suposición de riesgos proporcionales (valor p): 0.813. Supervivencia basal según el promedio del predictor al año de seguimiento: 0.8805.

Figura 9: Sistema de puntos para predecir el riesgo cardiovascular en 1 año en pacientes hipertensos



CHF: insuficiencia cardiaca congestiva; MI: infarto de miocardio; PVD: enfermedad vascular periférica

Figura 10: Estadístico C del modelo de riesgo cardiovascular obtenido mediante bootstrapping.

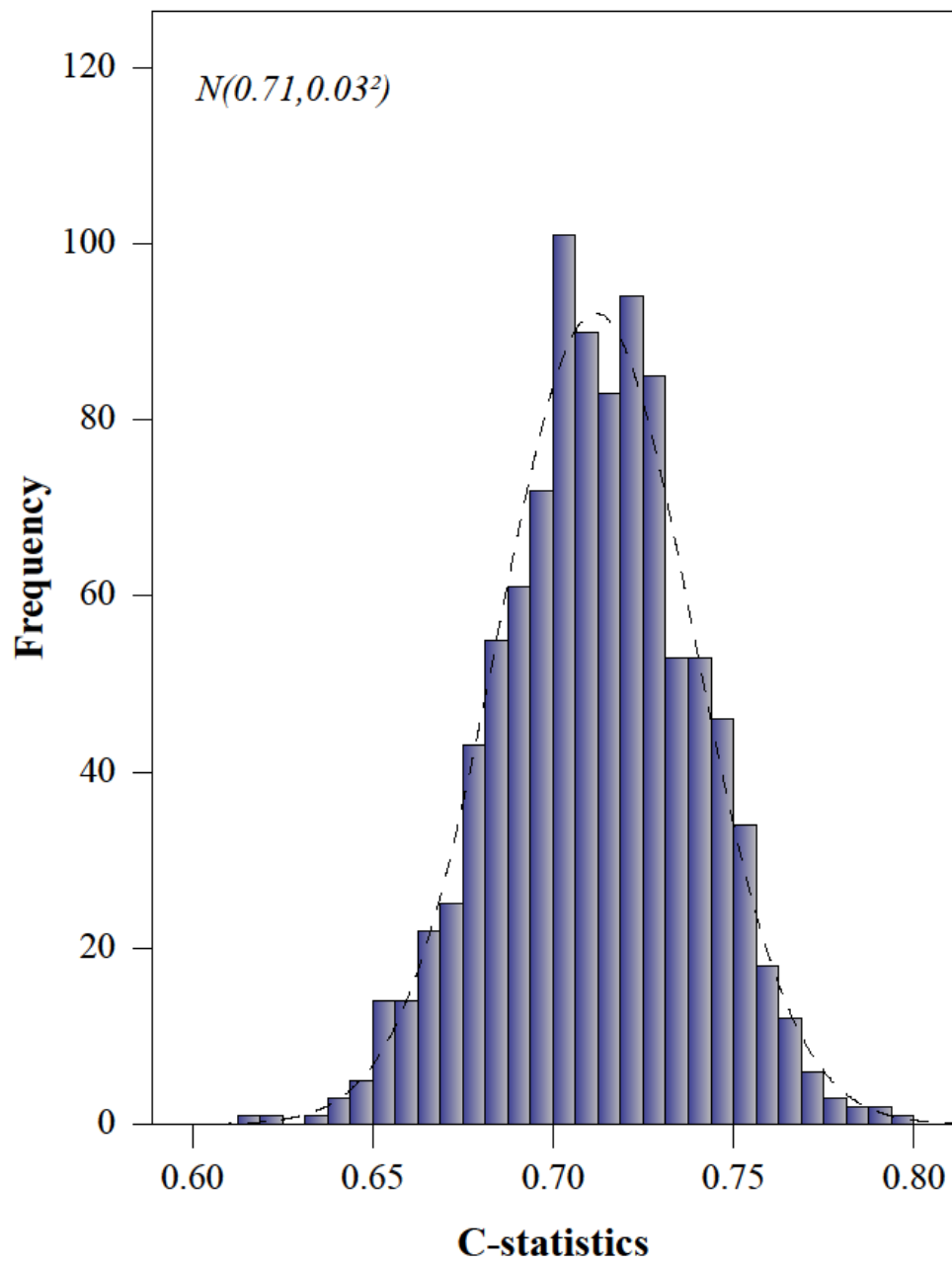
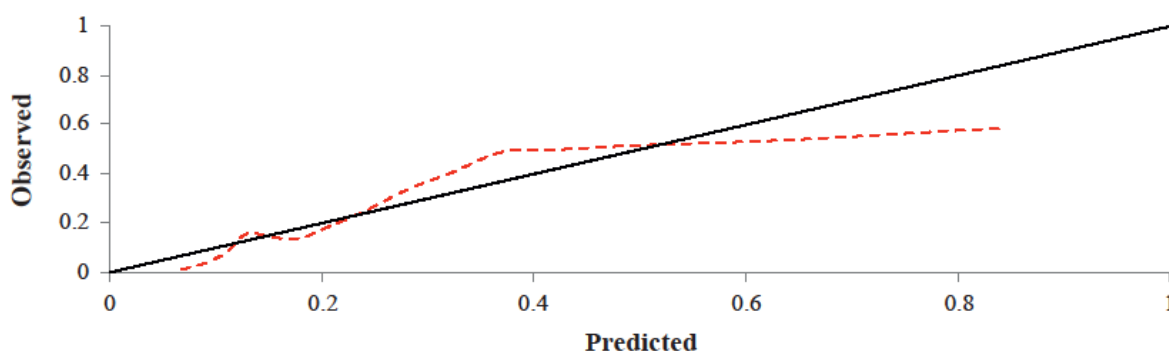


Figura 11: Curva suave (splines) del modelo de riesgo cardiovascular obtenido mediante bootstrapping.



Colores: rojo (curva suave) y negro (condición perfecta).

7.3. Discusión

Sumario

Este estudio ha desarrollado dos modelos de predicción muy sencillos de utilizar (sistema de puntos), que permiten determinar la probabilidad de fallecimiento y desarrollo de una nueva ECV al año en un paciente hipertenso ingresado por el servicio de urgencias. Además, los modelos se han desarrollado con los estándares internacionales de modelos de predicción,⁷⁴ y ha presentado muy buenos resultados en su validación.

Fortalezas y limitaciones

Consideramos que la principal fortaleza de nuestro trabajo es la idea clínica desarrollada, ya que en la actualidad faltan modelos de riesgo CV y de mortalidad centrados en pacientes hipertensos y especialmente tras un ingreso hospitalario (mayor riesgo añadido). Nosotros hemos desarrollado dos modelos de estas características siguiendo los consensos internacionales,⁷⁴ lo que nos permitiría estratificar el riesgo de este tipo de pacientes. En segundo lugar, se ha partido de una muestra aleatoria de pacientes, lo que aporta mayor generalización a los resultados obtenidos. Finalmente, destacamos la sencillez

en la aplicabilidad de nuestros sistemas de puntos, ya que con variables muy sencillas de obtener y en prácticamente pocos segundos (sistema de puntos o aplicaciones móviles), conoceremos la probabilidad de ECV y mortalidad en esta población, lo que ayudaría a que dichos sistemas sean implementados en la práctica clínica habitual.

Como limitaciones indicamos que de haber tenido un tamaño muestral más elevado (aunque teníamos una razón entre eventos y predictores ≥ 10), podríamos haber incluido un mayor número de predictores y en consecuencia los modelos podrían haber mejorado en su precisión. No obstante, nuestro estadístico C ha sido muy similar al de los modelos anteriores y éstos sí tenían un tamaño muestral mayor.⁷⁵⁻⁷⁸ Con referente al sesgo de selección, se ha minimizado partido de una muestra aleatoria de la población de estudio. El sesgo de información se ha abordado siendo muy cuidadosos en la recogida de datos y empleando cuestionarios ya validados en nuestro medio. En último lugar, el sesgo de confusión ha sido minimizado a través de más de dos millones de modelos multivariantes, lo que aumenta la precisión de nuestros resultados.

Comparación con la literatura existente

Los modelos construidos previamente por otros autores que son aplicables para calcular el riesgo cardiovascular o de mortalidad de pacientes hipertensos,⁷⁵⁻⁷⁸ presentan una serie de limitaciones importantes. Primeramente, la población de estudio está extraída de ensayos clínicos aleatorizados, la cual tiene una serie de criterios de inclusión muy estrictos y no se corresponde con pacientes que podemos encontrar en la práctica clínica habitual. En segundo lugar, en la mitad de los modelos los autores no explican cómo deberíamos de calcular el riesgo del paciente. En tercer lugar, el análisis de los predictores continuos no ha sido realizado de forma correcta, ya que ninguno de los autores indica la utilización de splines o loess para estudiar la forma funcional del predictor en relación al riesgo cardiovascular. En cuarto lugar, sólo un modelo utiliza imputaciones múltiples para “completar” los datos perdidos (técnica recomendada),⁷⁴ del resto no sabemos cómo analizan esta situación. En quinto lugar, la mitad de los autores ha utilizado el análisis

bivariante para decidir qué predictores incluye en el modelo, cuando esto tiene limitaciones importantes.⁷⁴ En último lugar, solamente un único estudio, ha validado el modelo por bootstrapping teniendo en cuenta la discriminación y la calibración, pero éste no desarrolló curvas suaves para la estimación de la probabilidad observada de evento.⁷⁹ Nosotros hemos sido realmente muy cuidadosos en la recogida de la información y en la construcción/validación de nuestros modelos, con el objetivo de que este proceso sea realizado de acuerdo a los consensos vigentes y ello le de mayor aplicabilidad clínica⁷⁴.

Implicaciones para la investigación y la práctica clínica

Como implicaciones a la investigación, animamos a otros autores a validar externamente los modelos predictivos propuestos, ya que antes de ser aplicados en un área geográfica determinada, debemos de corroborar que son válidos para nuestros pacientes. Por otro lado, sería interesante aplicar esta metodología para pacientes hipertensos en el ámbito de la atención primaria en salud, de forma que dispongamos de una herramienta tanto a nivel de urgencias hospitalarias como de atención primaria en salud, y con ello cubramos todo el espectro posible de pacientes con hipertensión arterial.

Como implicación a la práctica clínica, en nuestro ámbito podemos aplicar el modelo para estratificar el riesgo a todo paciente hipertenso ingresado por el servicio de urgencias, prestando mayor énfasis en aquéllos que muestren una probabilidad de ECV y/o mortalidad más elevada. De esta forma podríamos disminuir la incidencia de ECV en este tipo de población. También sería interesante, dado que el único factor modificable son las actividades de la vida cotidiana y el cuidado personal, tratar de que un paciente pueda desarrollar dichas actividades y asearse de forma independiente o disminuir problemas asociados a las mismas, ya que con ello se disminuiría el riesgo al año desde el ingreso. No obstante, este tipo de intervención debería valorarse a través de un ensayo clínico aleatorizado.

8. CONCLUSIÓN

Se han desarrollado y validado internamente sistemas de puntos para predecir qué paciente hipertenso tras ingreso hospitalario, sufrirá una enfermedad cardiovascular o fallecerá en un periodo de un año. Dichos sistemas son muy sencillos de utilizar. No obstante, hemos de ser cautos con su utilización, ya que se necesitan estudios de validación externa que corroboren los resultados obtenidos.

9. REFERENCIAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; **23**: 3–16.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3021–104.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al; 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens* 2018; **12**: 579.e1–579.e73.
4. Carretero OA, Oparil S; Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; **101**: 329–35.
5. Santamaria R, Gorostidi M. Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse. *NefroPlus* 2015;**7**:11–21.
6. Espino Montoro A, Stiefel Garcia-Junco P. Manual Hipertensión Arterial. Madrid, España: YOU&US; 2018.
7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; **310**: 959–68.
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC); Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; **389**: 37–55.
9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; **32**: 2285–95.

10. Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. [The problem of arterial hypertension in Spain]. *Rev Clin Esp* 2002; **202**:12–5.
11. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; **32**: 998–1002.
12. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; **20**: 2157–64.
13. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. [Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA)]. *Rev Esp Cardiol* 2011; **64**: 876–82.
14. Catalá Bauset M, Gírbés Borrás J, Bataller Vicent A, et al. Estudio Valencia (II): Prevalencia de obesidad, hipertensón arterial, dislipemia, tabaquismo y resistencia a la insulina. Plan de diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-2009. Valencia, España: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2010.
15. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; **289**: 2363–9.
16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; **365**: 217–23.
17. Bejarano JM, Cuixart CB. [Cardiovascular risk factors and Primary Care: evaluation and intervention]. *Aten Primaria* 2011; **43**: 668–77.
18. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; **317**: 165–182.
19. 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.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). *Blood Press* 2007; **16**: 135–232.
21. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al; Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; **3**: 235–250.
 22. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al; Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 1246–1254.
 23. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**: 2279–89.
 24. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al; MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; **60**: 1117–23.
 25. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; **100**: 354–60.
 26. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; **371**: 2219–21.
 27. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud (Tabaquismo). Instituto Nacional de Estadística; 2017.
 28. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: La ENPE Estudiar. *Rev Esp Cardiol (Ed. Inglés)* 2016; **69**: 579–587.

29. Luengo Fernández E, Ordóñez Rubio B, Bergua Martínez C, Laclaustra Gimeno M. Síndrome metabólico: retos y esperanzas (Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico). *Rev Esp Cardiol Supl* 2005; **5**: 21D–9D.
30. Alemany M. [The mediterranean diet: a group of healthy foods, a type of diet, or an advertising panacea?]. *Med Clin (Barc)* 2011; **136**: 594–9.
31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1279–90.
32. Instituto Nacional de Estadística. Alimentación Encuesta Nacional de Salud. Instituto Nacional de Estadística; 2018.
33. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; **69**: 572–8.
34. Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiology and clinical management of type 2 diabetes mellitus and associated comorbidities in Spain (e-Management study). *Med Clin (Barc)* 2016; **147** Suppl 1: 1–7.
35. Cordero A, Fácila L. Situación de la dislipemia en España Situación actual de la dislipemia en España: la visión del cardiólogo. *Rev Esp Cardiol Supl* 2015; **15**: 2–7.
36. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**: 987–1003.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; **33**: 1635–701.

38. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1209–27.
39. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al; A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018; **36**: 472–78.
40. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; **23**: 697–701.
41. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; **31**: 1731–68.
42. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; **26**: 1505–26.
43. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013; **31**: 215–6.
44. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; **26**: 1290–9.
45. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, 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.
46. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011; **24**: 123–34.

47. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; **55**: 1301–3.
48. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; **30**: 449–56.
49. Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017; **390**: 2256–65.
50. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**: 905–14.
51. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. ALTITUDE Investigators. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; **13**: 387–93.
52. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709–17.
53. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1309–21.
54. Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B* 1975; **1**: 115–38.
55. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; **338**: b1665.
56. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *Eur Heart J* 2013; **34**: 2159–219.
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2129–200.
 58. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med* 2015; **162**: 55–63.
 59. Amor AJ, Masana L, Soriguer F, et al; Di@bet.es study group. Estimating Cardiovascular Risk in Spain by the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015; **68**: 417–25.
 60. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. *BMJ* 2001; **323**: 75–81.
 61. Huynh QL, Reid CM, Chowdhury EK, et al; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. Prediction of cardiovascular and all-cause mortality at 10 years in the hypertensive aged population. *Am J Hypertens* 2015; **28**: 649–56.
 62. Nelson MR, Ramsay E, Ryan P, et al; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. A score for the prediction of cardiovascular events in the hypertensive aged. *Am J Hypertens* 2012; **25**: 190–4.
 63. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al; ASCOT-BPLA Investigators. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens* 2013; **27**: 492–6.

64. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001744.
65. Bonny A, Lacombe F, Yitemben M, et al; The 2007 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2008; **26**: 825; author reply 825–6.
66. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373–83.
67. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006; **3**: A118.
68. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)* 1999; **112** Suppl 1: 79–85.
69. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 1550–2.
70. Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ* 2015; **351**: h3868.
71. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004; **23**: 1631–60.
72. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol* 2016; **74**: 167–76.
73. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997; **277**: 925–6.
74. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001744.

75. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; **323**: 75–81.
76. Huynh QL, Reid CM, Chowdhury EK, et al; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. Prediction of cardiovascular and all-cause mortality at 10 years in the hypertensive aged population. *Am J Hypertens* 2015; **28**: 649–56.
77. Nelson MR, Ramsay E, Ryan P, et al; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. A score for the prediction of cardiovascular events in the hypertensive aged. *Am J Hypertens* 2012; **25**: 190–4.
78. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al; ASCOT-BPLA Investigators. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens* 2013; **27**: 492–6.
79. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol* 2016; **74**: 167–76.

10. ANEXOS

Manuscript Number: EJIM-D-18-00601R1

Title: A one-year risk score to predict all-cause mortality in hypertensive inpatients.

Article Type: Original Article

Keywords: Hypertension; Mortality; Death; Inpatients; Models, Statistical; Mobile applications.

Corresponding Author: Professor Antonio Palazón-Bru, PhD

Corresponding Author's Institution: Miguel Hernández University

First Author: Ana M Martínez-Díaz

Order of Authors: Ana M Martínez-Díaz; Antonio Palazón-Bru, PhD; David M Folgado-de la Rosa; Dolores Ramírez-Prado; Miguel Navarro-Juan; Natalia Pérez-Ramírez; Vicente F Gil-Guillén

Abstract: The aim of this study was to construct and internally validate a scoring system to estimate the probability of death in hypertensive inpatients, as existing predictive models do not meet all indications for clinical application. This cohort study comprised 302 hypertensive patients hospitalized between 2015 and 2017 in Spain. The main variable was time-to-death (all-cause mortality). Secondary variables (potential predictors of the model) were: age, gender, smoking, blood pressure, Charlson Comorbidity Index (CCI), physical activity, diet and quality of life. A Cox model was constructed and adapted to a points system to predict mortality one year from admission. The model was internally validated by bootstrapping, assessing both discrimination and calibration. The system was integrated into a mobile application for Android. During the study, 63 patients died (20.9%). The points system prognostic variables were: gender, CCI, personal care and daily activities. Internal validation showed good discrimination (mean C statistic of 0.76) and calibration (observed probabilities adjusted to predicted probabilities). In conclusion, a points system was developed to determine the one-year year mortality risk for hypertensive inpatients. This system is very simple to use and has been internally validated. However, it must be externally validated to be applied in other geographic areas.

TITLE PAGE

Title: A one-year risk score to predict all-cause mortality in hypertensive inpatients.

Short title: A risk score for hypertensive inpatients.

Authors: Ana María Martínez-Díaz^a, Antonio Palazón-Bru^b, David Manuel Folgado-de la Rosa^b, Dolores Ramírez-Prado^c, Miguel Navarro-Juan^a, Natalia Pérez-Ramírez^a, Vicente Francisco Gil-Guillén^b.

Institutions:

a. Emergency Department, General University Hospital of Elda, Elda, Alicante, Spain.

b. Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.

c. Department of Medicinal Products, Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, Madrid, Madrid, Spain.

Corresponding author: Prof. Dr. Antonio Palazón-Bru, Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Cta Valencia-Alicante S/N, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain. Phone: +34965919449. Fax: +36965919450. E-mail: antonio.pb23@gmail.com.

ABSTRACT

The aim of this study was to construct and internally validate a scoring system to estimate the probability of death in hypertensive inpatients. Existing predictive models do not meet all the indications for clinical application because they were constructed in patients enrolled in clinical trials and did not use the recommended statistical methodology. This cohort study comprised 302 hypertensive patients hospitalized between 2015 and 2017 in Spain. The main variable was time-to-death (all-cause mortality). Secondary variables (potential predictors of the model) were: age, gender, smoking, blood pressure, Charlson Comorbidity Index (CCI), physical activity, diet and quality of life. A Cox model was constructed and adapted to a points system to predict mortality one year from admission. The model was internally validated by bootstrapping, assessing both discrimination and calibration. The system was integrated into a mobile application for Android. During the study, 63 patients died (20.9%). The points system prognostic variables were: gender, CCI, personal care and daily activities. Internal validation showed good discrimination (mean C statistic of 0.76) and calibration (observed probabilities adjusted to predicted probabilities). In conclusion, a points system was developed to determine the one-year mortality risk for hypertensive inpatients. This system is very simple to use and has been internally validated. Clinically, we could monitor more closely those patients with a higher risk of mortality to improve their prognosis and quality of life. However, the system must be externally validated to be applied in other geographic areas.

KEYWORDS: Hypertension; Mortality; Death; Inpatients; Models, Statistical; Mobile applications.

INTRODUCTION¹

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and represents one of the main causes of hospital admission through emergency services, especially in the elderly [1,2]. The main risk factors for cardiovascular disease are hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and smoking [3-6]. A greater proportion of patients with these risk factors visit and are admitted to hospital emergency services, with hypertension being the most prevalent factor in their hospital admissions. [2,7]. Similarly, hypertensive patients admitted through hospital emergency services usually have a high comorbidity with other cardiovascular risk factors and a higher likelihood of death during their hospital stay [8]. Thus, it is important to take preventive measures to reduce hospital admissions and mortality.

One of the tools available in clinical practice to evaluate the occurrence of a given event is prediction models. These models can serve as a screening test for a disease or to determine the risk of its development over time (incidence). The prediction is made knowing the status of the risk factors of the disease, and through them we obtain an estimate of the probability of occurrence [9].

In the scientific literature, several papers detail the construction of predictive models of mortality applicable to hypertensive patients (Table 1) [10,11]. Of note, however, these predict cardiovascular or all-cause mortality at 5-10 years, and have

¹ Diastolic blood pressure (DBP)
Charlson Comorbidity Index (CCI)
Confidence interval (CI)
EuroQol five dimensions questionnaire (EQ5-D)
Events-per-variable (EPV)
Prevention with Mediterranean diet (PREDIMED)
Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA)
Systolic blood pressure (SBP)

been constructed based on populations involved in clinical trials, which are usually very restricted according to the protocols of the trial itself (exclusion criteria). In addition, the calculation of risk presents difficulties in two of these models, since the authors do not indicate how to calculate the probability of death. Finally, their statistical methodology has limitations regarding the guidelines to construct and internally validate a predictive model [12,13]. These guidelines indicate that a predictive model should be easy for the clinician to use, have an events-per-variable (EPV) greater than or equal to 10 (sample size to construct a predictive model), analyze the functional form for the continuous predictors (not use them linearly or by categorizations), impute the missing data (not analyze only complete cases), select the variables of the model considering the overall goodness of fit (not by each variable separately) and perform validation correctly (discrimination and calibration by bootstrapping) [12,13]. None of the models of mortality in a hypertensive population listed in Table 1 meets all these requirements.

Taking into account that hypertensive inpatients have a high risk of mortality [8] and that in the scientific literature we found no models to predict this risk that complied with all the guidelines for their clinical applicability [12,13], we conducted a cohort study with a one-year follow-up to assess this relevant issue. With the data from this cohort, we estimated a scoring system that was then integrated into a mobile application for Android. Using this application, in a matter of seconds, the clinician can estimate the probability of death in this type of patient, thus providing health professionals a tool with which to improve decision-making in a hypertensive inpatient population.

MATERIALS AND METHODS

Study population

The study population corresponded to all hypertensive patients residing in the healthcare area of the Elda Valley who were admitted through the emergency department of the General University Hospital of Elda. This healthcare area covers a total of 198,090 inhabitants and is located in the province of Alicante (southeast of Spain). The healthcare system is free and universal for the entire population. The General University Hospital of Elda (the only hospital in the healthcare area) is a public institution with 513 beds. At present, its emergency department attends approximately 57,000 patients per year, which is equivalent to about 160 general emergencies per day in adults, excluding the specialty of obstetrics and gynecology [14,15].

Study design and participants

This study comprised a cohort of hypertensive patients admitted through the emergency department of the General University Hospital of Elda during 2015. A patient was considered hypertensive when diagnosed as such by the primary care physician through the ICD-9-CM code (401.x). The sample was selected by means of a simple random sampling of days during the year 2015. Included in the study were all hypertensive patients who wished to participate and had been admitted by the hospital emergency department on the selected days. Each patient was followed from admission (baseline) until the end of the study (February 17, 2017).

Variables and measurements

The main study variable was time-to-death, considering mortality from any cause. To assess mortality, the following sources of information were analyzed at the end of the study: 1) clinical history of the patient: to determine if the patient had returned to the health center for any reason or was marked as deceased. In the event the patient had come to the health center for any reason, we would have the certainty that he had not died (censored data). In addition, if the patient appeared as deceased and there were questions regarding the data found, we telephoned the relatives to corroborate the date of death and its cause; and 2) Hospital discharge: all deaths of hospitalized patients are recorded (date and cause) in this database.

As secondary variables (potential factors in the predictive model), the following were measured at baseline: age (years), gender, smoking pack-years (twenty cigarettes smoked daily), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, in mmHg), Charlson Comorbidity Index (CCI) [16], Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) [17], Prevention with Mediterranean diet (PREDIMED) diet assessment tool [18] and EuroQol five dimensions questionnaire (EQ5-D) (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression, in addition to health status) [19]. An interview with the patient was conducted during the admission process to obtain the following series of variables: age, gender, smoking, physical activity, diet and quality of life. The clinical history was also analyzed to obtain the CCI. Finally, blood pressure was measured following the current consensus during evaluation in the emergency department. These variables were selected because most of them are cardiovascular risk factors that can increase the risk of death. The CCI is a mortality score and, consequently, a higher score is associated with a higher probability of death. Finally, a healthy lifestyle with a high quality of life could be associated with improved survival.

Sample size

During the study period there were 302 patients, 63 of whom died. Given that the objective of this work was to construct a prediction model, the sample size should be based on the EPV, which must be greater than or equal to 10. With 63 events, we had a sample size to estimate a predictive model with a maximum of 6 prognostic variables [20].

Statistical methods

Qualitative variables were described using absolute and relative frequencies, while quantitative variables were measured by means and standard deviations. As recommended [12], prior to the construction of the model, multiple imputation of missing data was performed to minimize selection bias by using only complete cases. Instead of performing categorizations or linearly studying the continuous predictors, their functional form was analyzed through the score test. This was done by comparing the powers of the predictor, retaining the degree that showed no statistically significant differences with the highest degree. For example, when we compared the linear predictor with the linear+quadratic predictor and there were no differences between them, we would take the linear one, because it is simpler. In addition, the ordinal qualitative variables were considered to be quantitative, using 0 as the lowest category, 1 the next and so on. The unadjusted hazard ratios were then estimated for each secondary variable, including the comorbidities of the CCI. These were not taken into account for the multivariate model (collinearity issues).

After analyzing the continuous predictors and taking into account that we could enter a maximum of 6 variables, we checked all the possible combinations of 1, 2, 3, 4,

5 and 6 predictors in a multivariate Cox regression model (a total of 43,795 combinations, counting powers of degree greater than or equal to two that showed significance in the score test), estimating the C statistic in all of them. The combination with the highest C-statistic value was selected to make mortality predictions, and on the model with these variables the hypothesis of proportional risks was corroborated through graphical and analytical tests. The methodology of the Framingham study was applied to this multivariate model to adapt the hazard ratios to a points system and thereby make it easier to use in order to be implemented in daily clinical practice [21]. This method, through a weighting of the coefficients of the model and categorizations of the risk factors, associates a score to each risk factor, which is added to that of all of them. The total score has an associated probability of mortality [21], which was set at a period of one year. Note that it is a shorter period than in the existing models (Table 1). However, we emphasize that our patients are hospitalized and therefore have a higher risk of mortality; thus, studying a shorter period of time is relevant.

To internally validate the prediction model, both discrimination and calibration should be corroborated [12]. Discrimination was assessed by the C statistic and calibration by a graph comparing the observed probabilities of the event with those expected by the model. To obtain the observed risk, linear splines were used, as recommended in the literature [22]. The entire validation process was performed by bootstrapping, as this is the recommended procedure to validate a predictive model [12].

All analyses were performed with a significance of 5% and for each relevant parameter its associated confidence interval (CI) was calculated. The statistical packages used were IBM SPSS Statistics 24 and R 2.13.2.

Ethical issues

This study was approved by the Ethics Committee of the Elda Health Department. Informed consent was requested from all patients, and they were informed of all the study characteristics. The study was conducted in accordance with the basic principles of the Declaration of Helsinki World Medical Association and met the standards described in the European Union guidelines on good clinical practice.

Mobile App

The points system was implemented in a mobile application for the Android operating system. With this app, the probability of mortality one year after admission through a hospital emergency department can be calculated, without the need for mathematical operations. This App is available free of charge on Google Play and its name is

Hypertension mortality.

RESULTS

During the development of the study, 63 of the 302 patients died (20.9%, 95% CI: 16.3-25.4%) during a mean follow-up time of 1.48 ± 0.60 years, equivalent to an incidence density of 14 deaths per 100 person-years (95% CI: 11-18). The descriptive characteristics of the sample analyzed are shown in Table 2. Here we highlight a mean age of 62.9 years, high tobacco consumption (mean of 21.2 pack-years), high comorbidity index (mean CCI of 3.2), high adherence to the Mediterranean diet (mean of 10 points) and low quality of life, since there was a high prevalence of problems. The mean overall quality of life score was 53.5 points. The causes of admission were the

following diseases or conditions: 74 (24.5%) infectious, 1 (0.3%) tumors, 5 (1.7%) hematologic, 13 (4.3%) endocrine and metabolic, 6 (2.0%) nervous system and organs of the senses, 117 (38.7%) circulatory, 30 (9.9%) respiratory, 48 (15.9%) digestive, 4 (1.3%) osteomuscular and 4 (1.3%) genitourinary.

Multiple imputation was performed for the following number of missing data in the study variables: two for age, eight for pack-years, four for blood pressure (SBP and BPD), one for CCI and one for mobility in the EQ-5D. After this imputation, the functional form for the continuous predictors was analyzed, presenting the following p-values when comparing the continuous predictor with the linear+quadratic predictor: age ($p < 0.001$), pack-years ($p = 0.128$), SBP ($p = 0.610$), DBP ($p = 0.743$), CCI ($p = 0.636$), RAPA aerobic ($p = 0.025$), RAPA strength & flexibility (without quadratic convergence), PREDIMED ($p = 0.831$), mobility ($p < 0.001$), personal care ($p = 0.009$), daily activity ($p = 0.272$), pain ($p = 0.379$) and EQ-5D score ($p = 0.799$). We then compared linear+quadratic with linear+quadratic+cubic, obtaining: age ($p = 0.005$), RAPA aerobic ($p = 0.610$), mobility and personal care (without cubic convergence). Finally, when comparing the addition of the fourth power to the age, there was no convergence, so we were left with the cubic power. However, after estimating the multivariate models, the cubic term had to be excluded for reasons of convergence, analyzing only the linear and quadratic term. Consequently, the variables on which the quadratic term was analyzed were: age, RAPA aerobic, mobility and personal care. The individual risks for each secondary variable (including the CCI comorbidities) are shown in Table 2. Of note were statistically significant results for a worse quality of life and some comorbidities (peripheral vascular disease, moderate/severe renal disease, moderate/severe liver

disease and metastatic solid tumor). These risks are shown at a descriptive level because for the multivariate model the results had to be adjusted for confounders.

After the previous treatment of the data, 43,795 Cox regression models were estimated. The model selected contained the variables: gender, CCI, PREDIMED, personal care (linear and quadratic) and daily activities. Table 2 shows the hazard ratios associated with these predictors, which obtained a C statistic of 0.77 (standard error 0.037) for the Cox model without violating the hypothesis of proportional risks ($p=0.098$), with baseline survival at one year of 0.863323 on the mean of the predictors. The adaptation of the multivariate model to a points system is shown in Figure 1, where the risk of death may be calculated immediately. Regarding the internal validation by bootstrapping, the distribution of the C statistic (Figure 2) had a mean value of 0.76 and the smooth curve for the probability distribution was adjusted satisfactorily to the perfect condition (observed=expected) (Figure 3).

DISCUSSION

Summary

This study developed a very simple to use prediction model (points system and mobile application) to determine the probability of death at one year in a hypertensive patient admitted through the emergency department. In addition, the model was developed following the international standards for prediction models [12] and presented very good results in its validation.

Strengths and limitations of the study

The main strength of our study is the development and internal validation of a prediction model to estimate the probability of death in hypertensive inpatients. To our knowledge no such predictive model has been available until now. In addition, we addressed this clinical question through a prospective cohort study with primary data and using the statistical methodology recommended by the leading international experts in the development of predictive models in health sciences. [12]. Another strength lies in having used a randomized sample when most studies use a convenience sample. Furthermore, the applicability of the model for the clinician is very simple, as both the points system and the mobile application can be used. As limitations, we note that it would have been interesting to have had a larger set of patients, which would have allowed introducing more variables in the model or introducing splines for the quantitative variables, and thereby improving the discrimination of the model. Additionally, we could have externally validated our model in another data set using the records of other hospitals in our area (pending for future studies). Finally, we could have collected more secondary variables in order to improve the prognostic value of our model, although it was nevertheless very satisfactory (discrimination and calibration).

Comparison with the existing literature

When comparing the clinical issues of our model with existing models (Table 1), several points should be addressed. First, we observed that the patients from the other studies come from clinical trials. This produces an important selection bias, since a trial generally has very specific inclusion and exclusion criteria, and a high percentage of the participants receive a specific type of treatment and hence they do not correspond to a true clinical practice population. [12]. Our sample, instead, was randomly selected from a clinical practice population, which ensures the applicability of the results. Second, in

two of the three models the probability of death cannot be obtained, and in the rest this probability must be calculated using a mathematical formula. In our case, by simply looking at the box corresponding to the characteristics of our patient (Figure 1), the score is obtained and the risk is given automatically in the legend. This process is even faster when using the mobile application. On the other hand, the prediction period of the other models is much longer (Table 1). This, however, is a consequence of the fact that our patients already have a high baseline risk of mortality, since they have been admitted to the hospital. Proof of this is the high proportion of deaths during the follow-up period. Finally, the source of the data used in the other models is more than 20 years old, while ours is much more recent.

If we now analyze the statistical issues, we see that the other studies use techniques that do not adhere to the international recommendations [12]. First, two of the models did not study the functional form for continuous predictors, but rather they performed categorizations and linear analyses without justification. Furthermore, none of the studies comments on what occurred with patients that had missing data. Another study used bivariate analysis to determine the variables of the final model, when this is not at all recommended [12]. Finally, no study correctly performed the internal validation: one did not analyze it and the other two did not apply smooth curves [22]. In contrast, we applied all the points of the recommendations, with the aim of achieving a mathematically correct model that can be applied in the clinical setting to reduce the incidence of mortality in this type of patient.

Implications to research and clinical practice

We opened two possible lines for future research. The first is to design studies to externally validate the predictive model constructed. If discrimination and calibration results are good, it can then be applied in other geographic areas. Second, we propose the development of new predictive models following our methodology in hypertensive patients in the primary care setting, increasing the follow-up time and considering variables that are easy to obtain. Another option would be to recalibrate the model constructed in this paper.

Clinicians now have a new tool to obtain the probability of mortality of the hypertensive patient after hospital admission. For its application, we would need to know the most serious diseases of the patient (CCI), the gender of the patient and the problems encountered in daily life (personal care and daily activities). In other words, using information that is easy to obtain, the mortality risk can be calculated in a few seconds. This would provide a great clinical benefit, enabling the clinician to determine which patients have a high risk of mortality and, consequently, require closer and more comprehensive management. In addition, it would be interesting to assess through a clinical trial whether having a caregiver decreases this risk, as problems associated with poor quality of life would be reduced.

CONCLUSIONS

We constructed and internally validated a points system to predict mortality in hypertensive inpatients at one year. The system incorporates variables that are easy to obtain in clinical practice and can be used to stratify the risk of patient mortality, to subsequently perform a closer follow-up or design individualized interventions in those

with a high risk of death. Our work is an important step toward developing and promoting more simple and practical predictive models for very common diseases with a high morbidity. More studies will need to be conducted on larger and more heterogeneous samples of patients to enable the universal applicability of our scoring system.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for their help in the English version of this manuscript.

FUNDING SOURCES

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- [1] World Health Organization. The top 10 causes of death. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [updated January 2017; accessed October 2017].
- [2] Fan L, Shah MN, Veazie PJ, Friedman B. Factors associated with emergency department use among the rural elderly. *J Rural Health* 2011; **27**: 39–49.
- [3] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**: 743–53.
- [4] D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW *et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; **139**(2 Pt 1): 272–81.
- [5] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation* 2009; **119**: 3078–84.
- [6] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837–47.
- [7] Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Nieto Pol E, Torre Carballada JA. Prevalencia de hipertensión arterial en población mayor de 65 años ingresada en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna* 2006; **23**: 577–81.

- [8] Núñez Fernández MJ, Paz Esquete J, Castro Paredes B, García García JC, Fraile Amador FJ, López Soto A. Estudio de la población hipertensa muy anciana ingresada en un hospital comarcal. *An Med Interna* 2006; **23**: 166–72.
- [9] Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Cortés-Castell E, López-Cascales MT, Gil-Guillén VF. Sample size calculation to externally validate scoring systems based on logistic regression models. *PLoS One* 2017; **12**: e0176726.
- [10] Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. *BMJ* 2001; **323**: 75–81.
- [11] Huynh QL, Reid CM, Chowdhury EK, Huq MM, Billah B, Wing LM *et al*; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. Prediction of cardiovascular and all-cause mortality at 10 years in the hypertensive aged population. *Am J Hypertens* 2015; **28**: 649–56.
- [12] Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG *et al*. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001744.
- [13] Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med* 2011; **9**: 103.

- [14] Carbonell Torregrosa MA, Urtubia Palacios A, Palazón Bru A, Carrasco Tortosa V, Gil Guillén V. Impact of using the ASIGNA computer program in a hospital emergency department. *Emergencias* 2014; **26**: 188–94.
- [15] Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract* 2015; **69**: 474–84.
- [16] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373–83.
- [17] Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006; **3**: A118.
- [18] Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D *et al*; PREDIMED Study Investigators. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One* 2012; **7**: e43134.
- [19] EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; **16**: 199–208.
- [20] Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, Guttman O, Elliott P, King M, Omar RZ. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ* 2015; **351**: h3868.

[21] Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004; **23**: 1631–60.

[22] Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol* 2016; **74**: 167–76.

Table 1: Published predictive models for mortality in hypertensive patients.

Reference	Patients	Outcome	Time (years)	Variables	Applicability of the model	EPV \geq 10	Continuous predictors	Missing data	Selection of predictors	Validation
Pocock et al., 2001 [10]	With hypertension included in clinical trials	Cardiovascular mortality	5	Gender, age, smoking, SBP, TC, height, creatinine, myocardial infarction, stroke, LVH, diabetes and antihypertensive drugs	Scoring system and mathematical formula	Yes	Polynomials	Not indicated	Based on the bivariate analysis	Not performed
Huynh et al., 2015 [11]	With hypertension included in clinical trials	Cardiovascular mortality	10	Gender, age, socioeconomic status, alcohol consumption, smoking, diabetes, waist-hip ratio and physical activity	Not indicated	Yes	Linear analysis and categorizations	Not indicated	Stepwise method based on AIC, BIC, C-statistics using bootstrapping	C-statistic, calibration plot and bootstrapping
Huynh et al., 2015 [11]	With hypertension included in clinical trials	All-cause mortality	10	Gender, age, socioeconomic status, alcohol consumption, smoking, body mass index, cholesterol medication and glucose	Not indicated	Yes	Linear analysis and categorizations	Not indicated	Stepwise method based on AIC, BIC, C-statistics using bootstrapping	C-statistic, calibration plot and bootstrapping

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; EPV, events-per-variable; LVH, left ventricular hypertrophy; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol.

Table 2: Descriptive characteristics, unadjusted and adjusted hazard ratios for predicting mortality in hypertensive inpatients.

Variable	Total n=302 n(%)/x±s	Unadjusted HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Mortality	63(20.9)	N/A	N/A	N/A	N/A
Age (years)	62.9±10.9	1.00(1.00-1.00)	0.638	N/M	N/M
Age ² (years ²)	N/A	N/A	N/A	N/M	N/M
Male gender	154(51.0)	1.05(0.64-1.73)	0.838	1.27(0.76-2.12)	0.357
Smoking pack-years	21.2±32.8	1.00(0.99-1.01)	0.910	N/M	N/M
SBP (mmHg)	141.8±26.4	0.99(0.98-1.00)	0.137	N/M	N/M
DBP (mmHg)	77.4±16.9	0.99(0.97-1.00)	0.099	N/M	N/M
CCI	3.2±2.4	1.19(1.10-1.30)	<0.001	1.17(1.07-1.28)	<0.001
RAPA (aerobic)	2.4±1.4	0.83(0.67-1.02)	0.071	N/M	N/M
RAPA (aerobic) ²	N/A	N/A	N/A	N/M	N/M
RAPA (strength & flexibility)	0.0±0.2	N/A	N/A	N/M	N/M
PREDIMED	10.0±1.8	0.90(0.79-1.03)	0.139	1.00 (0.86-1.16)	0.967
Mobility (EQ5-D):					
No problems	115(38.1)	2.50(1.75-3.58)	<0.001	N/M	N/M
Some problems	131(43.4)				
Confined to bed	55(18.2)				
Mobility (EQ5-D) ²	N/A	N/A	N/A	N/M	N/M
Self-care (EQ5-D):					
No problems	141(46.7)	2.39(1.72-3.31)	<0.001	0.38(0.11-1.29)	0.120
Some problems	105(34.8)				
Unable	56(18.5)				
Self-care (EQ5-D) ²	N/A	N/A	N/A	2.10(1.18-3.76)	0.012
Usual activities (EQ5-D):					
No problems	179(59.3)	2.44(1.79-3.31)	<0.001	1.43(0.85-2.43)	0.183
Some problems	80(26.5)				
Unable	43(14.2)				
Pain/Discomfort (EQ5-D):					
None	138(45.7)	1.08(0.81-1.43)	0.610	N/M	N/M
Moderate	68(22.5)				
Extreme	96(31.8)				
Anxiety/Depression (EQ5-D):					
None	261(86.4)	0.62(0.35-1.09)	0.098	N/M	N/M
Moderate	10(3.3)				
Extreme	30(9.9)				
Health state (EQ5-D)	53.5±20.1	0.98(0.97-0.99)	0.004	N/M	N/M
Myocardial infarction	87(28.8)	1.60(0.96-2.66)	0.070	N/A	N/A
Congestive heart failure	114(37.7)	1.14(0.69-1.88)	0.609	N/A	N/A
Peripheral vascular disease	71(23.5)	2.06(1.23-3.44)	0.006	N/A	N/A
Cerebrovascular disease	79(26.2)	1.06(0.71-1.59)	0.780	N/A	N/A
Dementia	22(7.3)	1.71(0.78-3.75)	0.182	N/A	N/A
Chronic pulmonary disease	83(27.5)	1.20(0.71-2.05)	0.491	N/A	N/A
Connective tissue disease	3(1.0)	N/A	N/A	N/A	N/A
Ulcer	31(10.3)	1.17(0.53-2.56)	0.701	N/A	N/A
Mild liver disease	10(3.3)	1.01(0.25-4.11)	0.994	N/A	N/A
Diabetes	78(25.8)	0.98(0.55-1.73)	0.939	N/A	N/A

Hemiplegia	10(3.3)	0.42(0.06-3.05)	0.394	N/A	N/A
Moderate/Severe renal disease	40(13.2)	2.22(1.23-4.02)	0.008	N/A	N/A
Diabetes with end organ damage	39(12.9)	1.46(0.76-2.81)	0.251	N/A	N/A
Any tumor	68(22.5)	1.56(0.91-2.68)	0.103	N/A	N/A
Leukemia	2(0.7)	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma	0(0)	N/A	N/A	N/A	N/A
Moderate/Severe liver disease	12(4.0)	2.57(1.03-6.42)	0.043	N/A	N/A
Metastatic solid tumor	5(1.7)	3.96(1.24-12.7)	0.020	N/A	N/A
Acquired immune deficiency syndrome	0(0)	N/A	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; EQ5-D, EuroQol five dimensions questionnaire; HR, hazard ratio; n(%), absolute frequency (relative frequency); N/A, not applicable; N/M, not in the multivariate model; PREDIMED, PREvención con DIeta MEDiterránea (adherence to Mediterranean diet); RAPA, Rapid Assessment of Physical Activity; SBP, systolic blood pressure; $\bar{x} \pm s$, mean \pm standard deviation.

The EQ5-D variables were analyzed as quantitative variables, defined in the following form: *lowest category* \rightarrow 0, *medium category* \rightarrow 1 and *highest category* \rightarrow 2)

The variables with a squared power had statistical significance compared to those with a linear association (p-value for the score test < 0.05).

Goodness-of-fit of the model: $\chi^2=65.7$, $p < 0.001$, C-statistic=0.77 (standard error 0.037).
Number of tested combinations: 43,795.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Scoring system to predict one-year risk of all-cause mortality in hypertensive inpatients.

CCI, Charlson Comorbidity Index. *Self-care* and *usual activities* are questions of the EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D).

Figure 2: C-statistic distribution for the validation of our scoring system using bootstrap methodology.

Figure 3: Smooth calibration plots for the validation of our scoring system using bootstrap methodology.

The black line is the perfect condition and the red line shows the result of our calibration.

Gender

Female

Male

Unable

6	7	8
5	6	7
4	5	6
3	4	5
2	3	4

≥ 10

8-9

5-7

2-4

0-1

7	8	9
6	7	8
5	6	7
4	5	6
3	4	5

Self-care

CCI

<i>Score</i>	<i>Risk (%)</i>
9	98.07
8	91.50
7	78.54
6	61.74
5	45.11
4	31.23
3	20.85
2	13.58
1	8.71
0	5.53

None or some problems

4	5	6
3	4	5
2	3	4
1	2	3
0	1	2

≥ 10

8-9

5-7

2-4

0-1

5	6	7
4	5	6
3	4	5
2	3	4
1	2	3

No problems

Some problems

Unable

No problems

Some problems

Unable

Usual activities

Figure 2

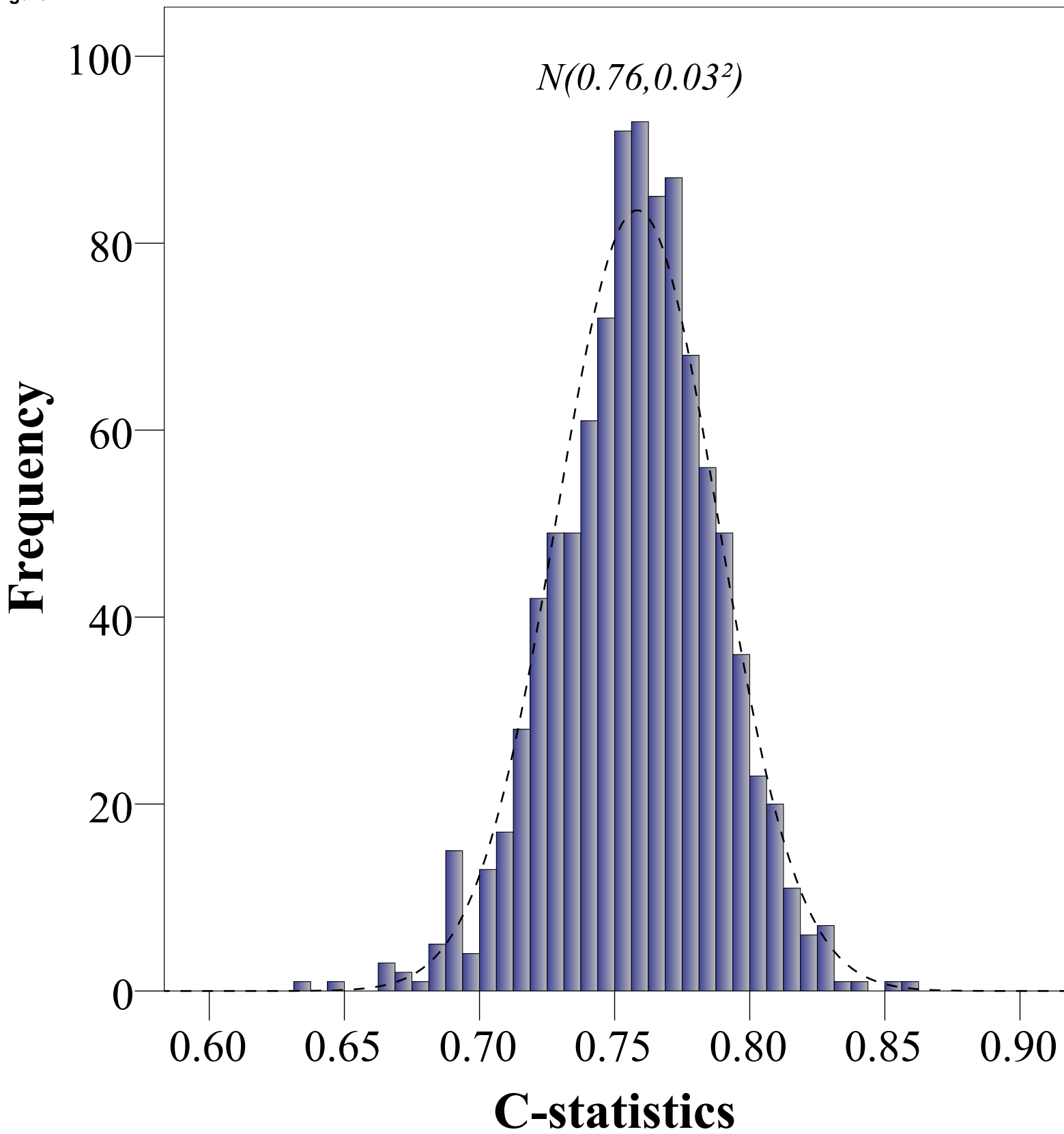
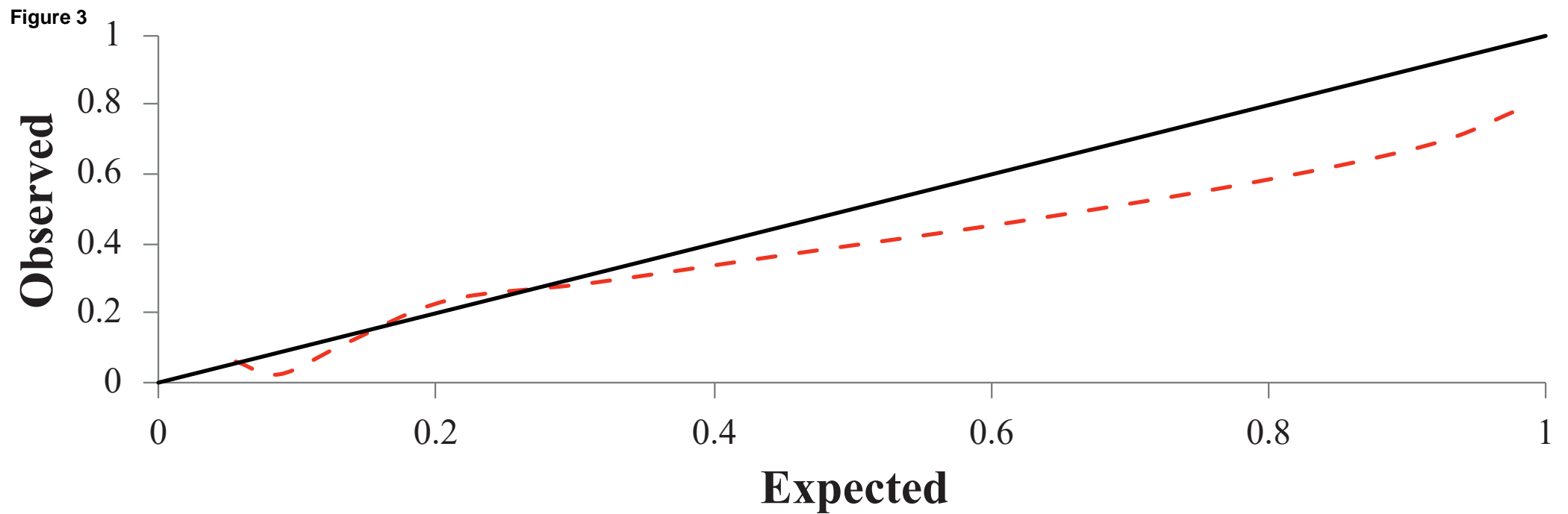


Figure 3



European Journal of Cardiovascular Nursing

A cardiovascular risk score for hypertensive patients previously admitted to hospital.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	CNU-D-18-00089R1
Full Title:	A cardiovascular risk score for hypertensive patients previously admitted to hospital.
Article Type:	Original Paper
Keywords:	Models, Cardiovascular; Hypertension; Mobile Applications.
Corresponding Author:	Antonio Palazón-Bru, PhD Miguel Hernández University San Juan de Alicante, Alicante SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Miguel Hernández University
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ana María Martínez-Díaz
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ana María Martínez-Díaz
	Antonio Palazón-Bru, PhD
	David Manuel Folgado-de la Rosa
	Dolores Ramírez-Prado
	Patricia Llópez-Espinós
	Concepción Beneyto-Ripoll
	Vicente Francisco Gil-Guillén
Order of Authors Secondary Information:	
Additional Information:	
Question	Response
Would you be interested in participating in future sessions of the EJCN Journal Club? See our webpage for more information on the EJCN Journal Club .	No
As a way of encouraging ongoing discussion within the field, EJCN authors are offered the option of providing their personal and/ or professional Twitter handle(s) to be published alongside their name and email address within their article. Providing Twitter handle(s) for publication is entirely optional; if you are not comfortable with EJCN, CCNAP, the ESC and SAGE Publishing promoting your article along with your personal or institutional Twitter handle(s) then please do not supply them.	

<p>If you would like Twitter handle(s) to be published as part of your contact information within your manuscript please include this in your title page and enter here:</p> <p>Click here for an example of how the Twitter handle will appear in an article</p>	
<p>Abstract:</p>	<p>Background: Cardiovascular risk scales in hypertensive populations have limitations for clinical practice.</p> <p>Aims: To develop and internally validate a predictive model to estimate one-year cardiovascular risk for hypertensive patients admitted to hospital.</p> <p>Methods: Cohort study of 303 hypertensive patients admitted through the emergency department in a Spanish region in 2015-2017. The main variable was the onset of cardiovascular disease during follow-up. The secondary variables were: gender, age, educational level, family history of cardiovascular disease, Charlson score and its individual conditions, living alone, quality of life, smoking, blood pressure, physical activity and adherence to the Mediterranean diet. We constructed a Cox regression model to predict cardiovascular disease one year after admission. This was then adapted to a points system, externally validated by bootstrapping (discrimination and calibration) and implemented in a mobile application for Android.</p> <p>Results: A total of 93 patients developed cardiovascular disease (30.7%) over a mean period of 1.68 years. The predictors in the points system were: gender, age, myocardial infarction, heart failure, peripheral arterial disease and daily activity (quality of life). The internal validation by bootstrapping was satisfactory.</p> <p>Conclusion: We developed a novel points system to predict short-term cardiovascular disease in hypertensive patients after hospital admission. External validation studies are needed to corroborate the results obtained.</p>

TITLE PAGE:

Title: A cardiovascular risk score for hypertensive patients previously admitted to hospital.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular risk scales in hypertensive populations have limitations for clinical practice.

Aims: To develop and internally validate a predictive model to estimate one-year cardiovascular risk for hypertensive patients admitted to hospital.

Methods: Cohort study of 303 hypertensive patients admitted through the emergency department in a Spanish region in 2015-2017. The main variable was the onset of cardiovascular disease during follow-up. The secondary variables were: gender, age, educational level, family history of cardiovascular disease, Charlson score and its individual conditions, living alone, quality of life, smoking, blood pressure, physical activity and adherence to the Mediterranean diet. A Cox regression model was constructed to predict cardiovascular disease one year after admission. This was then adapted to a points system, externally validated by bootstrapping (discrimination and calibration) and implemented in a mobile application for Android.

Results: A total of 93 patients developed cardiovascular disease (30.7%) over a mean period of 1.68 years. The predictors in the points system were: gender, age, myocardial infarction, heart failure, peripheral arterial disease and daily activity (quality of life). The internal validation by bootstrapping was satisfactory.

Conclusion: A novel points system was developed to predict short-term cardiovascular disease in hypertensive patients after hospital admission. External validation studies are needed to corroborate the results obtained.

KEYWORDS: Models, Cardiovascular; Hypertension; Mobile Applications.

INTRODUCTION

Cardiovascular risk scales are currently available to estimate the likelihood that a patient will develop cardiovascular disease in a given period of time. These scales generally consist of points systems that immediately determine the risk for the patient through their risk factors and without the need for electronic devices. The mechanism of these scales is based on the fact that these factors are associated with a score according to the characteristics of the patient. After obtaining a score for each of the risk factors, the separate scores are added and the total is associated with a certain risk for developing the disease. The most common factors included in these risk scales are age, gender, smoking, blood pressure, diabetes mellitus and cholesterol levels.¹

The cardiovascular risk scales used in clinical practice have been developed based on general population data.¹ Therefore, if they are used in patients with a higher risk they may not provide accurate estimates about the probability of developing an event.² Although models have been developed for the hypertensive population (Table 1),³⁻⁶ the samples of hypertensive patients in these studies do not correspond to the actual population that may be found in medical consultations, since the samples are from clinical trials with very strict inclusion and exclusion criteria (e.g. people with mild-to-moderate hypertension, participants who had a prior cardiovascular event, using angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretic-based therapy), which prevents generalizing the results of the model. In addition, the models do not comply with international standards for their development.⁷ In other words, there is a lack of predictive models of cardiovascular disease (CVD) that have been developed in hypertensive patients under routine clinical practice conditions. Accordingly, a one-year follow-up study was carried out with these characteristics on a cohort of hypertensive patients admitted through an emergency department (higher established risk),⁸ with the aim of providing a tool to help improve the clinical care of these patients. In

addition, to facilitate its integration into clinical practice, this model has been adapted to a points system such as those currently used,¹ and implemented in a mobile application for the Android operating system.

METHODS

Study population

The study population comprised all hypertensive patients admitted through the Emergency Department of a regional university hospital in Spain. This hospital is part of the public health system, which is free and universal for the population it covers (this is common in Spain), which for this hospital is close to 200,000 inhabitants.

Study design and participants

This cohort study comprised a sample of hypertensive patients admitted to the Emergency Department in 2015, considering all causes of admission (not only uncontrolled hypertension). The follow-up began when the patient was admitted and ended at the time of first event [death, new CVD, last clinical contact or end of the study (October 2017)]: time-to-event data.

A patient was considered hypertensive when diagnosed with the ICD-9-CM code (401.x) by the primary care physician (this coding system was developed by the World Health Organization to assign codes to diagnoses and procedures). To select the sample, one random day per week was chosen (weeks between January 5 and September 21, 2015), and all hypertensive patients admitted on the same day were invited to participate (all were under hypertensive treatment). This design involves two-stage random sampling, the first stage being the division of weeks (stratified sampling) and, as a second stage within each stratum,

the selection of all patients on a given day (cluster sampling). This day was not always the same in all weeks and could have been from Monday to Sunday. Patients who agreed to participate were included in the study (only one patient declined to participate). In order to follow the patients, at specific intervals the hospital admissions databases and the medical history, which reflect the hospital admissions of each patient and all the clinical care received, both by the Emergency Department and by primary and specialized care, were analyzed. In the event a patient had died, this was also reflected in the medical history. However, in case of doubt, the family members of the patient were contacted by telephone. Finally, coronary, cerebrovascular and peripheral vascular diseases were considered in the follow-up.

Variables and measurements

The main study outcome was the onset of a new CVD (coronary, cerebrovascular or peripheral vascular) during follow-up, calculating incidence densities, so that each patient contributed the event-free follow-up time (time-to-CVD).

Secondary variables (potential predictors for the predictive model) were: gender, age (years), living alone, educational level (none, primary, secondary, vocational training and university), family history of CVD, myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, diabetes, diabetes with end organ damage, moderate or severe renal disease, EuroQol five-dimension questionnaire (EQ5-D), smoking pack-years (number of cigarettes per day \times years smoking \div 20), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) in mmHg, Charlson score, Rapid Assessment of Physical Activity (aerobic component, RAPA) and PREvención con DIeta MEDiterránea (prevention with Mediterranean diet, PREDIMED).

The EQ5-D is a quality of life questionnaire that measures the difficulty in undertaking certain aspects of daily living (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and depression), together with a scale from 0 to 100 to indicate the general status of the respondent, 100 being the highest quality of life possible. Each of the aspects analyzed is categorized according to the problems presented in its performance: no difficulty, some difficulty or incapable of carrying out this task.⁹ For our study, depression was excluded as it is not a reliable diagnostic tool. The Charlson score is a mortality scale based on 19 comorbidities providing a score between 0 and 37 and a severity gradient (0 minimum risk and 37 maximum risk) based on the comorbid conditions the patient presents.¹⁰ With regard to aerobic RAPA, this is a simple physical activity questionnaire based on seven questions, each scoring either positive or negative. The number of positive responses is the total score, and the higher the score, the greater the level of physical activity.¹¹ This same model is used in the PREDIMED questionnaire to measure adherence to the Mediterranean diet, but with 14 questions.¹² All these questionnaires have been validated for use in clinical practice in our setting.¹³⁻¹⁶

All the variables were collected through a personal interview with the patient (or relatives when the patient was not capable), corroborating/completing all the data with the medical history. The choice of these variables lies in their relationship with cardiovascular disease, since practically all of them are cardiovascular risk factors. Among those that are not, a poorer quality of life, a greater number of comorbidities (Charlson score), poorer knowledge of cardiovascular disease (low educational level) and not receiving family/social support (living alone), are possibly associated with increased incidence of cardiovascular disease. In other words, it made sense to consider our secondary variables as potential predictors in our risk model.

Sample size calculation

The sample size for developing a predictive model should be based on the events-per-variable ratio (EPV), which should be greater than or equal to 10.⁷ However, in order to reduce the possible overfitting this threshold was set at 15, as has been done in similar studies.¹⁷ The current study included 303 patients (93 with CVD), therefore enabling estimation of a predictive model with six predictors.

Statistical methods

Quantitative variables were described through means and standard deviations, while qualitative variables were described through absolute and relative frequencies. Next, as recommended for the development of a predictive model,⁷ multiple imputations were performed to estimate the missing data. After this process, continuous and ordinal predictors were studied in order to determine the functional form of the predictor with cardiovascular risk. This process was performed graphically determining various functions of the predictor using a univariate Cox model (time-to-CVD): cubic splines, polynomials (grade 1, 2 and 3) and natural logarithm. Clearly, the best option is always cubic splines,⁷ as they define the risk in pieces. However, they occupy many degrees of freedom (EPV is reduced) and for this reason the function that most closely resembles this (graphic analysis) was selected. In the ordinal variables with only three categories, only the linear and quadratic functions were used, since the best fit for three points is a parabola. Once this process was completed, the corresponding transformations were added as potential predictors of the model.

A Cox regression model was estimated with a maximum of six predictors, to have an $EPV \geq 15$ (there were 93 events). To choose the predictors, all the possible combinations of 1, 2, 3, 4, 5 and 6 elements of the explanatory variables and the transformations found in the previous step (a total of 36 candidate predictors) were tested. This resulted in a total of 2,391,495 combinations being analyzed. In all of them, the C statistic was calculated and the

combination with the maximum C statistic was chosen to develop the model. The hypothesis of proportional risks was corroborated on this final model. After this verification, the Cox model was adapted to the points system using the Framingham Heart Study methodology.¹⁸ The points system was internally validated by bootstrapping (a simulation method to obtain the distribution of parameters, based on 1000 random samples with replacement and the same number of elements as the original sample), determining its discrimination and calibration.⁷ Discrimination was obtained by calculating the C statistic, and calibration was evaluated using smooth (splines) and linear calibration.¹⁹ The statistical significance was set at 5%, and for each relevant parameter its associated confidence interval (CI) was calculated. The statistical packages used were IBM SPSS Statistics 24 and R 2.13.2.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee of the health department of the city. All patients gave their informed consent orally, and the study and its potential benefit were explained. The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki and met the standards described in the European Union guidelines for good clinical practice.²⁰

Mobile application

To facilitate use of the scoring system, it was integrated into a mobile application for the Android operating system: *Hypertension risk (Google Play)*.

RESULTS

Of a total of 303 patients, 93 experienced a new CVD event during the study (30.7%, 95% CI: 25.5-35.9%) over a mean follow-up time of 1.68 ± 1.01 years, equivalent to an incidence

density of 1831 events (95% CI: 1478-2243) per 10,000 patient-years. The baseline descriptive features are presented in Table 2. Of note were the following: 51.2% were men, the mean age was 76 years, there was a high prevalence of cardiovascular comorbidities (myocardial infarction, 29.0%; congestive heart failure, 38.0%; peripheral vascular disease, 23.4%; cerebrovascular disease, 26.4%; diabetes, 25.7%; diabetes with end organ damage, 12.9%; moderate or severe renal disease, 13.2%) and the mean blood pressure was 141.8/77.3 mmHg.

Missing data were imputed for the following variables (number in parentheses): myocardial infarction (1), congestive heart failure (1), peripheral vascular disease (1), cerebrovascular disease (2), diabetes (1), diabetes with end organ damage (1), moderate or severe renal disease (1), mobility (1), age (4), pack-years (8), SBP (5), DBP (5) and Charlson score (2). After this process, the continuous predictors were analyzed (Electronic Supplemental Material), graphically determining the functional form similar to splines: age (logarithm), educational level (cubic), mobility (quadratic), self-care (quadratic), usual activities (quadratic), pain/discomfort (quadratic), smoking pack-years (quadratic), SBP (linear), DBP (cubic), Charlson score (logarithm), RAPA (quadratic), PREDIMED (quadratic) and EQ5-D (cubic).

After including the transformations and the original predictors, the C statistic was estimated in 2,391,495 models, finding a maximum value of 0.71 (standard error 0.03) in the combination that included (Table 2) gender, age, myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease and the quadratic power of usual activities. The resulting model did not violate the hypothesis of proportional risks ($p=0.813$). Its adaptation to a points system is shown in Figure 1. Internal validation by bootstrapping was satisfactory, with a mean C statistic of 0.71 (Figure 2), as the smooth curve fit the perfect condition (observed=expected) (Figure 3), and the calibration slope was close to 1 (Figure 4).

DISCUSSION

Strengths and limitations

The main strength of this study is the clinical idea developed, since there is a current lack of cardiovascular risk models focused on hypertensive patients especially after hospital admission (higher added risk). The model developed with these characteristics follows international consensus,⁷ which allows us to stratify the risk for this type of patient. Second, a random sample of patients was used, which provides greater generalization to the results. Finally, the ease of use of this points system should be emphasized since, using variables that are very simple to obtain, within in a matter of seconds the probability of CVD in this population can be determined, which would enable this system to be implemented in routine clinical practice.

As limitations, this study had a larger sample size (even though there was an $EPV \geq 15$), a larger number of predictors could have been included and, consequently, the accuracy of the model might have improved. However, the C statistic obtained was very similar to, and even lower than, that of the previous models, which did have a larger sample size.³⁻⁶ With regard to the selection bias, this was minimized by using a random sample of the study population. Information bias was addressed through very thorough data collection and the use of questionnaires that were already validated in our setting.¹³⁻¹⁶ Finally, confounding bias was minimized through more than two million multivariate models, which increased the accuracy of our results.

Comparison with existing literature

The models previously constructed by other researchers that are applicable to calculate cardiovascular risk in hypertensive patients (Table 1) present a series of important limitations. First, the study population is drawn from randomized clinical trials, which have very strict inclusion criteria and do not correspond to patients that can be found in routine clinical practice. Second, in half of the models the authors do not explain how the risk should be calculated. Third, the analysis of continuous predictors was not performed correctly, as none of the authors indicate the use of splines or loess to study the functional form of the predictor in relation to the cardiovascular risk. Fourth, only one model uses multiple imputations to "complete" missing data (recommended technique);⁷ in the rest how they analyzed this situation is not known. Fifth, half of the authors used bivariate analysis to decide which predictors to include in the model, when this has important limitations.⁷ Lastly, only a single study validated the model by bootstrapping taking into account discrimination and calibration,⁶ but it did not develop smooth curves for estimating the observed event probability.¹⁹ Extreme care was used in gathering the data and in the construction/validation of our model, with the objective of carrying out this process in accordance with the current consensus, thus giving it greater clinical applicability.⁷

Implications for research and clinical practice

As implications for research, others are encouraged to externally validate the proposed predictive model since, before being applied in a specific geographic area, it should be confirmed that it is valid for those patients. It would be interesting to apply this methodology to hypertensive patients in the field of primary health care, so that a tool would be available at both the hospital emergency and the primary health care levels, thereby covering the full spectrum of patients with hypertension. Finally, the potential use of the tool in patients presenting with higher levels of blood pressure than those in our study sample requires

further research to determine whether the predictive model correctly estimates the cardiovascular risk.

As an implication to clinical practice, in our setting the model can be applied to stratify the risk for all hypertensive patients admitted by the emergency department, placing greater emphasis on those patients with a higher probability of CVD, in addition to the routine controls conducted in patients with high blood pressure. For example, if a patient ordinarily performs a blood pressure check every two months and the points system indicates a high event probability, the amount of time between these controls must be considerably reduced. In so doing, the incidence of CVD could be reduced in this population. Additionally, considering that the only modifiable factor is the activities of daily living (Figure 1), it would be helpful to seek to enable patients to perform these activities independently or to reduce problems associated with them, as this would decrease one-year cardiovascular risk after admission. However, this type of intervention should be evaluated through a randomized clinical trial.

Conclusion

A points system was developed and internally validated to predict which hypertensive patients will experience a new CVD event over a maximum period of one year after hospital admission. The system is relatively simple to use, obtained satisfactory indicators of discrimination and calibration, and has been integrated into a mobile application so that the risk calculation is almost immediate. Further research is needed to externally validate this tool.

IMPLICATIONS FOR PRACTICE

A new cardiovascular risk score has been developed.

This has been designed for hypertensive inpatients.

It had good discrimination and calibration.

External validation is pending in other regions.

FUNDING

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1209-27.
2. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Redon J, et al. Rationale and methods of the cardiometabolic Valencian study (Escarval-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health* 2010; **10**: 717.
3. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. *BMJ* 2001; **323**: 75-81.
4. Huynh QL, Reid CM, Chowdhury EK, et al; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. Prediction of cardiovascular and all-cause mortality at 10 years in the hypertensive aged population. *Am J Hypertens* 2015; **28**: 649-56.
5. Nelson MR, Ramsay E, Ryan P, et al; Second Australian National Blood Pressure Management Committee. A score for the prediction of cardiovascular events in the hypertensive aged. *Am J Hypertens* 2012; **25**: 190-4.
6. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al; ASCOT-BPLA Investigators. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens* 2013; **27**: 492-6.
7. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001744.

8. Fan L, Shah MN, Veazie PJ, Friedman B. Factors associated with emergency department use among the rural elderly. *J Rural Health* 2011; **27**: 39-49.
9. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; **16**: 199-208.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373-83.
11. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006; **3**: A118.
12. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, et al; PREDIMED Study Investigators. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One* 2012; **7**: e43134.
13. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010; **103**: 1808-16.
14. Puig-Ribera A, Martín-Cantera C, Puigdomenech E, et al; EVIDENT Group. Screening Physical Activity in Family Practice: Validity of the Spanish Version of a Brief Physical Activity Questionnaire. *PLoS One* 2015; **10**: e0136870.
15. Rabin R, Gudex C, Selai C, Herdman M. From translation to version management: a history and review of methods for the cultural adaptation of the EuroQol five-dimensional questionnaire. *Value Health* 2014; **17**: 70-6.

16. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**: 1245-51.
17. Dólera-Moreno C, Palazón-Bru A, Colomina-Climent F, Gil-Guillén VF. Construction and internal validation of a new mortality risk score for patients admitted to the intensive care unit. *Int J Clin Pract* 2016; **70**: 916-22.
18. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004; **23**: 1631-60.
19. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol* 2016; **74**: 167-76.
20. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; **31**: 1925-38.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: A one-year cardiovascular risk score for hypertensive inpatients.

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; MI, myocardial infarction; PVD, peripheral vascular disease.

Figure 2: C-statistic distribution of the cardiovascular risk model obtained through bootstrapping.

Figure 3: Smooth calibration (splines) of the cardiovascular risk model obtained through bootstrapping.

Colors: red (smooth calibration) and black (perfect condition).

Figure 4: Calibration slope of the cardiovascular risk model obtained through bootstrapping.

ELECTRONIC SUPPLEMENTAL MATERIAL

Title: Analysis of quantitative and ordinal predictors related to cardiovascular incidence.

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; EQ5-D, European Quality of Life-5

Dimensions; HR, hazard ratio obtained through a Cox regression model; PREDIMED,

PREvención con DIeta MEDiterránea (prevention with Mediterranean diet); RAPA1, Rapid

Assessment of Physical Activity (aerobic); SBP, systolic blood pressure.

Levels for EQ5-D graphics are: 1, no difficulty; 2, some difficulty; and 3, unable. Dashed lines represent the confidence interval considering the predictor as a factor. Colors: orange (natural logarithm), black (linear), blue (quadratic) and red (factor). Clearly, red and blue are the same line.

For the spline curves (variables not included in the EQ5-D questionnaire), the colors are defined as: black dashed (confidence interval for the smooth curve), black (linear), blue (quadratic), green (cubic), orange (natural logarithm) and red (splines).

Levels of education are defined as: 1, none; 2, primary; 3, secondary; 4, vocational training; 5, university.

Figure 1

Score	Risk (%)
19	84.2
18	78.9
17	73.0
16	66.7
15	60.4
14	54.1
13	48.1
12	42.4
11	37.1
10	32.3
9	28.0
8	24.2
7	20.8
6	17.8
5	15.2
4	12.9
3	11.0
2	9.3
1	7.9
0	6.7

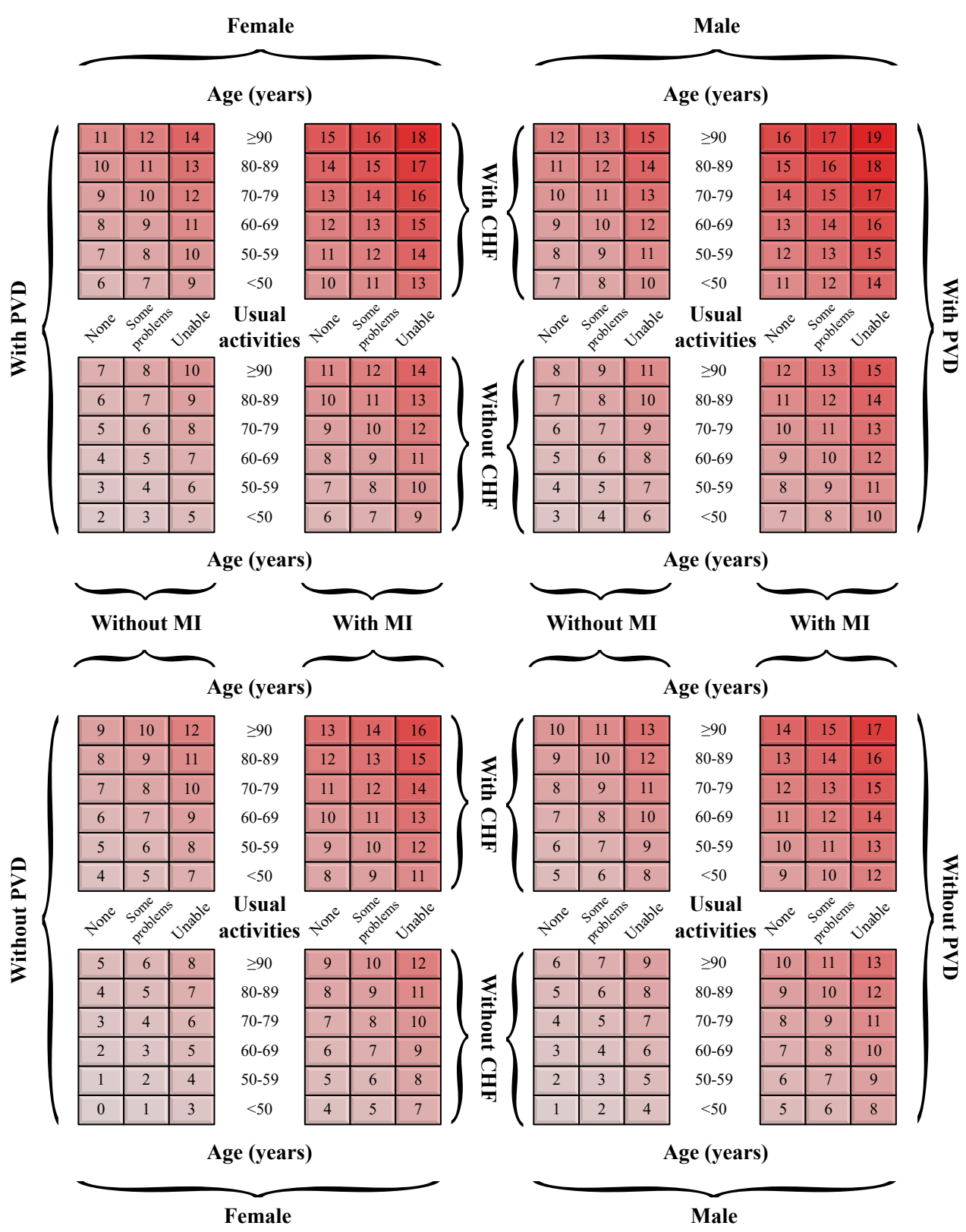


Figure 2

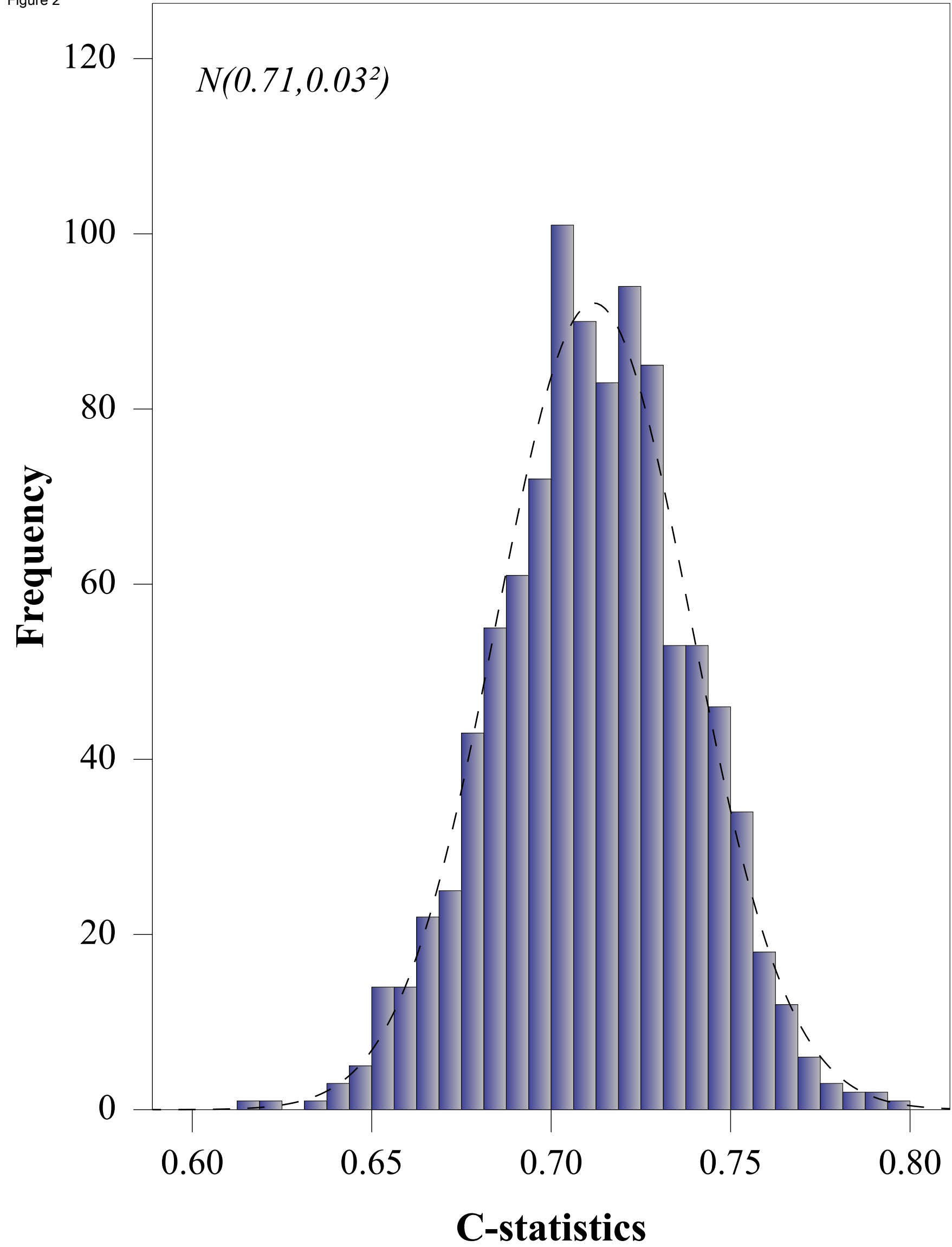


Figure 3

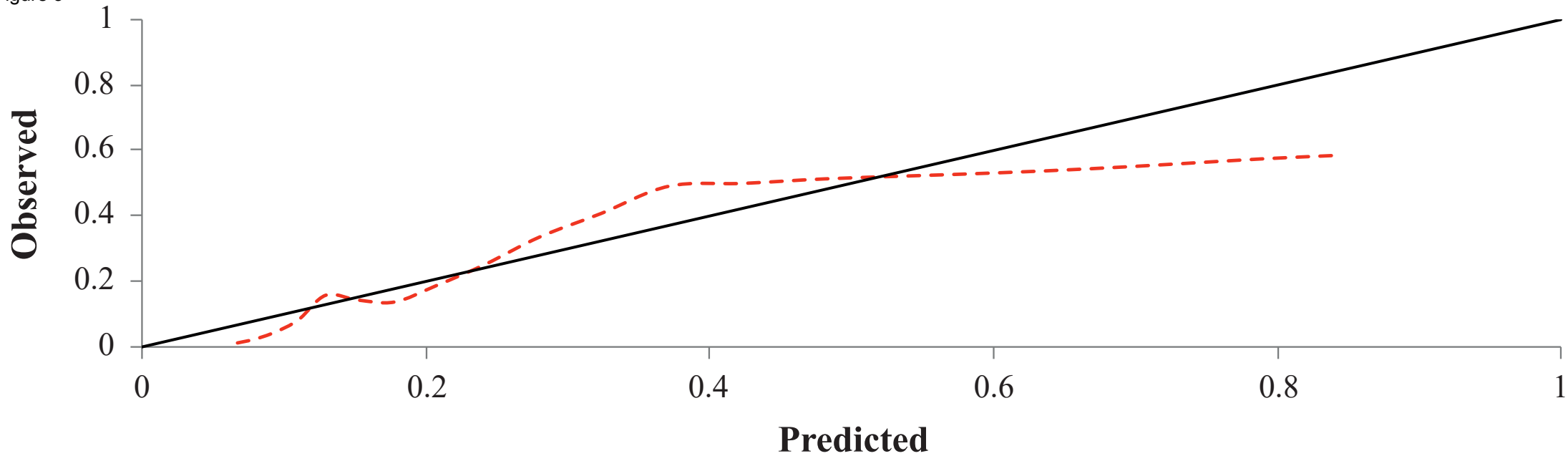


Figure 4

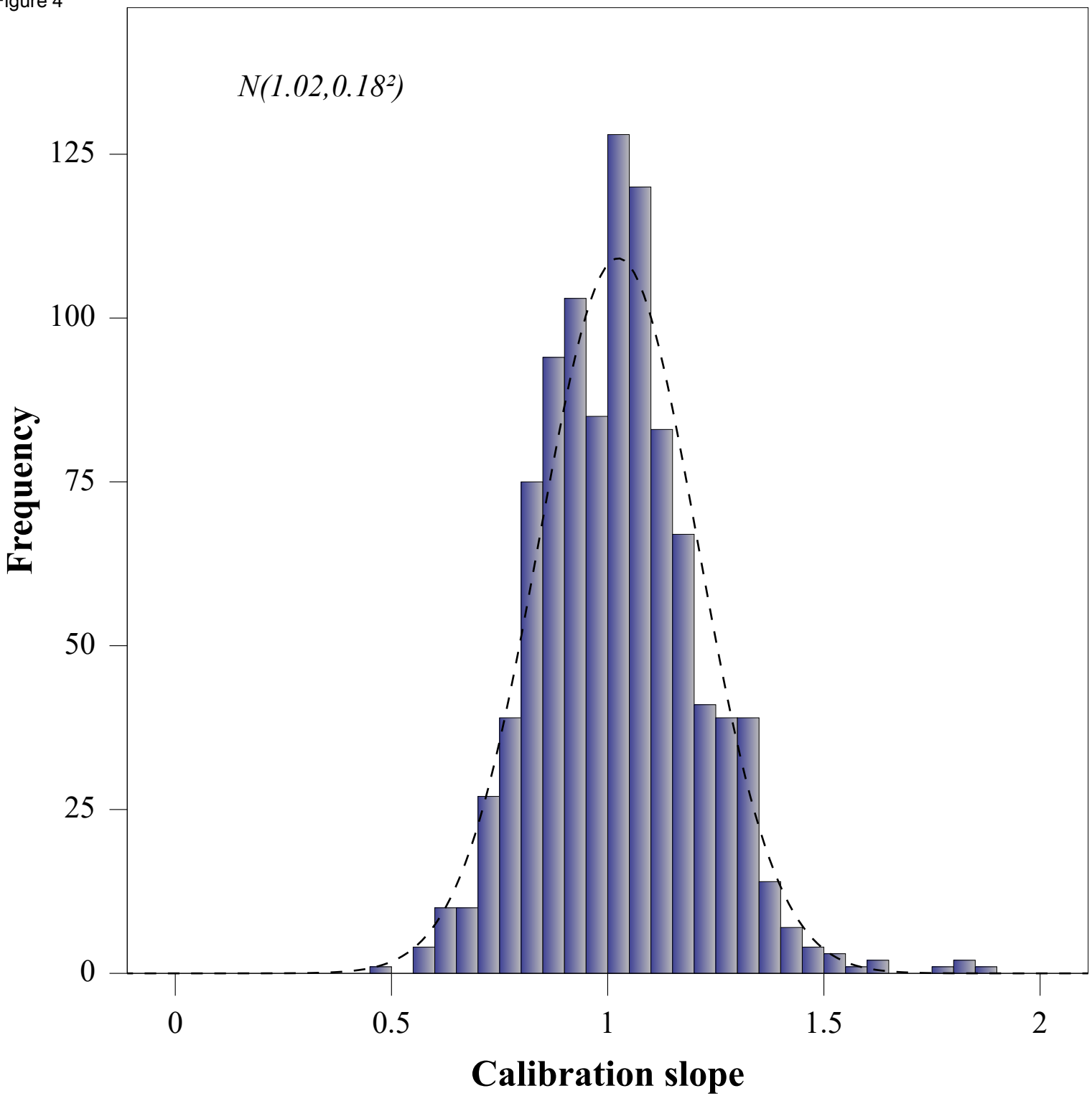


Table 1: Published predictive models for cardiovascular risk in hypertensive patients.

Reference	Patients	Outcome	Time (years)	Variables	Applicability of the model	EPV \geq 10	Continuous predictors	Missing data	Selection of predictors	Validation
Pocock et al., 2001 ³	With hypertension included in clinical trials	Cardiovascular mortality	5	Gender, age, smoking, SBP, TC, height, creatinine, myocardial infarction, stroke, LVH, diabetes and antihypertensive drugs	Scoring system and mathematical formula	Yes	Polynomials	Not indicated	Based on the bivariate analysis	Not performed
Nelson et al., 2012 ⁴	With hypertension included in clinical trials	Cardiovascular event	4.1 (median)	Gender, age, physical activity, family history of cardiovascular disease, anticoagulants, antihypertensive therapy and diabetes medication	Not indicated	Yes	Polynomials	Not indicated	Based mainly on the bivariate analysis	C-statistics, comparison of expected and observed events in age/gender groups without statistical test, and split samples (no bootstrapping)
Prieto-Merino et al., 2013 ⁵	With hypertension included in clinical trials	Cardiovascular event	5	Gender, smoking, diabetes, antihypertensive therapy, SBP, TC, HDL-C, glucose and creatinine	Scoring system and mathematical formula	Yes	Polynomials	Multiple imputations	Stepwise method based on clinical and statistical criteria	AUC, Hosmer-Lemeshow test and no bootstrapping
Huynh et al., 2015 ⁶	With hypertension included in clinical trials	Cardiovascular mortality	10	Gender, age, socioeconomic status, alcohol consumption, smoking,	Not indicated	Yes	Linear analysis and categorizations	Not indicated	Stepwise method based on AIC, BIC, C-statistics using	C-statistic, calibration plot and bootstrapping

diabetes, waist-
hip ratio and
physical activity

bootstrapping

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; AUC, area under the ROC curve; BIC, Bayesian information criterion; EPV, events-per-variable; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LVH, left ventricular hypertrophy; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol.

Table 2: Analysis of cardiovascular risk in hypertensive inpatients.

Variable	Total n=303 n(%) / x±s	CVD n=93(30.7%) n(%) / x±s	Adj. HR (95% CI)	p
Male gender	155(51.2)	51(32.9)	1.18(0.77-1.82)	0.448
Age (years)	76.0±11.2	78.6±9.8	1.02(1.00-1.04)	0.131
Living alone	49(16.2)	14(28.6)	N/M	N/M
Educational level:				
None	188(62.0)	64(34.0)	N/M	N/M
Primary	91(30.0)	19(20.9)		
Secondary	16(5.3)	6(37.5)		
Vocational training	2(0.7)	1(50.0)		
University	6(2.0)	3(50.0)		
Family history of CVD	28(9.2)	7(25.0)	N/M	N/M
Myocardial infarction	88(29.0)	42(47.7)	2.01(1.30-3.10)	0.002
Congestive heart failure	115(38.0)	51(44.3)	1.88(1.23-2.89)	0.004
Peripheral vascular disease	71(23.4)	29(40.8)	1.42(0.90-2.23)	0.130
Cerebrovascular disease	80(26.4)	24(30.0)	N/M	N/M
Diabetes	78(25.7)	30(38.5)	N/M	N/M
Diabetes with end organ damage	39(12.9)	12(30.8)	N/M	N/M
Moderate or severe renal disease	40(13.2)	14(35.0)	N/M	N/M
Mobility (EQ5-D):				
No difficulty	116(38.3)	32(27.6)	N/M	N/M
Some difficulty	131(43.2)	36(27.5)		
Confined to bed	55(18.2)	25(45.5)		
Self-Care (EQ5-D):				
No problems	142(46.9)	36(25.4)	N/M	N/M
Some problems	105(34.7)	33(31.4)		
Unable	56(18.5)	24(42.9)		
Usual activities (EQ5-D):				
No problems	179(59.1)	45(25.1)	N/M	N/M
Some problems	81(26.7)	29(35.8)		
Unable	43(14.2)	19(44.2)		
Usual activities (EQ5-D) ²	N/A	N/A	1.07(0.99-1.16)	0.073
Pain/Discomfort (EQ5-D):				
None	139(45.9)	41(29.5)	N/M	N/M
Moderate	68(22.4)	20(29.4)		
Extreme	96(31.7)	32(33.3)		
Smoking pack-years	21.4±32.8	22.8±32.2	N/M	N/M
SBP (mmHg)	141.8±26.4	144.4±26.0	N/M	N/M
DBP (mmHg)	77.3±17.0	77.2±16.2	N/M	N/M
Charlson score	3.2±2.3	2.3±0.2	N/M	N/M
RAPA (aerobic)	2.4±1.4	2.1±1.3	N/M	N/M
PREDIMED	10.0±1.8	10.0±1.7	N/M	N/M
Health state (EQ5-D)	53.5±20.0	51.3±19.8	N/M	N/M

Abbreviations: Adj. HR, adjusted HR; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; EQ5-D, EuroQol five-dimension questionnaire; n(%), absolute frequency (relative frequency); N/A, not applicable; N/M, not in the multivariate model;

PREDIMED, PREvención con DIeta MEDiterránea (prevention with Mediterranean diet); RAPA, Rapid Assessment of Physical Activity; SBP, systolic blood pressure; $x \pm s$, mean \pm standard deviation.

Ordinal variables were handled as quantitative predictors, associating consecutive integer numbers to the categories, starting with 1 to the lowest one.

The functional form of the quantitative and ordinal predictors was studied comparing polynomials/logarithm with splines/categorical factors (see Electronic Supplemental Material): age (logarithm), educational level (cubic), mobility (quadratic), self-care (quadratic), usual activities (quadratic), pain/discomfort (quadratic), smoking pack-years (quadratic), SBP (linear), DBP (cubic), Charlson score (logarithm), RAPA (quadratic), PREDIMED (quadratic) and EQ5-D (cubic).

Goodness-of-fit of the model: $\chi^2=46.2$, $p<0.001$, C-statistic=0.71 (standard error 0.03).

Number of tested combinations, selecting that with highest discriminatory power (C-statistics): 2,391,495. Proportional hazards assumption (p-value): 0.813. Baseline survival according to the average of the predictor at one year of follow-up: 0.8805.

