



*UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE*

*FACULTAD DE MEDICINA*

*Departamento de Medicina Clínica*

**PAPEL PRONÓSTICO DE LA ESCALA CHADS<sub>2</sub>  
EN POBLACIÓN HIPERTENSA MÁS ALLÁ DEL  
ÁMBITO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

**Tesis Doctoral por conjunto de publicaciones**

**Realizada por:**

D<sup>a</sup>. Elena Castilla Cabanes

**Directores:**

Dr. D. Pedro Morillas Blasco

Dr. D. Vicente Pallarés Carratalá

**Alicante, mayo de 2017**



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

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo  
“Papel pronóstico de la escala CHADS<sub>2</sub> en pacientes hipertensos  
más allá del ámbito de la fibrilación auricular” presentado por Dña.  
Elena Castilla Cabanes, bajo la dirección del Dr. D. Pedro Morillas  
Blasco y del Dr. D. Vicente Pallarés Carratalá.

Lo que firmo en San Juan de Alicante, a 16 de mayo de  
2017.

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpto. Medicina Clínica



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



## Agradecimientos

A mis directores, Pedro Morillas, porque sin su tenacidad y energía no habría acabado esta tesis; y Vicente Pallarés por querer involucrarse en este proyecto, por su paciencia y positividad.

A mi familia, a cada uno de ellos, porque todos han contribuido a que pudiera terminar esta tarea.

A mi marido, Miguel Angel, por su amor y por estar ahí siempre con su infinita paciencia.

A mi madre por sus muestras de amor infinito y las mil horas de ayuda, sin palabras.

A mi padre por su apoyo silencioso y su confianza ciega en mí.

A mi hermana por su apoyo técnico y emocional.

Y por último, a mi peque Lucía, mi cosa bonita, mi gran proyecto.  
Sin ella hace tiempo que hubiera tirado la toalla.



# ÍNDICE

	Pag.
<b>ABREVIATURAS</b>	3
<b>INDICE DE FIGURAS</b>	5
<b>INDICE DE TABLAS</b>	9
<b>1. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL</b>	11
1.1 Epidemiología y situación actual de la hipertensión arterial	13
1.2 Complicaciones de la hipertensión arterial	18
1.2.1 Complicaciones cardíacas	23
1.2.1.1 Cardiopatía hipertensiva	23
1.2.1.2 Insuficiencia cardíaca	26
1.2.1.3 Cardiopatía isquémica	29
1.2.1.4 Fibrilación auricular	32
1.2.2 Complicaciones renales	35
1.2.3 Complicaciones cerebrales	40
1.2.4 Complicaciones en la vasculatura periférica	43
1.3 Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular total. Escalas de valoración del riesgo cardiovascular	46
1.3.1 Baremo de riesgo de Framingham	48
1.3.2 Baremo SCORE	50
1.3.3 Limitaciones actuales en la estimación del riesgo cardiovascular	51
1.4 Valoración del riesgo embólico en fibrilación auricular	53
1.4.1 Escala CHADS <sub>2</sub>	54
1.4.2 Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	56
1.5 Justificación de la Tesis Doctoral . Uso de la escala CHADS <sub>2</sub> en otros escenarios	59
1.6 Artículos en los que se basa la Tesis Doctoral	63

<b>2. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS</b>	<b>67</b>
2.1 Resumen del 1º artículo: <i>Uso de la escala CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de mortalidad en pacientes hipertensos. El estudio FAPRES</i>	69
2.2. Resumen del 2º artículo: <i>La puntuación CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años</i>	84
<b>3. CONCLUSIONES</b>	<b>99</b>
<b>4. REFERENCIAS</b>	<b>105</b>
<b>5. ANEXOS</b>	<b>123</b>





## ABREVIATURAS

AI	Aurícula izquierda
ACV	Accidente cerebrovascular
ACO	Anticoagulación oral
ARP	Actividad renina plasmática
CH	Cardiopatía hipertensiva
CI	Cardiopatía isquémica
DM	Diabetes mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
EEUU	Estados Unidos
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FA	Fibrilación auricular
FRCV	Factores de riesgo cardiovasculares
HTA	Hipertensión arterial
IECAs	Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina
IR	Insuficiencia renal
ITB	Índice tobillo-brazo
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de Salud
PA	Presión arterial
RVP	Resistencias vasculares periféricas
RCV	riesgo cardiovascular
RNFA	Registro Nacional de fibrilación auricular de EE.UU.
SNS	Sistema nervioso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona



## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Tasas de mortalidad por Cardiopatía isquémica. Tomado y modificado de Información general sobre la hipertensión en el mundo. OMS, 2013.	14
<b>Figura 2.</b> Tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular. Tomado y modificado de Información general sobre la hipertensión en el mundo. OMS, 2013.	14
<b>Figura 3.</b> Prevalencia de HTA en Europa según grupo de edad. Encuesta Europea de Salud 2014.	16
<b>Figura 4.</b> Proporción de pacientes hipertensos con presión arterial controlada en España (período 2009-2010). Extraído de Estudio di@bet.es. Extraído de Menéndez E et al. Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):572-8 - Vol. 69.	16
<b>Figura 5.</b> Porcentaje de pacientes con buen control de la HTA por intervalos de edad. Extraído de Llisteri C et al. Med Clin (Barc). 2012;139:653-61	17
<b>Figura 6.</b> Resumen gráfico de los principales factores que contribuyen a la HTA y sus complicaciones. Tomado y modificado de Información general sobre la hipertensión en el mundo. OMS, 2013	18
<b>Figura 7:</b> Porcentaje de defunciones por tipo de enfermedad cardiovascular del total de muertes vasculares. España 2013 (Instituto Nacional de Estadística 2015)	19
<b>Figura 8.</b> Correlación lineal y ascendente entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular. Extraído de Lewington S et al. Lancet. 2002;360:1903–1913	20
<b>Figura 9.</b> Cascada del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Extraído de Rad A. The renin-angiotensin-aldosterone system. Abril, 2006. Disponible en: <a href="http://www.wikipedia.org">www.wikipedia.org</a> .	22
<b>Figura 10.</b> Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su interacción con algunos aspectos del estilo de vida y características bioquímicas y fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intimomedial; PCR: proteína C. Extraído de O'Donnel C et al. Rev Esp Cardiol. 2008 Mar;61(3):299-310	23

<b>Figura 11.</b> Cuatro tipos geométricos de remodelado ventricular izquierdo. Extraído y modificado de Ganau A et al. J Am Coll Cardiol. 1992;19(7):1550-8 [37]	25
<b>Figura 12.</b> Ecocardiograma que muestra hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. Eje paraesternal largo (izquierda). Eje paraesternal corto (derecha)	25
<b>Figura 13.</b> Riesgo atribuible en la población de desarrollar insuficiencia cardíaca (%). Estudio Framingham. Extraído de Levy D et al. JAMA. 1996;275:1557-62	27
<b>Figura 14.</b> Cronología de la aparición de insuficiencia cardíaca en el paciente hipertenso	28
<b>Figura 15.</b> Figura 15. Reducción del riesgo relativo de eventos isquémicos según tipo y dosis de fármaco antihipertensivo. Estudio INVEST. Extraído de Pepine CJ et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47:547–551	30
<b>Figura 16.</b> Cronología y mecanismos fisiopatológicos de la cardiopatía isquémica en el hipertenso.	31
<b>Figura 17.</b> Posibles mecanismo de remodelado auricular. SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona	34
<b>Figura 18.</b> La incidencia acumulada de IR terminal, debido a cualquier causa, según la categoría de PA. Población extraída del estudio MRFIT. Klag MJ et al. N Engl J Med 1996;334:13-8	37
<b>Figura 19.</b> Figura 19. Mecanismos de daño renal en la HTA. Extraído de Santamaría-Olmo R. NefroPlus 2013;5(1):4-11	38
<b>Figura 20.</b> Aumento progresivo de la morbilidad cardiovascular según distribución en cuartiles de la creatinina sérica en población hipertensa del estudio PIUMA. Valores de corte de los cuartiles: 0.94, 1.04 y 1.17 mg/dL para hombres y 0.79, 0.86, 0.95 mg/dL para mujeres. Extraído de Schillaci G et al. Arch Intern Med 161: 886-891, 2001	39
<b>Figura 21.</b> Imagen de TAC cerebral. ACV aterotrombótico extenso por oclusión de arteria cerebral media izquierda	40
<b>Figura 22.</b> Mecanismo fisiopatológicos de la encefalopatía hipertensiva	41

<b>Figura 23.</b> Asociación entre EAP y factores de riesgo ( <i>odds ratio</i> ) según estudio TASC II y el estudio PERAT/ARTPER. PCR: proteína C reactiva. Extraído de Guía Española de Consenso Multidisciplinar en Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores. 2012	44
<b>Figura 24.</b> Complicaciones hospitalarias clasificadas según el nivel de ITB en 1405 pacientes con síndrome coronario agudo. Extraído de Bertomeu V. et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Aug;36(2):189-96	46
<b>Figura 25.</b> Mortalidad global y carga de enfermedad debida a enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo mayores por sujetos >30 años. Los números de muertes (a la izquierda) o de carga de enfermedad (a la derecha) se presentan en millones. Modificado de Dahlöf. Am J Cardiol. 2010 Jan 4;105(1 Suppl):3A-9A	47
<b>Figura 26.</b> Tabla de riesgo de Framingham clásica. Modificado de D'Agostino RB et al. Circulation 2008;117:743-53	49
<b>Figura 27.</b> Tabla para la valoración del riesgo cardiovascular según el algoritmo SCORE para los países de riesgo bajo de enfermedad cardiovascular. Modificado de Conroy RM et al. Eur Heart J 2003;24:987-1003	50
<b>Figura 28.</b> Estratificación del riesgo cardiovascular total en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto riesgo dependiendo de las cifras de PA sistólica y diastólica y la presencia de FRCV. Modificado de Mancia G. et al. J Hypertens. 2013; 31:1286-88	51
<b>Figura 29.</b> Estimación del riesgo cardiovascular total a 10 años vs 30 años para hombres de 45 años con diferentes perfiles de riesgo. Extraído de Pencina MJ, et al. Circulation 2009;119:3078-84	52
<b>Figura 30.</b> Incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa según puntuación CHADS <sub>2</sub> en pacientes con CI sin FA. Extraído de Poci D. et al. Chest. 2012;141:1431-40	60
<b>Figura 31.</b> Tasa de supervivencia a cinco años entre los pacientes ingresados por un ACV sin antecedentes clínicos de FA presentados según su puntuación CHADS <sub>2</sub> . Henriksson KM et al. Int J Cardiol. 2010;141:18-23	61
<b>Figura 32..</b> Curva de Kaplan-Meier de mortalidad global según puntuación CHADS <sub>2</sub>	76

<b>Figura 33.</b> Curva de Kaplan-Meier de mortalidad cardiovascular según puntuación CHADS <sub>2</sub>	77
<b>Figura 34.</b> Curva receiver operating characteristic (ROC) para predecir el riesgo de mortalidad global mediante la puntuación CHADS <sub>2</sub>	79
<b>Figura 35.</b> Curva receiver operating characteristic para predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular mediante la puntuación CHADS <sub>2</sub>	79
<b>Figura 36.</b> Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ingreso hospitalario por ictus/accidente isquémico transitorio según puntuación CHADS <sub>2</sub>	91
<b>Figura 37.</b> Curva ROC para predecir el riesgo de ictus/ accidente isquémico transitorio mediante la puntuación CHADS <sub>2</sub> (A) y la puntuación combinada CHADS <sub>2</sub> + tabaquismo + sedentarismo (B)	92



## ÍNDICE DE TABLAS

	Pag.
<b>Tabla 1.</b> Etiología de la fibrilación auricular (FA). Extraído y modificado de Wyse DG et al. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33	32
<b>Tabla 2.</b> Diagnóstico de nefroesclerosis hipertensiva. Datos clínicos de sospecha. Consenso sobre Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Española de Nefrología	36
<b>Tabla 3.</b> Riesgo relativo de los factores de riesgo de ACVA y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular en comparación con los pacientes sin estos factores de riesgo. Modificado de Gage BF et al. JAMA 2001; 285: 2864-70	55
<b>Tabla 4.</b> Escala CHADS <sub>2</sub> . AIT: Accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Modificado de Gage BF et al. JAMA 2001; 285: 2864-70	55
<b>Tabla 5.</b> Riesgo de ictus en el Registro Nacional de FA, estratificado por el nivel de CHADS <sub>2</sub> . Modificado de Gage BF et al. Am Heart J 2006; 151: 713-9	56
<b>Tabla 6.</b> Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc. AIT: Accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. * IAM previo, EAP, placa de ateroma. Modificado de Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429	57
<b>Tabla 7.</b> Tasa ajustada de ACVA de acuerdo con la puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc. Modificado de Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429	57
<b>Tabla 8.</b> Características basales de la población según la escala CHADS <sub>2</sub>	73
<b>Tabla 9.</b> Estudio comparativo entre los pacientes según la mortalidad en el seguimiento	75
<b>Tabla 10.</b> Análisis multivariable. Factores asociados a mortalidad global durante el seguimiento	77
<b>Tabla 11.</b> Análisis multivariable. Factores asociados a mortalidad cardiovascular durante el seguimiento	78
<b>Tabla 12.</b> Características basales de la población en función del índice CHADS <sub>2</sub>	87
<b>Tabla 13.</b> Estudio comparativo entre los pacientes en función de la aparición o no de ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento	89
<b>Tabla 14.</b> Análisis multivariante. Factores asociados a la aparición de ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento	90





1

UNIVERSITAS  
Miguel  
Hernández

INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL



## 1.1 Epidemiología y situación actual de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la actualidad, rozando el término de epidemia, y por tanto supone un problema de salud pública mundial. Afecta al 26% de la población adulta, lo que representa 1000 millones de personas en todo el mundo. Como ya es bien conocido, la prevalencia aumenta con la edad, por lo que se estima que con el envejecimiento de la población en el 2025 la HTA afectará a 1500 millones de personas [1,2].

La HTA se asocia con riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad cardiovascular [3,4], de tal manera que disminuyendo la presión arterial (PA) de estos pacientes, se reduce significativamente la tasa de mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares [5].

Según el último informe sobre HTA de la Organización Mundial de Salud (OMS) en el mundo en 2013, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total [6] y cerca de los 1.9 millones de las muertes anuales en la Unión Europea. Entre ellas, las complicaciones de la HTA causan anualmente 9,4 millones de muertes. La HTA es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías (Figura 1), y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular (Figura 2) [7].

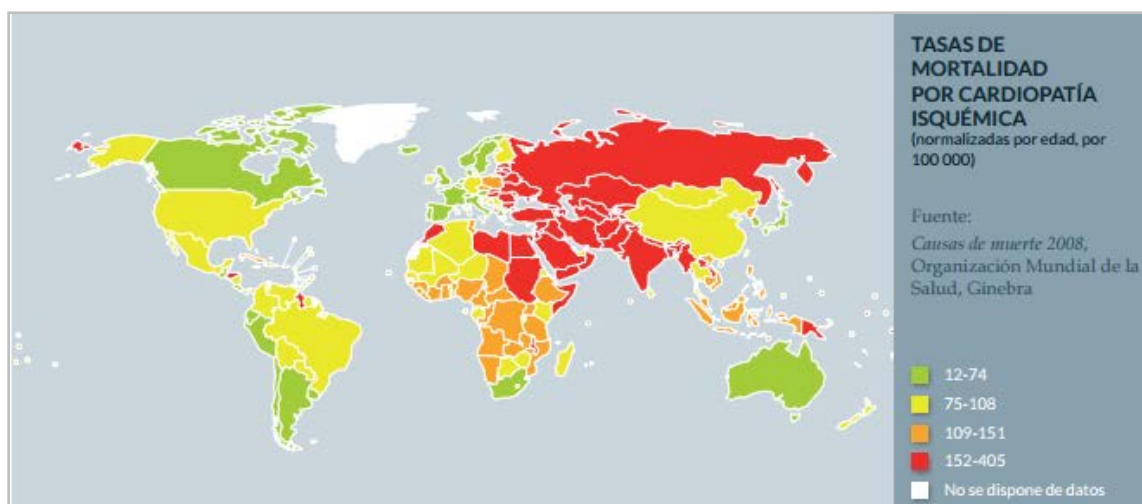


Figura 1. Tasas de mortalidad por Cardiopatía isquémica. Tomado y modificado de Información general sobre la hipertensión en el mundo. OMS, 2013

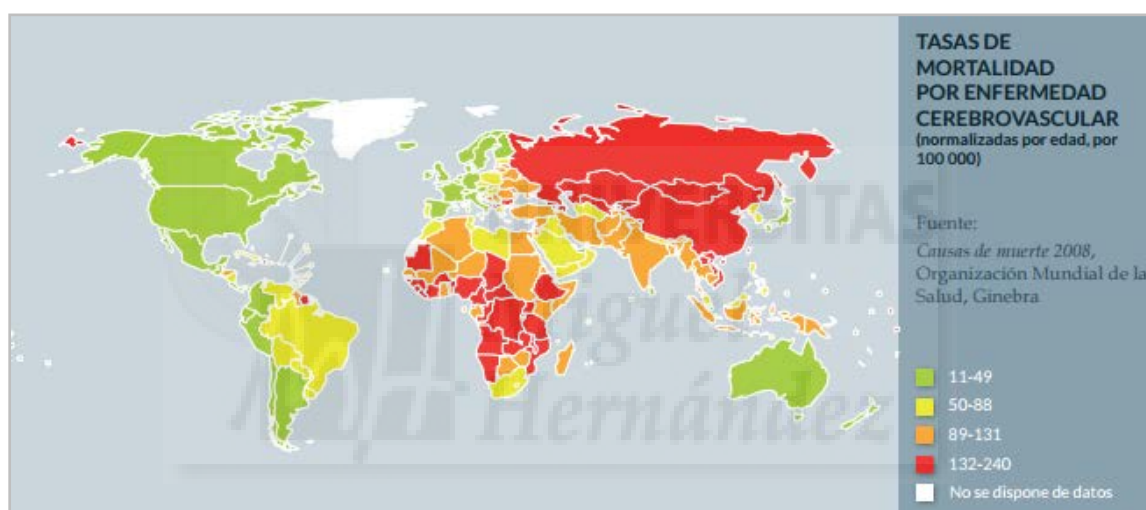


Figura 2. Tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular. Tomado y modificado de Información general sobre la hipertensión en el mundo. OMS, 2013

En España, la prevalencia de la HTA es alta y se ha señalado que el grado de conocimiento de la HTA y su control son menores que lo observado en otros países del entorno o Estados Unidos [7-9], con consecuencias tanto médicas como económicas.

La prevalencia de HTA en España se estima en torno a un 35%, aunque llega al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 65 años, afectando a más de 10 millones de personas [10,11].

La prevalencia creciente de la HTA se atribuye al aumento de la población, a su envejecimiento y a factores de riesgo relacionados con el comportamiento, como la dieta rica en grasas e hidratos de carbono, el consumo de alcohol, la inactividad física, el sobrepeso o la exposición prolongada al estrés [12].

Las consecuencias adversas de la HTA para la salud son complejas porque muchos afectados tienen además otros factores de riesgo que aumentan la probabilidad de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. Entre esos factores de riesgo se encuentran el consumo de tabaco, la obesidad, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus (DM).

En las últimas tres décadas, la detección y el tratamiento precoces de la HTA y otros factores de riesgo, aunados a políticas de salud pública que reducen la exposición a factores de riesgo conductuales, han contribuido a la disminución gradual de la mortalidad por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares en los países de ingresos elevados [6].

Aunque el envejecimiento de la población es en gran parte la causa del aumento de la prevalencia global de HTA, los cambios en el estilo de vida (sedentarismo, obesidad, aumento de sal en la dieta, etc.) han hecho que también haya cada vez más hipertensos a edades más tempranas [13]. A este hecho se suma que la HTA incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares en todo el espectro de edades, incluidas las más jóvenes (Figura 3) [14].

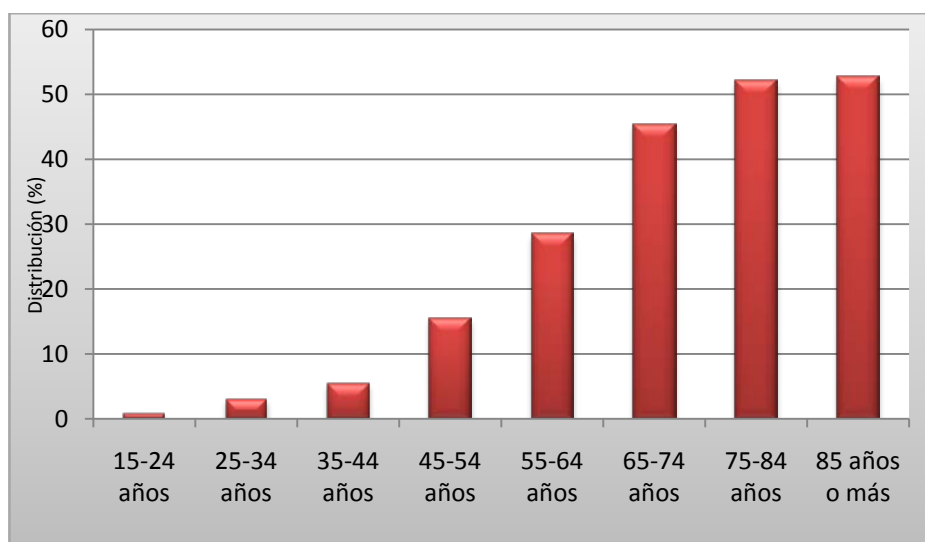


Figura 3. Prevalencia de HTA en Europa según grupo de edad. Encuesta Europea de Salud 2014

### GRADO DE CONTROL DE LA HTA.

La HTA es un factor de riesgo fácilmente detectable, y fácilmente modificable con las medidas higiénico-dietéticas y los fármacos disponibles hoy en día. Sin embargo, aunque el control adecuado de PA ha mejorado en los últimos años, todavía dista mucho de alcanzar cifras razonables (Figura 4) [15]; actualmente sólo se consigue un control adecuado de la HTA en menos de un tercio de los pacientes en los países desarrollados [16].

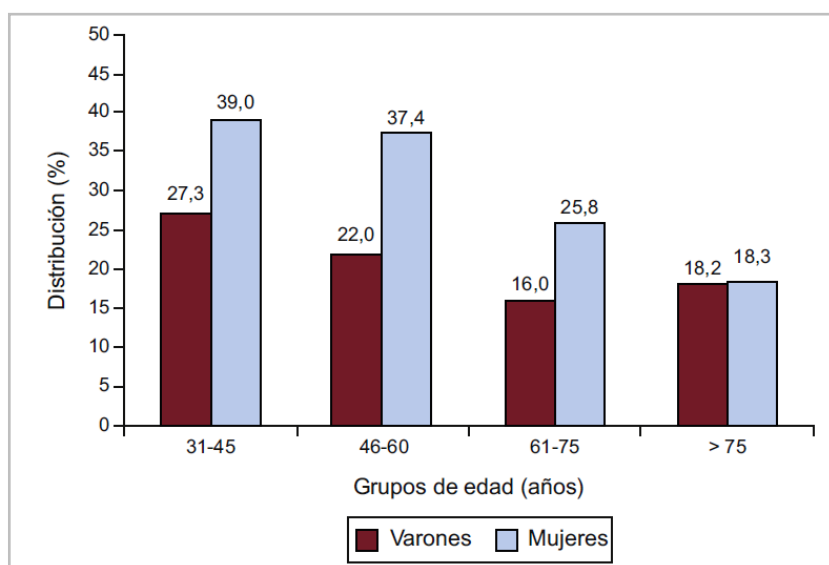


Figura 4. Proporción de pacientes hipertensos con presión arterial controlada en España (período 2009-2010). Extraído de Menéndez E et al. Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):572-8 - Vol. 69.

La HTA sistólica aislada afecta en nuestro país a un 10-12% en edades medias de la vida y hasta un 30-40% por encima de los 60 años. Se estima que el control óptimo de la PA por debajo de 140/90 mm Hg se alcanza en tan sólo 2 de cada 10 pacientes tratados, aunque las cifras varían según las poblaciones estudiadas.

Los estudios realizados en Centros de Atención Primaria obtienen cifras de control más altas. Las cuatro ediciones de la encuesta CONTROLPRES, cuyo trabajo de campo se realizó en los años 1995, 1998, 2001 y 2003, han mostrado un progresivo aumento en el grado de control del 13,0% al 38,8% [17]. Paralelamente, los trabajos de Llisterri y colaboradores ofrecieron resultados consistentes con los de los estudios CONTROLPRES. En el estudio PRESCAP 2002 el grado de control de la HTA fue del 36,1% en pacientes tratados [18], mientras que llegó al 46,3% en el estudio PRESCAP 2010 [19].

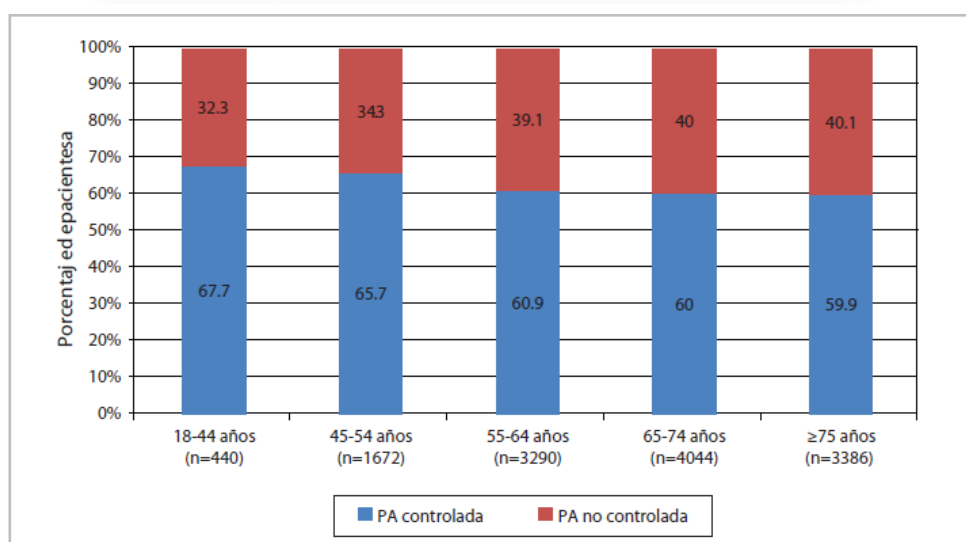


Figura 5. Porcentaje de pacientes con buen control de la HTA por intervalos de edad. Extraído de Llisterri C et al. Med Clin (Barc). 2012;139:653-61

A pesar de esto, la prevalencia de la HTA en España no ha mejorado en la última década y persiste un importante porcentaje de hipertensos aún sin diagnosticar [10]. Este hecho tiene sin duda un efecto negativo en la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos no controlados, y precisa de medidas específicas que lleven a mejorar el control de la PA en nuestro país.

## 1.2 Complicaciones de la hipertensión arterial

Hay numerosos factores que contribuyen al desarrollo de la HTA y sus complicaciones. Se pueden clasificar generalmente en: factores sociales, factores conductuales, socio-económicos, genéticos y metabólicos, y casi todos ellos están implicados de la misma manera con el resto de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y, por ende, con la aparición de las complicaciones de la HTA (Figura 6).

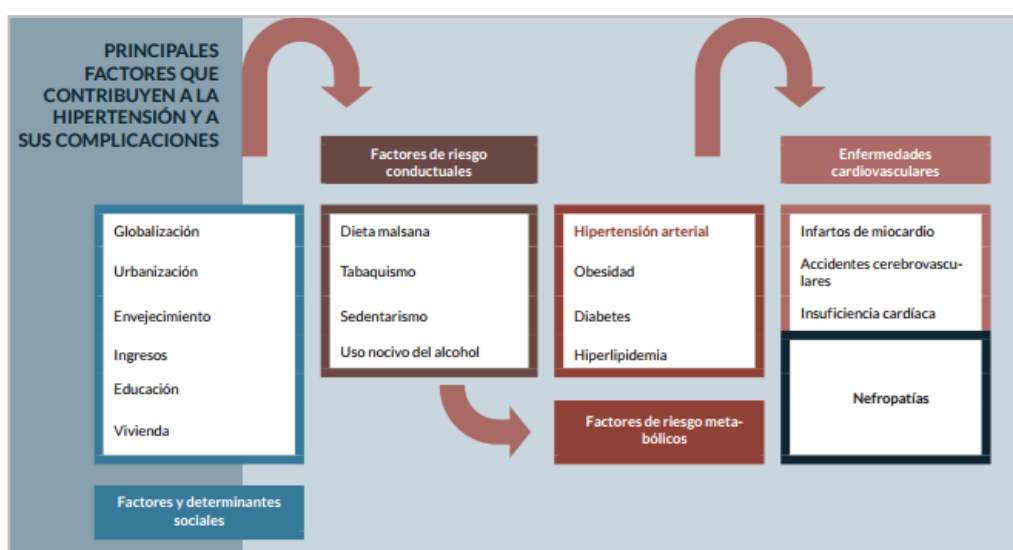


Figura 6. Resumen gráfico de los principales factores que contribuyen a la HTA y sus complicaciones. Tomado y modificado de Información general sobre la hipertensión en el mundo. OMS, 2013



Las principales complicaciones de la HTA son las enfermedades cardiovasculares (ECV). Conocerlas resulta crucial principalmente por su peso etiológico en la morbilidad y mortalidad de la población mundial. Las ECV son la primera causa de muerte en el mundo, y también en nuestro ámbito. En España suponen el 30,1% de las muertes y en la Comunidad Valenciana el 31,3% [19].

Las tres principales ECV son la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca (IC), siendo en su conjunto responsables del 79,3% de defunciones por causas vasculares (Figura 7). A su vez, la CI y el accidente cerebrovascular (ACV) constituyen, respectivamente, la tercera y cuarta causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad [20].

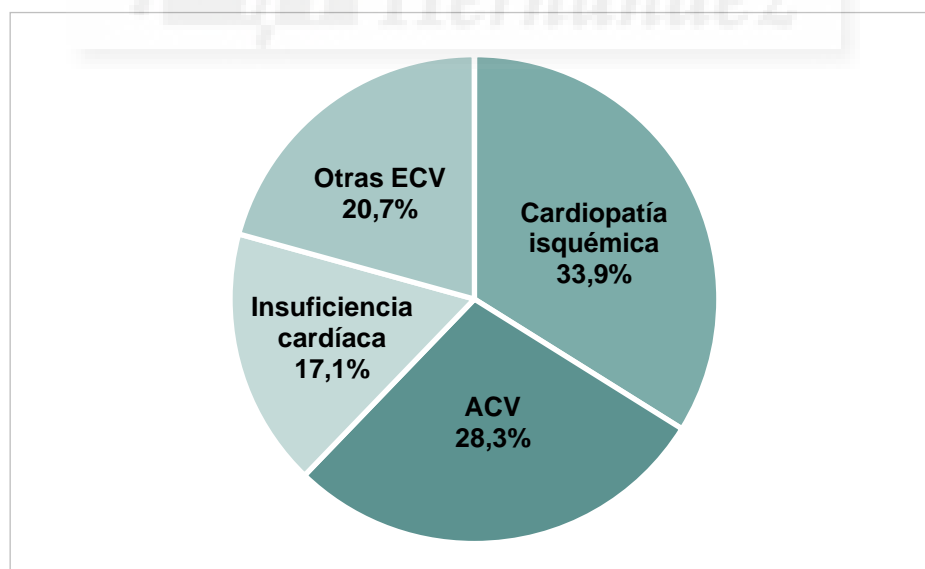


Figura 7. Porcentaje de defunciones por tipo de enfermedad cardiovascular del total de muertes vasculares. España 2013 (Instituto Nacional de Estadística 2015)

La relación entre la HTA y la afectación de órganos diana, que conlleva la aparición de ECV, es directa y continua [21,22]. Es decir, no existe un valor concreto de PA por encima del cual comience el riesgo o que por debajo del mismo desaparezca. El riesgo de complicaciones aumenta con cada incremento en la PA incluso dentro del rango normal alto (Figura 8).

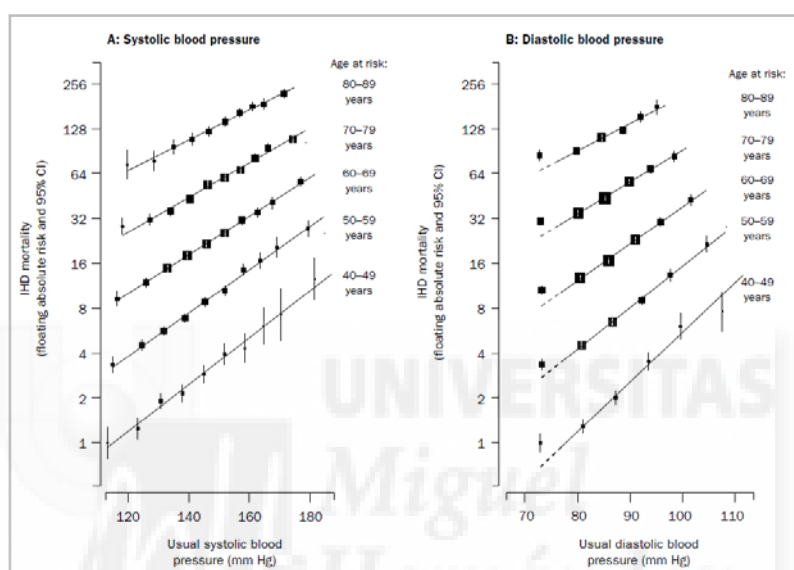


Figura 8. Correlación lineal y ascendente entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular. Extraído de Lewington S et al. Lancet. 2002;360:1903–1913

## FISIOPATOLOGÍA Y LESIÓN DEL ÓRGANO DIANA.

Se han descrito numerosos mecanismos que son importantes en la fisiopatología de la HTA. La gran mayoría de ellos participan en la disrregulación, entre otros, de las resistencias vasculares periféricas (RVP) - que a su vez dependen de la influencia del sistema nervioso simpático-, el equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, el control renal de la volemia, la contractilidad del miocardio y la estructura de la pared arterial.

a. *Disfunción endotelial*: La disfunción endotelial se caracteriza por la disminución de la liberación de factores vasodilatadores, como el óxido nítrico (NO) y el aumento de la liberación de factores vasoconstrictores, como la endotelina, el tromboxano o el TGF- $\beta$ . Todo ello produce vasoconstricción y favorece el remodelado vascular (hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la capa media, entre otras modificaciones). La disfunción endotelial y el remodelado vascular participan en el mantenimiento y progresión de la HTA y en sus complicaciones vasculares y son el nexo de unión con la aterosclerosis.

b. *Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*: El SRAA se considera una pieza clave en la aparición y el mantenimiento de la HTA esencial. Su activación contribuye a la disfunción de las células endoteliales, el remodelado vascular y la HTA [23]. La angiotensina II activa numerosos procesos celulares que contribuyen a la elevación de la PA y favorecen la lesión de órganos diana, como por ejemplo la vasoconstricción, la inflamación y el remodelado vascular y cardíaco, y la producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y volumen (Figura 9). En condiciones normales, la PA elevada disminuye la actividad renina plasmática (ARP). Sin embargo, en la HTA los niveles de ARP suelen ser normales, es decir “anormalmente elevados” para la PA que presentan. Además, existe amplia evidencia de que el bloqueo farmacológico del SRAA reduce la PA y disminuye el daño tisular

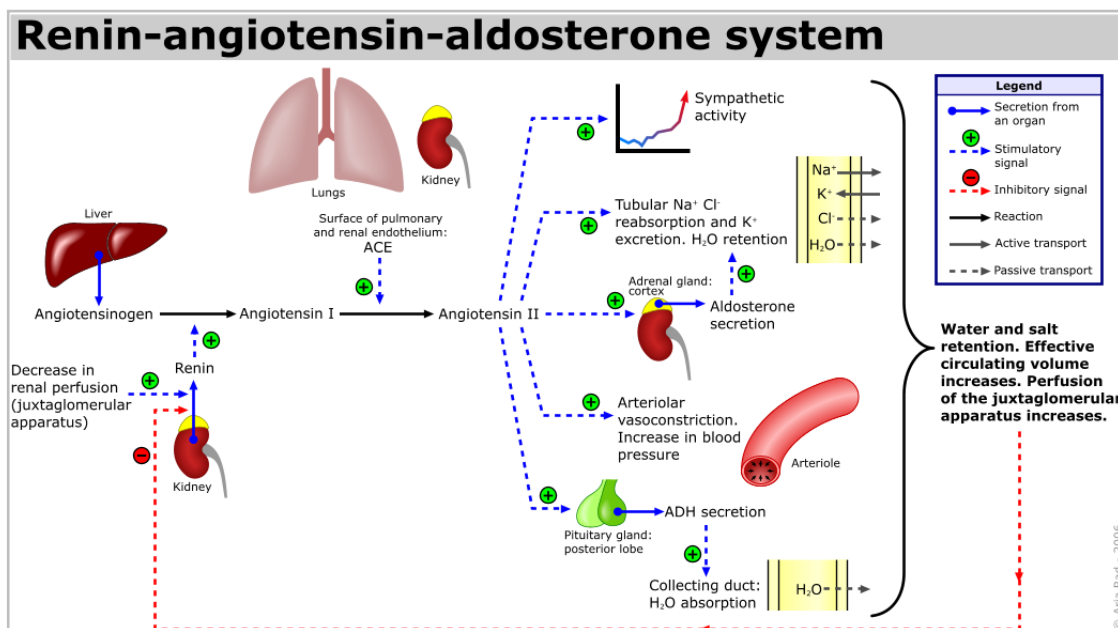


Figura 9. Cascada del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Extraído de Rad A. The renin-angiotensin-aldosterone system. Abril, 2006. Disponible en: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org).

c. *Sistema nervioso simpático (SNS)*: La activación simpática mantenida puede contribuir a la elevación de la PA tanto por sus efectos adrenérgicos directos sobre los vasos y el corazón como por la estimulación de la liberación de la renina. Los hipertensos jóvenes tienden a tener mayor actividad simpática, frecuencia cardíaca más alta y aumento de la reactividad vascular a la noradrenalina.

d. *Trastornos metabólicos*: La obesidad junto con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria pueden producir alteraciones de la capacidad vasodilatadora de la insulina (a través del NO) y una mayor activación simpática y del SRAA que conducen a la aparición de HTA [24]. También se han descrito alteraciones en el metabolismo de los mineralocorticoides y glucocorticoides.

### 1.2.1 Complicaciones cardiacas

La HTA provoca alteraciones estructurales y funcionales del corazón que afectan al miocardio auricular y ventricular, y a las arterias coronarias epicárdicas e intramurales [25-32]. De ahí nacen las 4 principales cardiopatías de la HTA: cardiopatía hipertensiva, IC, CI y fibrilación auricular (FA), que pueden aparecer solas o combinadas, con diferente gravedad y en diferentes fases evolutivas (Figura 10) [33].

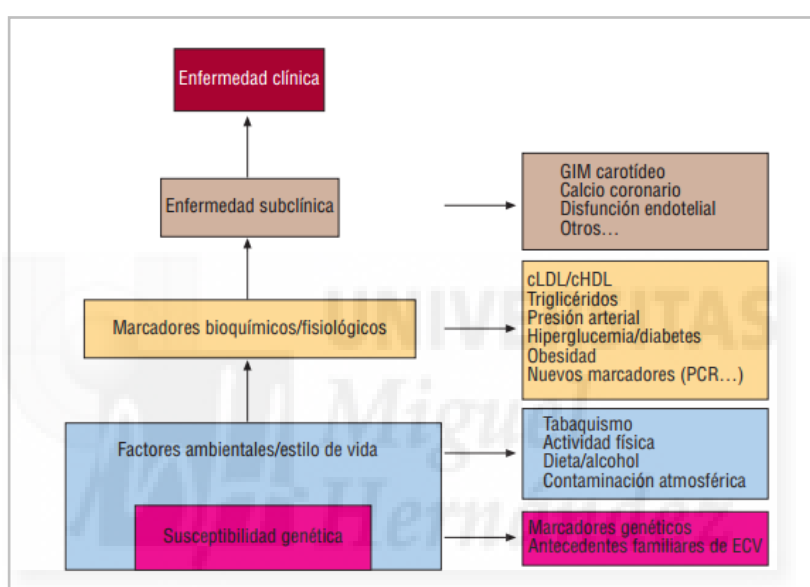


Figura 10. Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su interacción con algunos aspectos del estilo de vida y características bioquímicas y fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intímo medial; PCR: proteína C. Extraído de O'Donnel C et al. Rev Esp Cardiol. 2008 Mar;61(3):299-310

#### 1.2.1.1 CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA.

Se denomina cardiopatía hipertensiva (CH) al conjunto de cambios que se producen en el corazón como consecuencia de la HTA. Aunque habitualmente se utiliza la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) como sinónimo de cardiopatía hipertensiva, la CH no sólo implica la HVI, sino que

engloba también la existencia de fibrosis y la alteración de los vasos miocárdicos [33].

La prevalencia de la CH se sitúa entre el 15 y el 21% según las series [34-35], algo importante ya que su presencia supone un mayor riesgo de FA, enfermedad coronaria e IC (con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada y en ocasiones deprimida), con los efectos deletéreos que conlleva [36].

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) recomiendan el estudio rutinario de la afectación cardiaca en los hipertensos, ya que la HVI es un factor independiente de mal pronóstico que aumenta la aparición de eventos cardiovasculares [35-36].

La HTA es una forma típica de sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, con muy alta resistencia periférica y bajo volumen sistólico, y la forma característica de esta adaptación es la HVI de tipo concéntrica (Figura 11B), que no sólo se debe a factores hemodinámicos -estos sólo explican en un 50% su aparición-, sino también a factores genéticos y neurohumorales.

La HVI guarda una relación continua, lineal y positiva con el riesgo cardiovascular (RCV), y por cada incremento de 25 gr/m<sup>2</sup>, el RCV aumenta un 20%. Los pacientes con remodelado concéntrico (Figura 11A), si bien no presentan HVI de acuerdo al concepto clásico, tienen mayor RCV que los pacientes con geometría normal.

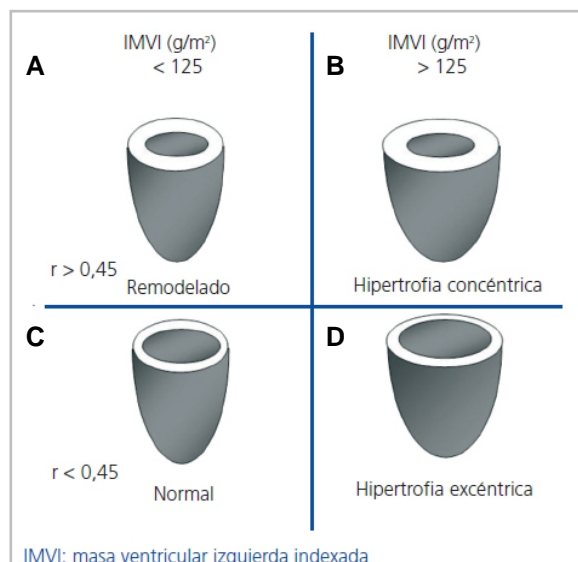


Figura 11. Cuatro tipos geométricos de remodelado ventricular izquierdo. Extraído y modificado de Ganau A et al. J Am Coll Cardiol. 1992;19(7):1550-8 [37]

Los pacientes con HVI de tipo concéntrica (Figura 12) tienen una mayor incidencia de muerte súbita y eventos coronarios agudos que los pacientes con HVI excéntrica [37], y estos más que los pacientes con remodelado concéntrico. La regresión de la HVI con el tratamiento ha demostrado tener un efecto favorable independiente sobre el pronóstico cardiovascular.

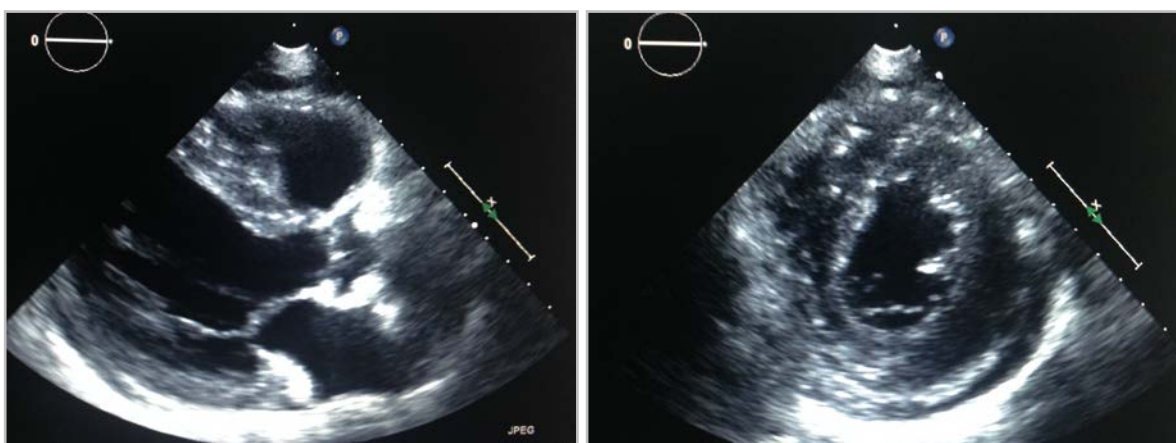


Figura 12. Ecocardiograma que muestra hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. Eje paraesternal largo (izquierda). Eje paraesternal corto (derecha)

### 1.2.1.2 INSUFICIENCIA CARDIACA.

Al igual que la HTA, la IC es uno de los principales problemas de salud pública en los países de nuestro entorno. En los países desarrollados, aproximadamente un 2% de la población adulta padece IC, una prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad, pues es inferior al 1% antes de los 50 años y posteriormente se duplica con cada década hasta superar el 8% entre los mayores de 75 años. En España tan sólo disponemos de un estudio sobre incidencia de la IC, centrado en la población de Puerto Real (Cádiz), que estudió a individuos mayores de 14 años (267.231) adscritos al Sistema Nacional de Salud entre 2000 y 2007. En él, la incidencia de IC era de 3.9 casos por cada 1000 personas-año [38].

Además, según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), se prevé que esta prevalencia se incremente hasta un 25% de aquí al 2030 como causa directa del envejecimiento de la población y el aumento de los factores de riesgo. El impacto total de la IC se incrementa por su pronóstico desfavorable a medio plazo, comparable al de las neoplasias más prevalentes [39-40]

Por otro lado, el consumo de recursos sanitarios atribuible a esta enfermedad es ingente. Históricamente, la IC ha sido causa del 3-5% de los ingresos hospitalarios en nuestro medio, y es la primera causa de hospitalización de mayores de 65 años [40-41]. Se estima que un 2% del gasto sanitario en países desarrollados se destina a la IC, y no parece que haya tendencia a la reducción de ingresos por IC en la última década.

Se estima que al menos el 50 % de los hipertensos no controlados pueden desarrollar IC [42, 43]. Aunque se han identificado otros factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, como el infarto agudo de miocardio



(IAM), la DM, la enfermedad valvular, la HVI y la miocardiopatía; la HTA es la condición más comúnmente detectada en pacientes que desarrollan IC.

Así, en el estudio Framingham de los 392 pacientes que desarrollaron IC, el 91% era hipertensos, siendo el riesgo de desarrollar IC en los hipertensos doble entre los hombres y el triple entre las mujeres con respecto a los normotensos, y aumentando la incidencia de IC al aumentar la edad y el grado de severidad de la hipertensión. De este estudio también se desprende que la hipertensión es el principal factor de riesgo para el desarrollo de IC a nivel poblacional, tanto en hombres como en mujeres [44] (Figura 13). En estudios realizados en España se describen datos similares, mostrando HTA un 71%, aproximadamente, de los pacientes diagnosticados de IC. Sólo el 19% de los hipertensos con IC tenían la PA sistólica bien controlada según las directrices internacionales (< 130 mmHg) [45].

	MUJERES	HOMBRES
Hipertensión	59 %	39 %
IAM	13 %	34 %
Ángor	5 %	5 %
Diabetes	12 %	6 %
HVI	5 %	4 %
Valvulopatía	8 %	7 %

IAM: infarto agudo de miocardio; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 13. Riesgo atribuible en la población de desarrollar insuficiencia cardíaca (%). Estudio Framingham. Extraído de Levy D et al. JAMA. 1996;275:1557-62

Como ya se ha comentado anteriormente, la HTA se asocia a un remodelado ventricular concéntrico que se caracteriza por HVI secundaria al aumento del espesor parietal. Este remodelado ventricular condiciona un aumento en la rigidez y una reducción en la distensibilidad ventricular, que lleva al desarrollo

de disfunción diastólica. En estudios ecocardiográficos de base poblacional han demostrado que la HTA es un predictor de disfunción diastólica, con una prevalencia que supera el 40% [46,47]. Parece pues que las alteraciones estructurales asociadas a la HTA se traducen en una alteración de la función diastólica ventricular, que a su vez predispone al desarrollo del síndrome clínico de IC (Figura 14).

Del mismo modo, la HTA mal controlada es uno de los principales factores precipitantes de descompensación en esta forma de IC. Por tanto, un adecuado control de la misma constituye un objetivo terapéutico fundamental en la IC.

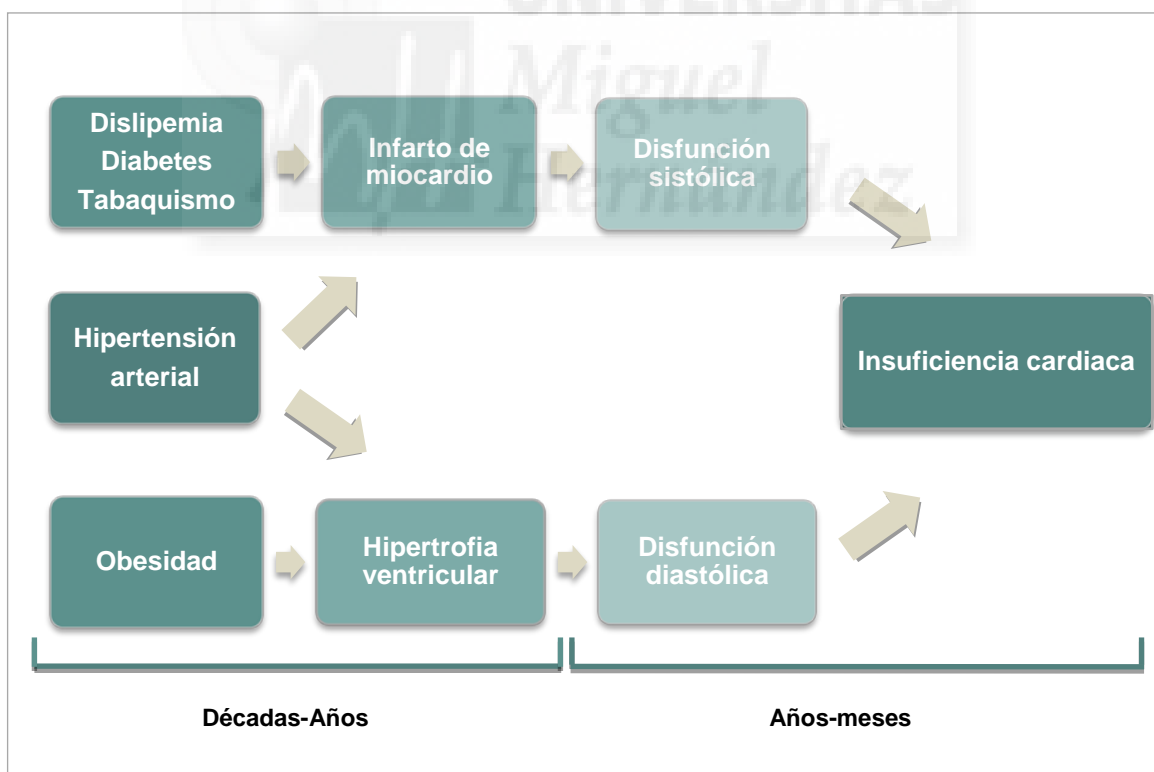


Figura 14. Cronología de la aparición de insuficiencia cardiaca en el paciente hipertenso

### 1.2.1.3 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

La HTA es un factor de riesgo independiente para CI para todos los grupos de edad, raza y sexo. Tanto la HTA como la CI tienen un alta incidencia en la población, y no es sorprendente que coexistan en un gran número de individuos. La incidencia de ambas aumenta con la edad. En un metaanálisis de 61 estudios [22], que incluía casi 1 millón de adultos, cada aumento en la PAS de 20 mmHg (o cada aumento de 10 mmHg en la PAD) duplicaba el riesgo de un evento coronario fatal. El riesgo absoluto de estos resultados adversos también aumenta con la edad.

Así mismo, se ha demostrado ampliamente que el riesgo de ECV en el paciente con HTA se reduce sustancialmente con un tratamiento antihipertensivo eficaz [48]. Las importantes reducciones de la morbilidad y mortalidad por ECV producidas en los últimos 50 años se han atribuido a la mayor disponibilidad y uso del tratamiento farmacológico para la HTA.

En este sentido, en los pacientes con cardiopatía coronaria establecida numerosos estudios han demostrado la mejoría de la isquemia miocárdica con el descenso de la PA [49-53]. Un análisis post-hoc del estudio INVEST demostró que la incidencia de eventos isquémicos disminuye significativamente después de reducir la PA (PAS <140mmHg o PAD <90 mmHg) con ambas estrategias utilizadas (Figura 15) [54].

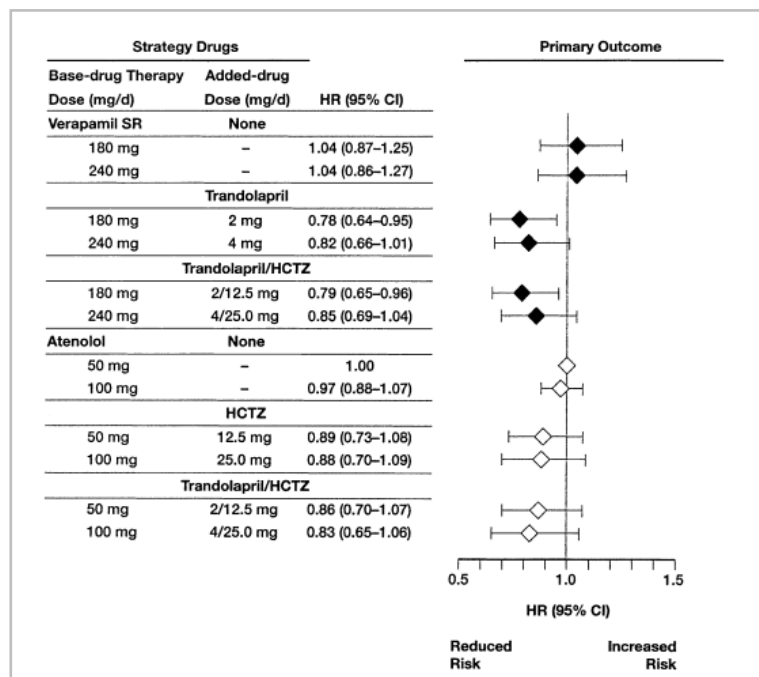


Figura 15. Reducción del riesgo relativo de eventos isquémicos según tipo y dosis de fármaco antihipertensivo. Estudio INVEST. Extraído de Pepine CJ et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47:547-551

Además del aumento de la PA, en los pacientes hipertensos el desarrollo de HVI, la reducción de la reserva coronaria y el remodelado vascular, incrementan de dos a tres veces el riesgo de enfermedad coronaria respecto a los sujetos normotensos.

A estos factores se agregan las alteraciones neurohormonales como la activación del SRAA, el aumento de la actividad adrenérgica y de la endotelina. El daño endotelial que se genera en la HTA produce una disminución del óxido nítrico y la elevación de citoquinas, aumentando la permeabilidad y favoreciendo la formación del ateroma, mientras que la rarefacción capilar contribuye a la isquemia miocárdica (Figura 16).



Figura 16. Cronología y mecanismos fisiopatológicos de la cardiopatía isquémica en el hipertenso

Por otro lado, se ha postulado que la reducción de la PAD mejora el pronóstico cardiovascular sólo cuando la perfusión coronaria se mantiene por encima del límite de autorregulación coronaria [55]. Es posible, por lo tanto, que aunque la reducción de la PA mejora el pronóstico cardiovascular en hipertensos, cualquier reducción de la PA diastólica a niveles inferiores a los niveles de autorregulación podría reducir el flujo sanguíneo coronario. Esto puede traducirse en un repunte en la incidencia de eventos coronarios cuando la PA diastólica baja más allá de este punto, especialmente cuando el consumo de oxígeno se incrementa en el miocardio, como ocurre durante el ejercicio. La relación entre la PA diastólica y los eventos coronarios, si esto fuera cierto, mostrará una 'curva en J'. A este hecho se suma que no se disponen de datos sobre el nivel de PA diastólica que corresponde al límite inferior de autorregulación en la circulación coronaria humana, tanto en individuos sanos como en pacientes con hipertensión y CI.

#### 1.2.1.4 FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente, y tiene lugar en un 1-2% de la población general [56], más frecuentemente en hombres [57]. Más de 6 millones de europeos padecen esta arritmia, y se calcula que su prevalencia se va a doblar, como mínimo, en los próximos 50 años a medida que la población envejezca. La prevalencia de la FA aumenta con la edad, desde el 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años.

La HTA se considera actualmente la causa más común de FA, seguida de la CI [58,59] (Tabla 1).

Hipertensión arterial (50.8%)
Cardiopatía isquémica (26.1%)
Valvulopatías (4.9%)
Miocardiópatías (4.8%)
EPOC, Cor pulmonare
Embolismo pulmonar
Pericarditis, miocarditis, cirugía
Hipertiroidismo
Intoxicación digitálica
FA idiopática o aislada (10-20%)

Tabla 1. Etiología de la fibrilación auricular (FA). Extraído y modificado de Wyse DG et al. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33

En el estudio Framingham se demostró que la HTA *per se* duplicaba el riesgo de FA [59]. La aparición de esta arritmia supone un importante deterioro de la calidad de vida, incrementando el riesgo de mortalidad total, ictus, insuficiencia cardiaca e incluso deterioro cognitivo.

En España, el registro CARDIOTENS II realizado en unos 15.000 pacientes atendidos en consultas de atención primaria y cardiología durante un período de 2009, se evidenció que el 10% de la muestra tenía FA, y de ellos el 87.9% eran hipertensos. Así mismo, el estudio FAPRESS en 2010, analizó la prevalencia de FA en la población mediterránea hipertensa, estimándose en un 10% de la muestra estudiada, y siendo la edad, el alcohol, la cardiopatía estructural y el filtrado glomerular los factores asociados a FA [60].

Otros factores etiológicos relacionados con la aparición de de FA son la DM, CI aguda y crónica, valvulopatías, miocardiopatías, etc; sin olvidar que hasta un 20% de los casos de FA suceden en pacientes sin patología orgánica demostrada y por tanto se consideran idiopáticos (Tabla 1). En la miocardiopatía hipertrófica, la aparición de FA es más frecuente y conlleva en un gran número de pacientes deterioro de su situación clínica, por lo general de forma transitoria. La aparición de FA en pacientes sometidos a cirugías (cardíaca y no cardíaca) o procedimientos mínimamente invasivos (implante de prótesis aórtica transcater, valvuloplastia mitral...) es relativamente frecuente y presenta connotaciones pronósticas.

#### FISIOPATOLOGÍA HTA Y FA.

La HTA, sobre todo si está mal controlada, provoca el desarrollo de HVI, que es una de las principales expresiones del daño orgánico subclínico y es un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares, incluyendo el desarrollo de FA. En presencia de HVI, se incrementan la rigidez ventricular y la presión de llenado, disminuye la reserva de flujo coronario, aumenta el estrés parietal y hay una activación del sistema nervioso simpático (SNS) y

del SRAA [61]. A nivel auricular, existe un remodelado con dilatación de la aurícula izquierda (AI), además de proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, junto con un aumento de depósito de tejido conectivo y fibrosis, que son los puntos clave de este proceso [62].

Este remodelado estructural y dilatación de la AI provoca una disociación eléctrica y una conducción heterogénea que facilita la iniciación y perpetuación de la FA; se crea un sustrato electro-anatómico que genera múltiples circuitos de reentrada que pueden perpetuar la arritmia (Figura 17).

Las principales características que influyen en que aparezca FA en los pacientes hipertensos se conocieron a partir del estudio PIUMA [63], donde se identificaron como predictores de FA la edad y la masa ventricular izquierda, y el tamaño de la aurícula izquierda (AI) como predictor de la cronificación de la arritmia.

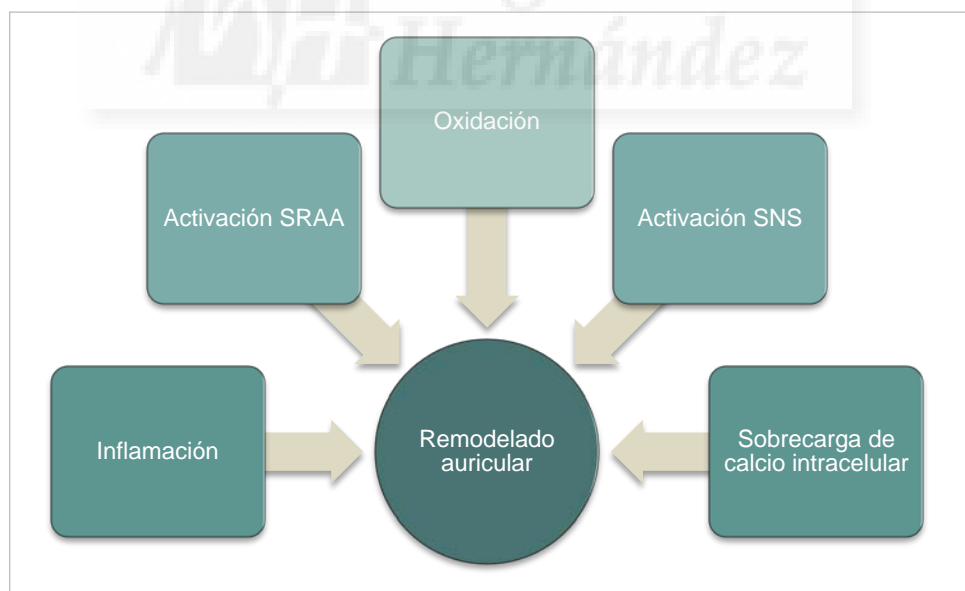


Figura 17. Posibles mecanismo de remodelado auricular. SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona



Tanto en ensayos clínicos como en registros se ha comprobado esta frecuente asociación. Así, en el estudio VIIDA, llevado a cabo por la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología, el 24% de los pacientes hipertensos que presentaban HVI en el electrocardiograma tenía FA [64]. Por otro lado, los hipertensos con FA con frecuencia presentan otras patologías cardíacas: en el registro VALYCOR, en el que se reclutaron pacientes con HTA y alguna disfunción cardíaca, el 46% presentaba FA, y entre estos el 17,5% también tenía IC, el 3,2% HVI y el 8,8% IC e HVI; únicamente el 16% presentaba la arritmia aislada [65].

### **1.2.2 Complicaciones renales**

En la actualidad, la HTA es la segunda causa más frecuente de insuficiencia renal (IR) -la primera es la diabetes mellitus- y alrededor del 25% de los pacientes en hemodiálisis crónica sufre nefroesclerosis hipertensiva [66]. El término nefroesclerosis o sus sinónimos se utilizan para referirse a la enfermedad renal que puede aparecer como complicación de la HTA esencial, afectando principalmente a la microvasculatura preglomerular, y que resulta de intentos repetidos y continuados de autorregulación. Puede detectarse principalmente con el hallazgo de función renal disminuida o excreción urinaria de albúmina elevada. Probablemente, esta enfermedad es la expresión en el riñón de la enfermedad vascular sistémica que afecta a otros territorios vasculares y produce procesos como la CI, la enfermedad cerebrovascular o la arteriopatía periférica. El diagnóstico de nefroesclerosis suele ser clínico, sin confirmación anatomopatológica, y se basa en una serie de criterios que se exponen en la tabla 2.

1. Historia familiar de HTA
2. Sexo hombre y edad superior a 55 años
3. Historia de HTA esencial, no maligna, de largo tiempo de evolución
4. Presencia de HVI
5. Daño vascular aterosclerótico a otros niveles: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular
6. Ausencia de diabetes mellitus
7. Nivel de creatinina inicial entre 1,3 y 2,0 mg/dL. Filtrado glomerular estimado inicial 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Proteinuria inferior a 1,0 g/24h. Ausencia de microhematuria
8. La progresión de la insuficiencia renal es, habitualmente, infrecuente o lenta
9. Dislipemia e hiperuricemia asociados
10. Riñones simétricos y ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía
11. La enfermedad es predominante en la raza negra

Tabla 2. Diagnóstico de nefrosclerosis hipertensiva. Datos clínicos de sospecha. Consenso sobre Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Española de Nefrología

En el desarrollo de la nefrosclerosis hipertensiva intervienen tres tipos de factores: la respuesta anómala de los vasos glomerulares a la HTA -que se explica más adelante-, la susceptibilidad genética y racial y los factores ambientales. Se sabe que las personas de raza negra están más expuestas al desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva que las de raza blanca, independientemente de cuál sea la duración y la severidad de la hipertensión [67]. Y se ha propuesto que ciertos factores ambientales (ingesta exagerada de sal, consumo crónico de anti-inflamatorios no esteroideos, intoxicación por plomo) también pueden facilitar las alteraciones de la hemodinámica glomerular en los hipertensos que desarrollan nefrosclerosis [68, 69].

Múltiples estudios observacionales han mostrado que la HTA es un factor de riesgo modificable tanto para el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC) como para su progresión [67-69].

En el estudio MRFIT se demostró la relación directa entre el control de la PA y el riesgo relativo de desarrollar ERC de manera independiente a la edad, la raza, los ingresos, los niveles de colesterol, el hábito tabáquico, el tratamiento de la DM y la presencia de CI (Figura 18) [70].

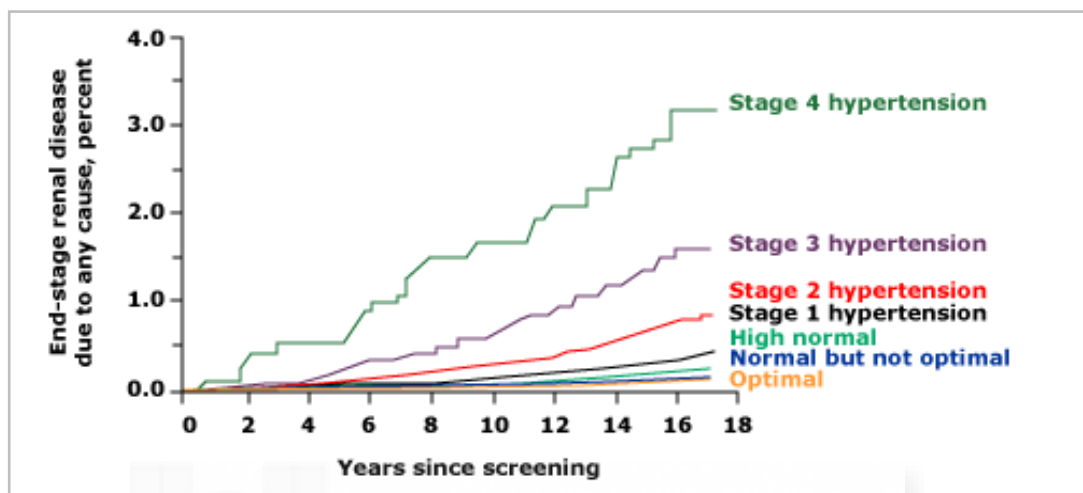


Figura 18. La incidencia acumulada de IR terminal, debido a cualquier causa, según la categoría de PA. Población extraída del estudio MRFIT. Klag MJ et al. N Engl J Med 1996;334:13-8

Desde entonces han sido múltiples los estudios que confirman estos resultados. Tozawa et al [71] observaron que valores de PA por encima del rango "normal alto" (131/79 mmHg en varones y 131/78 mmHg en mujeres) se asociaron con un incremento progresivo del riesgo de ERC terminal en una población de 98.759 sujetos, incluso tras ajustar por proteinuria y excluyendo a los pacientes con DM.

Los mecanismos patogénicos por los cuales la HTA induce IR se inician fundamentalmente, y a modo de resumen, en cambios en el tono de la arteriola aferente. De forma fisiológica cambios en el tono de la arteriola aferente influidos tanto por el reflejo miogénico como por el *feedback* túbulo-glomerular tienen un papel relevante en proteger al glomérulo de los cambios de PA sistémica, impidiendo el desarrollo de hipertensión intraglomerular. La

disfunción de estos mecanismos en pacientes con HTA y cierta susceptibilidad genética, conduce a un deterioro de la autorregulación, de manera que incrementos de la PA sistémica estarán asociados con aumentos de la presión intraglomerular, que lleva al desarrollo de esclerosis glomerular y deterioro progresivo de la función renal (Figura 19) [72].

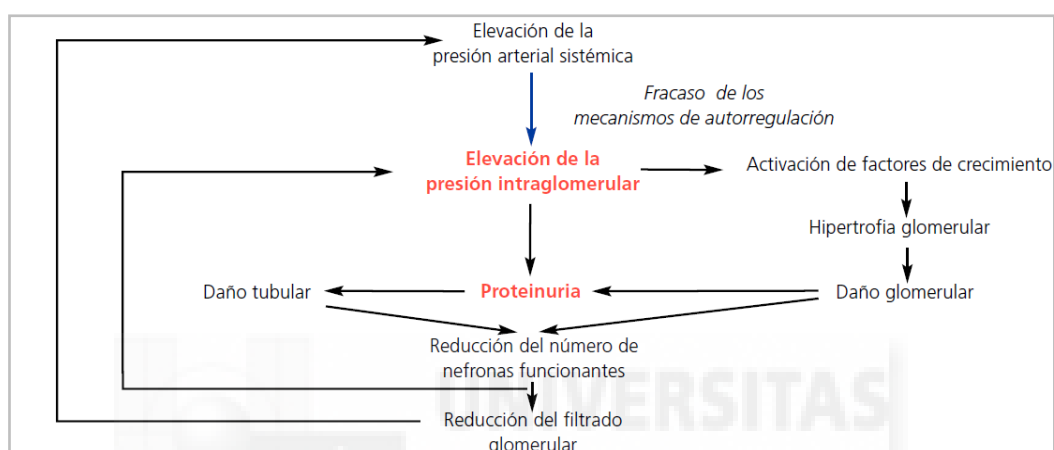


Figura 19. Mecanismos de daño renal en la HTA. Extraído de Santamaría-Olmo R. NefroPlus 2013;5(1):4-11. [73].

El cálculo del filtrado glomerular por la Fórmula MDRD, y más recientemente con la fórmula CKD-EPI, permite detectar de forma más precoz la IR, cuando la creatinina aún puede ser normal.

El daño renal en la HTA se manifiesta progresivamente por microalbuminuria (excreción <200 ó 300 mg/24 horas), que evidencia sólo daño funcional y reversible; proteinuria clínica (excreción >200 ó 300 mg/24 horas) expresión de daño orgánico; y finalmente IR crónica con creatinina >1,4 ó 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina <60 ml/min ó 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; por otra parte, la presencia de estas alteraciones bioquímicas no sólo indican lesión renal, sino que además son importantes marcadores pronóstico de alto RCV.

Del mismo modo que la HTA puede ser parte de la génesis de la IR, la enfermedad renal puede causar HTA o contribuir a su desarrollo, y por tanto también puede estar relacionada con el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos, sobre todo por el desarrollo de un estado vasculopático en estos pacientes que facilita el desarrollo de lesiones del sistema cardiovascular. En este sentido, el estudio *Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale* (PIUMA) evaluó, de forma prospectiva, la evolución de pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y con unos valores basales de creatinina etiquetados como normales (<1,5 mg/dl en varones y <1,4 mg/dl en mujeres). La incidencia de complicaciones cardiovasculares aumentó progresivamente desde el primer cuartil de la distribución de la creatinina hasta el último. Los autores concluyeron que la concentración de creatinina, aun dentro del rango de la normalidad, es un predictor independiente de morbilidad cardiovascular (Figura 20) [74].

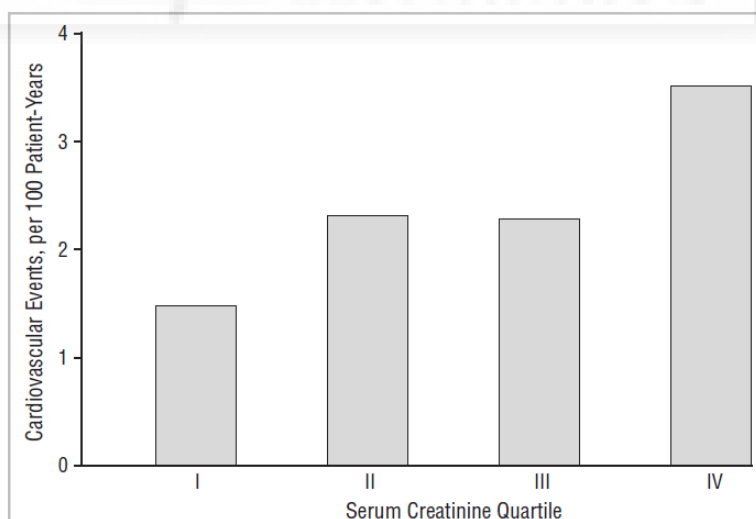


Figura 20. Aumento progresivo de la morbilidad cardiovascular según distribución en cuartiles de la creatinina sérica en población hipertensa del estudio PIUMA. Valores de corte de los cuartiles: 0.94, 1.04 y 1.17 mg/dL para hombres y 0.79, 0.86, 0.95 mg/dL para mujeres. Extraído de Schillaci G et al. Arch Intern Med 161: 886-891, 2001

En términos epidemiológicos, el resultado final de esta relación entre HTA e IR es doble: por un lado, el riesgo de desarrollo de IR es elevado en los sujetos hipertensos; por otro lado, el riesgo de presentar HTA y eventos cardiovasculares es también elevado en los sujetos con una nefropatía crónica.

### 1.2.3 Complicaciones cerebrales

La HTA es el mayor factor de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) o ictus. La presencia de otros FR, incrementa aún más el mismo. En los sujetos hipertensos, especialmente ancianos, no es infrecuente el hallazgo de infartos cerebrales, infartos lacunares, microhemorragias y lesiones de la sustancia blanca, que han cursado de forma asintomática, y que pueden detectarse mediante TC, o de forma más fiable mediante RM (Figura 21) [75].

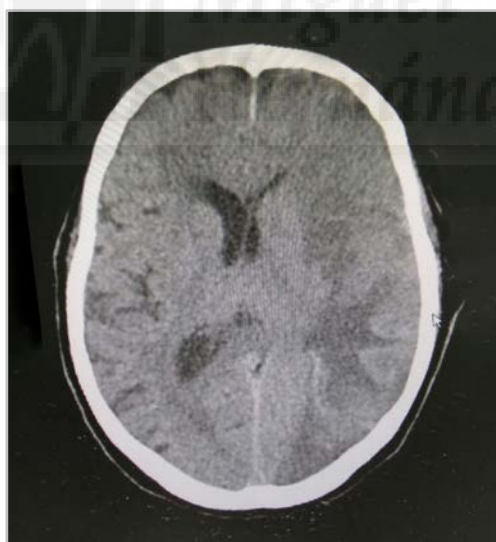


Figura 21. Imagen de TAC cerebral. ACV aterotrombótico extenso por oclusión de arteria cerebral media izquierda

El riesgo de ACV es entre 3 y 4 veces superior entre los pacientes con HTA [76]. Una reducción de la PA sistólica de 10 a 12 mmHg y de 5 a 6 mmHg de

la PA diastólica se asocia con una reducción del 38% en la incidencia de ACV [77].

La HTA tiene un importante rol fisiopatológico sobre los vasos cerebrales, contribuyendo tanto al desarrollo de enfermedad arterial cerebral de grandes vasos -aterosclerosis- como de pequeños vasos –arteriosclerosis-. Los ACV aterotrombótico, suelen ser infartos de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical en pacientes con presencia de uno o varios FRCV. Las lesiones ateroscleróticas afectan de forma predominante a la bifurcación y curvatura de arterias extracraneales y grandes arterias intracraneales.

La enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso es la manifestación más frecuente en pacientes hipertensos. A este nivel, los cambios morfológicos y el engrosamiento de la pared arterial, preserva la barrera hemato-encefálica pero genera una mayor resistencia al flujo sanguíneo favoreciendo el desarrollo de los llamados infartos lacunares, que representan más del 70% de las lesiones cerebrovasculares de la HTA. El deterioro de la pared arterial lleva a la aparición de microaneurismas. La ruptura de los mismos origina focos de microhemorragias, generando un deterioro progresivo de las funciones superiores, la llamada encefalopatía hipertensiva (Figura 22).



Figura 22. Mecanismo fisiopatológicos de la encefalopatía hipertensiva

Las hemorragias hipertensivas más frecuentes son lenticulares y talámicas, y, en menor medida, protuberanciales y cerebelosas. Infartos y hemorragias suelen coexistir en un mismo paciente.

Un patrón lesional diferente es la leucoaraiosis o rarefacción de la sustancia blanca periventricular. Se produce por desmielinización vinculada a isquemia e hipoxia por hipoperfusión secundaria a retracción, engrosamiento y rigidez de las arterias profundas y aumento del espacio perivascular. Se asocia a la edad y a los FRCV, pero también se observa en la enfermedad de Alzheimer. No se asocia, por ende, solamente a la HTA, pero muchos hipertensos la muestran.

La presencia y patrón geométrico de HVI también representan un marcador modificable de riesgo cerebrovascular. El remodelado concéntrico, en el que la masa ventricular no varía pero el grosor relativo de la pared aumenta, se asocia a rigidez arterial y engrosamiento arterial miointimal en ancianos sin HTA o con HTA sistólica, y a un riesgo leve de infartos lacunares. Pero la hipertrofia concéntrica, en la que aumentan tanto la masa ventricular como el grosor relativo de la pared, que pueden retrogradar con antihipertensivos, se vincula a un riesgo alto de infartos lacunares [78,79].

El adecuado tratamiento de la HTA ha logrado reducir en un importante porcentaje el riesgo de ACV isquémico y hemorrágico [80,81]. Así mismo, la prevención del ACV recurrente a través del tratamiento antihipertensivo ha demostrado beneficio que se extiende a personas con o sin historia de HTA [82,83].



#### 1.2.4 Complicaciones en la vasculatura periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) afecta a un 15-20% de los sujetos mayores de 70 años [84-85], si bien es probable que su prevalencia sea aún mayor si analizamos a los sujetos asintomáticos. La EAP se relaciona con morbilidad y mortalidad cardiovascular siendo un fuerte predictor independiente de otros FRCV.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la EAP han sido plenamente identificados y, básicamente, son los mismos que favorecen la aparición de la arteriosclerosis. Aproximadamente un 95% de individuos con EAP tiene, al menos, uno de los FRCV tradicionales.

Con respecto a los FRCV no modificables, el sexo masculino, la raza negra y la edad son los factores más relacionados. La incidencia y la prevalencia de EAP aumentan con la edad de forma alarmante, de tal manera que la prevalencia es cercana al 2,5% en la franja de edad de 50-59 años y asciende hasta el 14,5% en mayores de 70 años [86-87].

De entre los FRCV modificables, la DM y el tabaquismo los que están más específicamente relacionados con la EAP. El tabaco es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de EAP y sus complicaciones, aumentando el riesgo de esta enfermedad en 2-6 veces. Con respecto a la DM, su presencia se asocia con un incremento de dos a cuatro veces superior de desarrollar EAP y entre 3,5 y 8,6 veces de riesgo de claudicación en hombres y mujeres respectivamente (Figura 23) [88,89].

Marcadores serológicos como la hiperfibrinogenemia y la hiperhomocisteinemia o estados de hipercoagulabilidad presentan una actividad documentada con el desarrollo de la EAP, mientras que la ingesta moderada de alcohol y la práctica habitual de ejercicio han demostrado tener un papel protector [87].

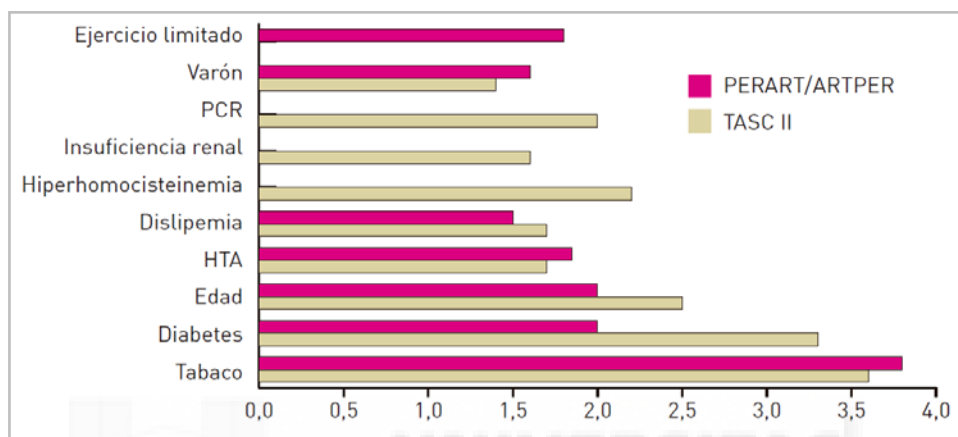


Figura 23. Asociación entre EAP y factores de riesgo (*odds ratio*) según estudio TASC II y el estudio PERAT/ARTPER. PCR: proteína C reactiva. Extraído de Guía Española de Consenso Multidisciplinar en Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores. 2012

En lo que respecta a la HTA, es el FRCV más frecuente y se relaciona con la presencia de enfermedad cardiovascular, incluida la EAP, aunque el riesgo relativo es menor que con otros factores, como el tabaco o la DM. Se ha demostrado la relación de HTA y EAP en estudios epidemiológicos, aunque la interpretación de los resultados es controvertida porque la PA forma parte de la definición de la enfermedad (índice tobillo-brazo) y puede también afectar el grado de isquemia y la aparición de síntomas. Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre el aumento de la PA y la claudicación [86,87].

El estudio Framingham ha proporcionado la evidencia epidemiológica más convincente de la relación entre la HTA y la EAP, pero no la única [88-90]. En él, los hipertensos tenían 2,5-4 veces más riesgo de claudicación que los

normotensos en hombres y mujeres respectivamente, siendo el riesgo proporcional a la severidad de la HTA.

La PA sistólica puede ser un factor de mayor riesgo de claudicación intermitente que la PA diastólica, e incluso un factor de riesgo independiente [89-94]. Otros autores también consideran la PAD como factor de riesgo cardiovascular independiente [95].

En este sentido, trabajos realizados en personas mayores de 60 años portadoras de HTA sistólica aislada, demostraron, una prevalencia de EAP del 25,5% [96]. Los valores de PA >140-90 mmHg, se correlacionan con un aumento del riesgo relativo para desarrollar EAP de 5,7 en el hombre y 4,0 en la mujer hasta los 64 años, y del 2,0 en el hombre y 2,6 en la mujer, mayor de los 64 años.

Por otro lado, la HTA es, probablemente, tanto un efecto como una causa de aterosclerosis, pudiendo favorecer cierto grado de retraso en el inicio de los síntomas de claudicación intermitente en los pacientes con EAP por elevación de la presión de perfusión central, por lo cual no es extraño que los pacientes con HTA desarrollen claudicación intermitente cuando la HTA es descubierta y tratada [97].

El índice tobillo-brazo (ITB) es un método sencillo de realizar, altamente reproducible, no invasivo, con fuerte correlación angiográfica [98], para diagnosticar y evaluar la presencia y severidad de la EAP. En este sentido, Bertomeu et al en un subestudio del registro PAMISCA, evidenciaron la presencia EAP determinado por ITB en un 39.8% de pacientes con CI aguda. A su vez, se evidenció que un ITB > 0.90 se asociaba con un aumento de la

mortalidad cardiovascular y un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (Figura 24) [99].

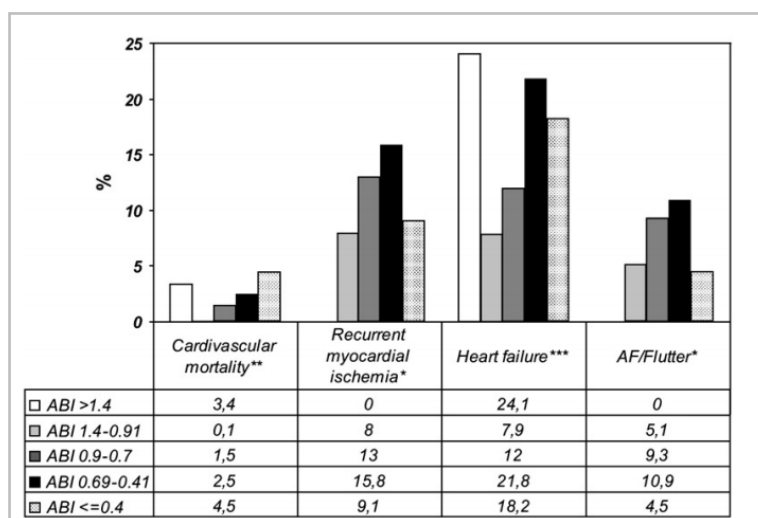


Figura 24. Complicaciones hospitalarias clasificadas según el nivel de ITB en 1405 pacientes con síndrome coronario agudo. Extraído de Bertomeu V. et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Aug;36(2):189-96

### 1.3 Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular total. Escalas de valoración del riesgo cardiovascular

Ya hemos visto que las ECV son la principal causa de muerte en el mundo y son responsables de aproximadamente 16,7 millones de muertes al año, la mayoría de IAM y ACV. Si las tendencias actuales continuaran, para el 2020 se espera que las muertes alcanzarán aproximadamente 25 millones por año. Si tenemos en cuenta las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular asintomática (como por ejemplo el daño cardiaco en HTA) se estima que 128 millones de personas estarían afectadas (Figura 25) [100]. La mayor carga de

las ECV es atribuible no tanto a la mortalidad, sino a los eventos cardiovasculares no fatales y sus consecuencias a largo plazo.

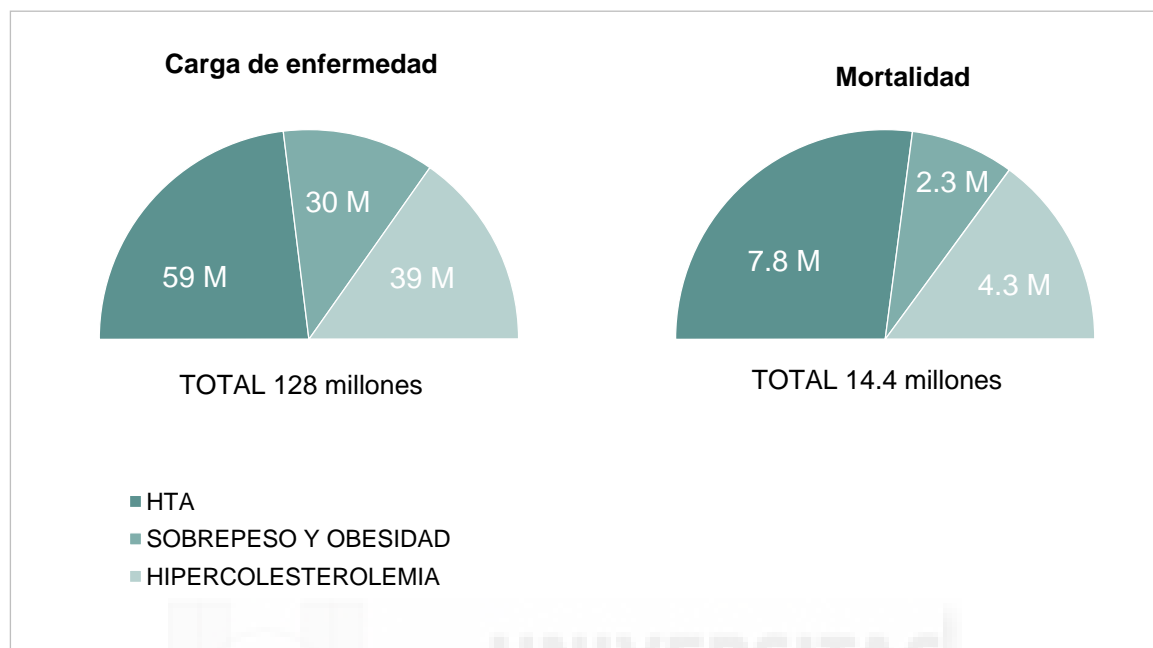


Figura 25. Mortalidad global y carga de enfermedad debida a enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo mayores por sujetos >30 años. Los números de muertes (a la izquierda) o de carga de enfermedad (a la derecha) se presentan en millones. Modificado de Dahlöf. Am J Cardiol. 2010 Jan 4;105(1 Suppl):3A-9A

El crecimiento en la incidencia de las ECV está relacionado principalmente con el aumento de la mediana de supervivencia y la aparición de factores de riesgo en los países en desarrollo. No sólo está aumentando la prevalencia de FRCV individuales, sino también de aquellos que se presentan de forma simultánea. La prevalencia del síndrome metabólico, un conjunto de factores de riesgo relacionados con la obesidad abdominal, HTA, dislipemia y resistencia a la insulina, aumentó en un 34% en los últimos 10 años.

El concepto de RCV hace referencia a la probabilidad absoluta de tener un episodio cardiovascular en los 10 años siguientes de su cálculo. La PA y el riesgo de padecer una ECV están asociados, como una relación “dosis-respuesta” de manera fuerte, continua e independiente aún en el rango de los

valores considerados normales [101,102]. La evidencia del efecto que tiene la PA sobre el RCV proviene de estudios prospectivos poblacionales sobre morbilidad y mortalidad por IAM, ACV, IC e IR terminal, y de estudios con asignación al azar sobre la eficacia de la terapéutica antihipertensiva para reducir esta morbi-mortalidad.

Por otro lado, la importancia de la determinación del RCV asociado a HTA se basa en la evidencia de que la mayoría de los hipertensos tienen otros factores de riesgo cardiovascular adicionales que, cuando son simultáneos a la HTA, se potencian entre sí, dando lugar a un RCV total que es superior a la suma de sus componentes [21].

Es por ello, que se han ido desarrollando diferentes estrategias de medición del riesgo cardiovascular, la mayoría de ellas en forma de escalas:

### **1.3.1 Baremo de riesgo de Framingham**

El *Framingham Heart Study*, fruto de la colaboración entre *National Heart Lung and Blood Institute* y la Universidad de Boston, es un estudio prospectivo de base poblacional que comenzó en Framingham en 1948 con la cohorte original. En él, durante los últimos 68 años, se han recogido datos sobre las enfermedades cardiovasculares y sus factores predisponentes. Es un estudio pionero en la investigación epidemiológica de las enfermedades crónicas no infecciosas, y los métodos, estadísticos y de análisis e interpretación de datos que ha utilizado, han tenido una amplia difusión en este campo [103].

El baremo de Framingham se basa en los datos de este estudio. Es el baremo recomendado en las directrices de práctica clínica estadounidenses para

estratificar el riesgo del paciente y guiar el tratamiento de los factores de riesgo. La estimación obtenida se refiere al RCV global, lo que significa el riesgo de enfermedad coronaria (fatal y no fatal), ictus, insuficiencia cardiaca y EAP (Figura 26). Cabe destacar que, aunque dicho baremo funciona bien en poblaciones con RCV similar a los EE.UU., aplicado a los países europeos sobreestima el riesgo.

Mujer edad	Puntos	Hombre edad	Puntos	HDL-c mg/dl	Puntos	Coolest. - total	Puntos	PAS	Puntos
30	- 12	30	- 2	25-26	7	139-151	- 3	98-104	- 2
31	- 11	31	- 1	27-29	6	152-166	- 2	105-112	-1
32	- 9	32-33	0	30-32	5	167-182	- 1	113-120	0
33	- 8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1
34	- 6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2
35	- 5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3
36	- 4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4
37	- 3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5
38	- 2	42-43	6	51-55	- 1	289-315	5	173-185	6
39	- 1	44-45	7	56-60	- 2	316-330	6		
40	0	46-47	8	61-66	- 3				
41	1	48-49	9	67-73	- 4				
42-43	2	50-51	10	74-80	- 5				
44	3	52-54	11	81-87	- 6				
45-46	4	55-56	12	88-96	- 7				
47-48	5	57-59	13						
49-50	6	60-61	14						
51-52	7	62-64	15						
53-55	8	65-67	16						
56-60	9	68-70	17						
61-67	10	71-73	18						
68-74	11	74	19						

Otros Factores	Puntos
Tabaquismo	4
Diabetes: Hombres	3
Mujeres	6
Hipertrofia Vizda.	9

Puntos y Riesgo coronario a los 10 años

Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
< 1	< 2%	9	5%	17	13%	25	27%
2	2%	10	6%	18	14%	26	29%
3	2%	11	6%	19	16%	27	31%
4	2%	12	7%	20	18%	28	33%
5	3%	13	8%	21	19%	29	36%
6	3%	14	9%	22	21%	30	38%
7	4%	15	10%	23	23%	31	40%
8	4%	16	12%	24	25%	32	42%

Figura 26. Tabla de riesgo de Framingham clásica. Modificado de D'Agostino RB et al. Circulation 2008;117:743-53

### 1.3.2 Baremo SCORE

El baremo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) se creó para proporcionar mejor predicción del RCV total de los pacientes europeos, siendo diseñado y calibrado en cohortes europeas representativas [104].

Permite estimar el riesgo a 10 años de la primera complicación aterosclerótica letal (IAM, ACV, cualquier complicación arterial periférica o muerte súbita) en función de los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, PA sistólica y colesterol total. Se dispone de tablas diferentes para las regiones europeas de alto y de bajo riesgo, así como para ambos sexos; hay también adaptaciones para diferentes países, entre ellos España (Figura 27).

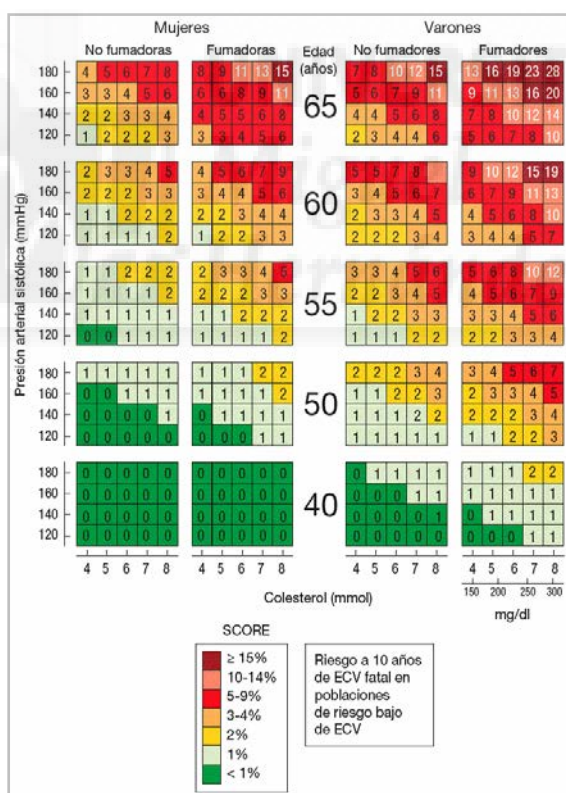


Figura 27. Tabla para la valoración del riesgo cardiovascular según el algoritmo SCORE para los países de riesgo bajo de enfermedad cardiovascular. Modificado de Conroy RM et al. Eur Heart J 2003;24:987-1003



El RCV se clasifica en cuatro categorías en función del riesgo añadido al riesgo medio de la población: riesgo añadido bajo, moderado (<5%), alto ( $\geq 5$  y <10%) o muy alto ( $\geq 10\%$ ).

En lo que respecta a la población hipertensa, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre manejo de la HTA de 2010, y más recientemente las de 2013, subrayaron la importancia de buscar y reconocer los primeros signos de daño hipertensivo que, si están presentes, ponen al paciente en una clase de mayor riesgo y, por consiguiente, se precisará una actitud terapéutica más agresiva [21], asociando la escala de riesgo SCORE según cifras de PA (Figura 28).

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	PAS normal elevada 130-139 ó PAD 85-89	HTA grado I PAS 140-159 ó PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	HTA grado 3 PAS $\geq 180$ ó PAD $\geq 110$
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado elevado	Riesgo elevado
$\geq 3$ FR	Riesgo bajo moderado	Riesgo moderado elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado
Lesión OD, ERC fase 3 o diabetes	Riesgo Moderado elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado - muy elevado
ECV sintomática, ERC fase $\geq 4$ ó diabetes con DO/FR	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado

Figura 28. Estratificación del riesgo cardiovascular total en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto riesgo dependiendo de las cifras de PA sistólica y diastólica y la presencia de FRCV. Modificado de Mancia G. et al. J Hypertens. 2013; 31:1286-88

### 1.3.3 Limitaciones actuales en la estimación del riesgo cardiovascular

La disponibilidad de métodos para la estimación del riesgo ha cambiado sustancialmente el manejo de pacientes en prevención primaria. Sin embargo, todos los algoritmos adolecen de la misma limitación: la estimación del riesgo es a 10 años, es decir, a corto plazo.

En el momento actual, la cuantificación del riesgo a largo plazo sólo es posible para poblaciones en función del número de FRCV presentes en el momento de la observación. Sin embargo, en el 2009 se creó un nuevo algoritmo (basado en la cohorte original del Estudio de Framingham) que puede estimar el riesgo absoluto individual de enfermedad cardiovascular en 30 años (Figura 29) [105]. Este baremo, que aún no ha sido validado externamente en otras cohortes fuera de los EE.UU., está diseñado para acompañar la estimación del riesgo a corto plazo.

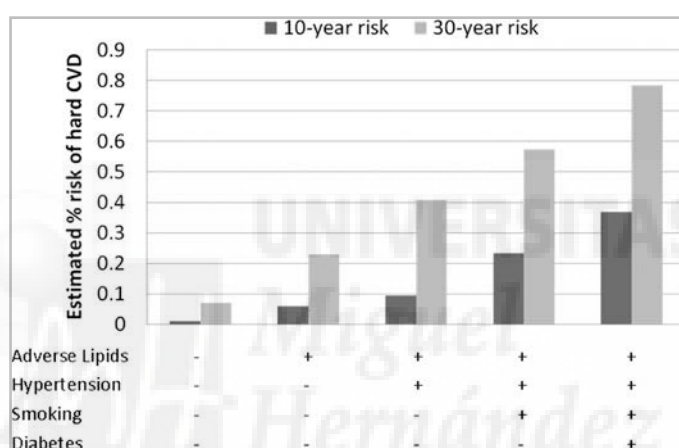


Figura 29. Estimación del riesgo cardiovascular total a 10 años vs 30 años para hombres de 45 años con diferentes perfiles de riesgo. Extraído de Pencina MJ, et al. *Circulation* 2009;119:3078-84

Otra limitación de los algoritmos de estimación del RCV se centra en los pacientes con riesgo moderado. Los factores de riesgo tradicionales no explican por completo la fisiopatología de las ECV; por su parte, los algoritmos que se desarrollaron para calcular el riesgo tienen valores de discriminación bastante modestos. La mayoría de las personas que desarrollan eventos, de hecho, se ponen en la categoría de “riesgo moderado”, una banda de riesgo numéricamente mucho mayor que la de los de alto riesgo o bajo riesgo. Para esta zona de riesgo, sin embargo, no

existen datos epidemiológicos suficientemente sólidos para justificar un tratamiento agresivo como en el rango de alto riesgo. El objetivo de la investigación en el desarrollo de baremos de riesgo era, en la última década, tratar de mejorar la predicción de los algoritmos utilizando los nuevos marcadores (bioquímicos o instrumentales) que la investigación había descubierto en la fisiopatología de esta enfermedad, con la intención de aumentar la capacidad de discriminación y reclasificación y disminuir la proporción de pacientes con “riesgo moderado” reubicándolos en otras categorías.

Nuevos parámetros bioquímicos y nuevas técnicas instrumentales han intentado mejorar los algoritmos tradicionales, pero actualmente ningún parámetro o examen instrumental ha dejado evidencias contundentes con respecto a su utilidad.

#### **1.4 Valoración del riesgo embólico en fibrilación auricular**

Como se ha expuesto en un apartado previo, la FA es una de las complicaciones cardíacas a la que puede conducir la HTA. Los pacientes que la padecen tienen un riesgo aumentado de mortalidad total y mayor comorbilidad que la población que permanece en ritmo sinusal.

Una de las principales comorbilidades que conlleva la FA es el riesgo aumentado de embolismo. La estasis sanguínea que supone la pérdida de la contracción auricular al final de la diástole –entre otros mecanismos- aumenta el riesgo embólico y, por ende, el riesgo de ictus de origen cardioembólico, que constituyen entre el 70% y el 90% de total de eventos embólicos

relacionados con la FA. La FA en el estudio Framingham aumentó cinco veces el riesgo de ACV debido a la estasis sanguínea y a las posibles enfermedades estructurales del corazón (1,5% para pacientes con edad de 50 a 59 años y 23,5% para aquellos con edad de entre 80 y 89 años). Este riesgo se ve incrementado por la edad y la comorbilidad (sobre todo la presencia de FRCV). Por este motivo, se recomienda la anticoagulación oral (ACO) en un alto porcentaje de estos pacientes.

La probabilidad de ictus en estos pacientes aumenta significativamente si existen otros factores de riesgo asociados.

#### 1.4.1 Escala CHADS<sub>2</sub>

Basándose en la combinación de los factores de riesgo comentados anteriormente, se han elaborado diversas escalas de estratificación de riesgo [104, 105] en las que basarse para decidir la necesidad de ACO en pacientes con FA no valvular. De ellas, la escala CHADS<sub>2</sub> (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke—doble—*) [106] es la más conocida, y una de las que más experiencia de uso se tiene actualmente.

Esta escala de puntuación proviene del Registro Nacional de FA de EEUU (RNFA) y fue diseñado y publicado en JAMA (*Journal of the American Medical Association*) en 2001 [107]. Con esta escala se intentó subsanar la escasa fiabilidad de los sistemas de clasificación del riesgo de ACV diseñados hasta esa fecha, sobre todo en población de bajo riesgo, fundamentalmente las clasificaciones AFI y SPAF [107,108]. La escala CHADS<sub>2</sub> fue validada entonces para su uso y recomendada en las principales guías de práctica clínica.

La HTA, la DM, la IC y la edad, así como la CI, incrementan el riesgo de ictus en la FA no valvular, siendo este efecto claramente aditivo si coinciden varios factores (Tabla 3). Basándose en esta premisa, combinando estos factores y adjudicándole una determinada puntuación a cada uno, se obtenía una escala que aportaba información fiable sobre la necesidad de anticoagulación oral según el nivel de riesgo isquémico.

Se asigna 1 punto por cada uno de los factores de riesgo, excepto si existe ictus/AIT previo u otros embolismos sistémicos, a lo que se aplica 2 puntos (Tabla 4).

Factores de riesgo	Riesgo relativo
ACV o AIT previo	2.5
DM	1.7
HTA	1.6
Cardiop. isquémica	1.5
Insuficiencia cardiaca	1.4
Edad avanzada (continua, por década)	1.4

Tabla 3. Riesgo relativo de los factores de riesgo de ACVA y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular en comparación con los pacientes sin estos factores de riesgo. Modificado de Gage BF et al. JAMA 2001; 285: 2864-70

Factores de riesgo	Puntuación
<b>Antecedente de ictus o AIT</b>	<b>2 puntos</b>
Edad $\geq$ de 75 años	1 punto
HTA	1 punto
DM	1 punto
Insuficiencia cardiaca o FEVI $\leq$ 40%	1 punto

Tabla 4. Escala CHADS<sub>2</sub>. AIT: Accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Modificado de Gage BF et al. JAMA 2001; 285: 2864-70

De este modo, se clasifica a los pacientes en *bajo riesgo embólico* si tienen una puntuación de 0 puntos, *riesgo intermedio* si tienen 1 punto, y *alto riesgo*

si poseen 2 puntos o más. En estos últimos la ACO está claramente indicada, salvo que el beneficio esperado sea superado por un alto riesgo de sangrado [108] (Tabla 5).

Puntuación CHADS <sub>2</sub>	Nº pacientes (n=1.733)	Nº Ictus (n= 94)	Tasa ajustada de ictus por 100 pacientes-año (IC 95%)
0	120	2	1.9 (1.2-3.0)
1	463	17	2.8 (2.0-3.8)
2	523	23	4.0 (3.1-5.1)
3	337	25	5.9 (4.6-7.3)
4	220	19	8.5 (6.3-11.1)
5	65	6	12.5 (8.2-17.5)
6	5	2	18.2 (10.5-27.4)

Tabla 5. Riesgo de ictus en el Registro Nacional de FA, estratificado por el nivel de CHADS<sub>2</sub>. Modificado de Gage BF et al. Am Heart J 2006; 151: 713-9

#### 1.4.2 Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre FA de 2010 [109] recomendaron una valoración del riesgo embólico basada en la definición de *factores de riesgo mayores y factores de riesgo no mayores, pero clínicamente relevantes*, para sustituir al previo catalogado como riesgo "bajo, moderado y elevado". Esta forma de valoración del riesgo embólico se presenta en la escala denominada CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*Cardiac failure - IC congestiva/ FEVI ≤ 40%-, Hypertension, Age ≥75 years [doble], Diabetes, Stroke –doble–, Vascular disease, Age 65-74 years y Sex category [mujer]*) [110] (Tabla 6 y 7).

Factor de riesgo	Puntuación
Ictus /AIT/tromboembolia	2
DM	1
HTA	1
Enfermedad vascular	1
Insuficiencia cardiaca o FEVI <40%	1
Edad ≥ 75 años	2
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1
<b>Puntuación máxima</b>	<b>9</b>

Tabla 6. Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. AIT: Accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. \* IAM previo, EAP, placa de ateroma. Modificado de Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429

Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Nº pacientes (n=7.329)	Tasa ajustada de ACV (%/año)
0	1	0
1	422	1.3
2	1.230	2.2
3	1.730	3.2
4	1.718	4
5	1.159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

Tabla 7. Tasa ajustada de ACVA de acuerdo con la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Modificado de Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429

Los argumentos para justificar su introducción son: a) incorporar factores de riesgo mayores no incluidos en el CHADS<sub>2</sub>: enfermedad vascular, edad entre 65 y 75 años (se sabe que la edad es una variable continua, y se ha documentado que el riesgo aumenta significativamente ya en esta década), y sexo femenino; y b) la aprobación de nuevos anticoagulantes con mejor perfil de seguridad que la warfarina y el acenocumarol.

Según esta estrategia, únicamente quedan fuera de la recomendación de recibir tratamiento anticoagulante los pacientes con FA menores de 65 años sin cardiopatía y sin factores de riesgo, es decir, los pacientes “verdaderamente de bajo riesgo” que han mostrado en distintos y amplios estudios tener tasas absolutas muy bajas de episodios embólicos.

Sin embargo, debemos destacar que no hay consenso en la literatura científica respecto a que los nuevos criterios incluidos se asocien a un mayor riesgo embólico en los pacientes con FA. Este es el caso de el sexo femenino o la historia de enfermedad vascular limitada por ejemplo a la angina crónica estable [111].

Es por esto que la actualización de 2012 de las guías de FA de la ESC [112] matizó las recomendaciones a la hora de juzgar el riesgo otorgado por el sexo femenino, donde la evidencia resultaba insuficiente. Así pues, no se recomienda la ACO en mujeres menores de 65 años sólo por este hecho y sin ningún otro factor de riesgo, lo cual se ha ratificado recientemente en las guías de FA de la ESC de 2016 [113].



## **1.5 Justificación de la Tesis Doctoral. Uso de la escala CHADS<sub>2</sub> en otros escenarios**

A pesar de haberse probado la utilidad de la puntuación CHADS<sub>2</sub> y otros esquemas de estratificación del riesgo para la población con FA no valvular, la mayor parte de los ictus isquémicos (85%) se producen en pacientes sin FA conocida [114]. Por tanto, ¿cómo predecir el riesgo de ictus en estos pacientes?. Para ello, en la actualidad se manejan las escalas de estratificación de RCV global (fundamentalmente Framingham, Score), extrapolando los resultados al ámbito del ACV.

En este sentido, se ha estudiado la utilidad de la escala CHADS<sub>2</sub> en otros escenarios como por ejemplo, su aplicabilidad para predecir el riesgo de ictus en los pacientes sin FA, o su aplicabilidad como predictor en otras patologías cardiovasculares. Si analizamos más profundamente los componentes de la escala CHADS<sub>2</sub>, observamos que cada uno de ellos se ha asociado de manera independiente con el ACV en estudios poblacionales [115]. A su vez, los criterios de puntuación que la componen son importantes factores de riesgo para enfermedad arterioesclerótica y ECV en general. Esta evidencia ha llevado a ampliar el campo de estudio sobre la escala CHADS<sub>2</sub> y su aplicabilidad fuera del campo de la FA. Nuevas investigaciones han demostrado que la puntuación CHADS<sub>2</sub> predice el riesgo de ACV en pacientes en ritmo sinusal [116], y el riesgo de ACV y muerte en pacientes con IAM, especialmente en aquellos que no presentaban FA [117] (Figura 30).

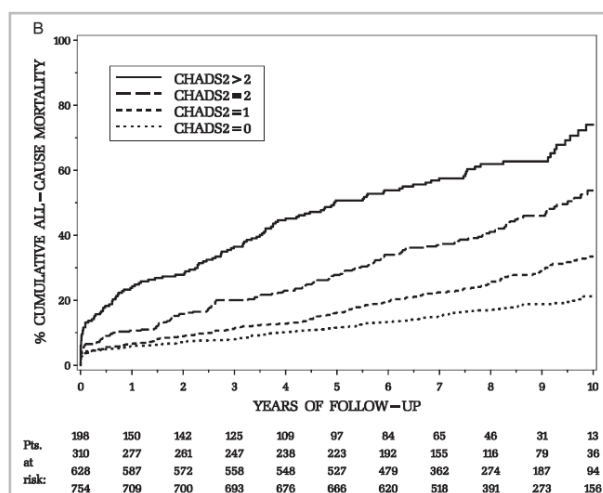


Figura 30. Incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa según puntuación CHADS<sub>2</sub> en pacientes con CI sin FA. Extraído de Poci D. et al. *Chest*. 2012;141:1431–40

Del mismo modo, su radio de actuación se ha ampliado fuera del ámbito del ACV, como es el caso de su valor predictivo para mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo sin FA [118].

Henriksson et al. utilizaron esta escala en 2010 en una amplia serie de pacientes supervivientes a un ictus incluidos en el *Swedish Stroke Registry*. Demostraron que el riesgo de mortalidad a los 5 años del episodio cerebral aumenta gradual y linealmente con la puntuación del CHADS<sub>2</sub>, tanto para pacientes con FA como en ritmo sinusal [119]. Esto ocurre, principalmente por el gran peso de dos de sus componentes, la edad y la IC; mencionaron además que quizá estos componentes deberían tener más valor, como así ha sucedido en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, donde la edad  $\geq 75$  años supone dos puntos (Figura 31).

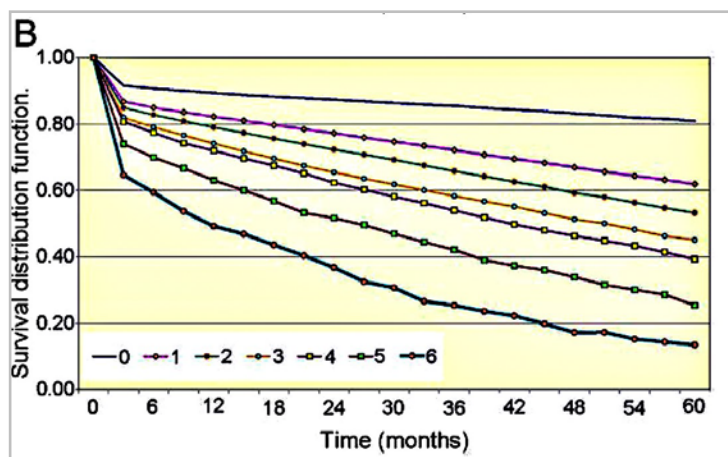


Figura 31. Tasa de supervivencia a cinco años entre los pacientes ingresados por un ACV sin antecedentes clínicos de FA presentados según su puntuación CHADS<sub>2</sub>. Henriksson KM et al. *Int J Cardiol.* 2010;141:18–23

Estos datos se han confirmado recientemente en otros estudios, donde se ponen de manifiesto una mayor mortalidad y una mayor recurrencia de ictus y episodios cardiovasculares en los pacientes con ictus y una puntuación  $\geq 2$ , independientemente de que haya o no FA [120, 121].

El papel de la puntuación CHADS<sub>2</sub> también se ha investigado en el campo de la cardiopatía isquémica. Poci et al. han demostrado que puntuaciones elevadas del CHADS<sub>2</sub> en el momento del ingreso por síndrome coronario agudo se asociaban a un mayor riesgo de hospitalización por ictus y una mayor mortalidad durante el seguimiento [117]; siendo estos hallazgos confirmados en investigaciones más recientes [122].

También el ámbito de aplicabilidad de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, creada más recientemente, se está extendiendo. Un reciente estudio de cohortes valida su uso para la estratificación del riesgo de ACV en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) independientemente de si tienen FA o

no. En este estudio la capacidad de predicción era mejor en los pacientes EPOC sin FA: estadístico-C en pacientes EPOC con FA: 0,58 (IC 95% = 0,55-0,62), frente al 0,71 (IC 95% = 0,70-0,72) en pacientes EPOC sin FA [123].

Todas estas evidencias ponen de manifiesto, más aún si cabe, la importancia crucial de la estimación del RCV para la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares, y dentro de ellos especialmente en población hipertensa. Y crea la necesidad de seguir investigando para disponer de herramientas de fácil aplicación y precisas en la estimación del riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes.

Es por todo ello que el objetivo de los trabajos, cuya compilación constituye esta tesis, se centra en el valor pronóstico de la escala CHADS<sub>2</sub> en población hipertensa. En el primer artículo se analiza la validez de dicha escala para la estimación del riesgo de mortalidad global y cardiovascular. El segundo artículo estima la capacidad de estimación de riesgo embólico de la escala en pacientes sin FA, ambas centradas en población hipertensa de un área mediterránea.

## 1.6 Artículos en los que se basa la Tesis Doctoral

A continuación se detalla los artículos en los que se basa esta Tesis Doctoral, cuyo campo de estudio se ha centrado en la utilidad de la escala CHADS<sub>2</sub> como valor pronóstico cardiovascular en una población hipertensa del área mediterránea.

La primera publicación se centra en analizar la validez de la escala CHADS<sub>2</sub> como una herramienta de estimación del riesgo de mortalidad global en el paciente hipertenso  $\geq 65$  años.

La segunda publicación se basa en la validez de la escala CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en población hipertensa  $\geq 65$  años sin presencia de FA.

### **Primera publicación**

**Castilla E**, Morillas P, Gómez M, Ahumada M, Monteagudo M, Fácila L, Pallares V. Uso de la escala CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de mortalidad en pacientes hipertensos. El estudio FAPRES. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jun 3;146(11):478-83.

FACTO DE IMPACTO: **1.26**; Indexada en la base bibliométrica JCR (*Journal Citation Report*).

Journal Ranking de 2015 de la revista **Medicina Clínica**:

Category name	ISSN	Rank	Quartile in Category
MEDICINE, GENERAL AND INTERNAL	0025-7753	76/155	Q2

**Segunda publicación**

Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M, **Castilla E**, Camarasa R, Sandin M, García-Honrubia A; en representación de los investigadores del registro FAPRES. La puntuación CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años. Rev Esp Cardiol. 2015 Jun;68(6):485-91.

FACTO DE IMPACTO: **4.596**; Indexada en la base bibliométrica JCR (*Journal Citation Report*).

Journal Ranking de 2015 de la **Revista Española de Cardiología**:

Category name	ISSN	Rank	Quartile in Category
CARDIAC AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS	0300-8932	22/124	Q1







2

RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS





## 2.1. Resumen del 1º artículo

Castilla E, Morillas P, Gómez M, Ahumada M, Monteagudo M, Fácila L, Pallares V. *Uso de la escala CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de mortalidad en pacientes hipertensos. El estudio FAPRES. Med Clin (Barc). 2016 Jun 3;146(11):478-83.*

### Objetivo

Analizar el papel de la escala CHADS<sub>2</sub> como marcador de riesgo de mortalidad en una muestra de pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años de una zona mediterránea, independientemente de la presencia o no de fibrilación auricular.

### Material y Métodos

El registro FAPRES (acrónimo de Fibrilación Auricular y PRESión arterial) es un estudio epidemiológico, prospectivo, observacional y multicéntrico, de ámbito asistencial, diseñado para conocer la prevalencia de FA en pacientes de más de 65 años con diagnóstico clínico de HTA en la Comunidad Valenciana. En él participaron 69 investigadores de Atención Primaria y unidades hospitalarias de HTA de Alicante, Castellón y Valencia, en una proporción en consonancia con el peso poblacional de cada una de las 3 provincias. La descripción detallada del estudio y la definición de las variables se han publicado previamente [62].

Se incluyó a un total de 1.028 pacientes en el estudio basal, a los que se les realizó un seguimiento clínico con recogida de mortalidad durante 2 años. Se recogió el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes y el estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, tras

su aprobación por un comité ético hospitalario (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón).

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha incluido en el presente trabajo a todos los pacientes registrados en el estudio FAPRES que hubieran finalizado el período de seguimiento. Se recogieron sus factores de riesgo y su historia cardiovascular mediante un cuestionario estandarizado. Se consideró paciente con hipercolesterolemia aquel que tuviera antecedente de elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (> 160 mg/dl) o ya estuvieran recibiendo tratamiento con dieta o hipolipidemiantes [124]. Se consideró diabético a todo paciente con antecedentes de DM o que ya estuviera recibiendo tratamiento con antidiabéticos. Se consideró fumador a todo paciente que consumiera diariamente algún tipo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros o tabaco no inhalado) durante por lo menos el último mes [125]. Por el contrario, el paciente que hubiera dejado de fumar al menos un año antes fue considerado exfumador. Se consideró que practicaba ejercicio físico quien reconociera que andaba activamente al menos 30 min/día o hacía algún tipo de deporte 3 días/semana [126]. Se recogió el tratamiento farmacológico que el paciente estaba recibiendo en el momento de la consulta, específicamente los fármacos antihipertensivos y el tratamiento de prevención cardioembólica (anticoagulantes y/o antiagregantes). Asimismo, se realizó una exploración física con recogida de datos antropométricos (peso, talla y perímetro abdominal) y se tomó la PA. La toma de PA clínica se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica [22], midiendo la presión

arterial al paciente tras 5 min en reposo, en 2 ocasiones separadas por 2 min y en sedestación, para calcular la media aritmética de ambas. Para ello se utilizaron dispositivos automáticos calibrados y validados. Los datos analíticos se recogieron de la historia clínica si estaban disponibles los de los últimos 6 meses o se solicitaron al laboratorio en ese momento. El filtrado glomerular se determinó mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease Study*. A todos los pacientes se les realizó también un electrocardiograma que se remitía por correo ordinario a un centro de referencia, donde era analizado de manera independiente por 2 cardiólogos expertos que desconocían los datos clínicos de los pacientes. Se valoró la presencia de FA e HVI mediante criterios de Sokolow, Cornell o sobrecarga ventricular. Se realizó una auditoría externa aleatoria de un 10% de los cuestionarios registrados con el fin de comprobar la fiabilidad de los datos incluidos.

Se determinó la puntuación CHADS<sub>2</sub> de los pacientes [107] y se los clasificó en 4 grupos en función de su puntuación: 1, 2, 3 y  $\geq 4$  puntos. Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, con recogida de la mortalidad tanto global como cardiovascular.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos en el estudio se describen en términos de tendencia central, medidas de dispersión y frecuencias relativas. Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos se utilizó el test de la T de Student o el ANOVA, y para la comparación de las variables categóricas, el test de la  $\chi^2$ .

Se calculó la supervivencia global según la puntuación CHADS<sub>2</sub> por el método de Kaplan-Meier. Para determinar las variables relacionadas de manera independiente con la mortalidad global y cardiovascular en el seguimiento se realizó un análisis multivariable de regresión logística, en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis univariable resultaron significativas y aquellas de reconocida relevancia clínica junto con la puntuación CHADS<sub>2</sub>.

Para analizar la validez de la puntuación CHADS<sub>2</sub> en el cálculo del riesgo de mortalidad se trazó la curva *receiver operating characteristic* (ROC) y se calculó el área bajo la curva. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 21.

## Resultados

De los 1.028 pacientes hipertensos incluidos básicamente en el estudio FAPRES, 1.003 completaron el seguimiento (97,5%), con una mediana de 804 (723-895) días. La media de edad de la población era  $72,8 \pm 5,8$  años, y el 47,5% eran varones. El 48,3% de los pacientes tenían antecedentes de hipercolesterolemia, el 27,5% presentaban DM y el 9% eran fumadores activos. Así mismo, 60 pacientes tenían antecedentes insuficiencia renal (6%), 75 de ACV/AIT previo (7,5%), 72 casos estaban diagnosticados de IC (7,2%) y 146 de CI (14,5%), y el 6,9% presentaban FA en el electrocardiograma.

Tras calcular la puntuación CHADS<sub>2</sub> se observó que 466 casos (46,5%) tenían un valor de un punto; 340 (36,9%) un valor de 2 puntos, 146 (14,6%) de 3 puntos, y 51 (5,1%) mayor o igual a 4 puntos. En la tabla 8 se recogen las características principales de dichas poblaciones.

VARIABLE	CHADS <sub>2</sub> =1 (n=466)	CHADS <sub>2</sub> =2 (n=340)	CHADS <sub>2</sub> =3 (n=146)	CHADS <sub>2</sub> ≥4 (n=51)	p
Edad	69,5 (3,4)	75 (6,1)	77,2 (5,3)	76,7 (4,4)	<0,001
Varones	207 (44,4%)	166 (48,8%)	72 (49,3%)	31 (60,8%)	0,12
Tabaquismo	45 (9,7%)	30 (8,8%)	13 (8,9%)	2 (3,9%)	0,60
Diabetes mellitus	2 (0,4%)	150 (44,1%)	90 (61,6%)	34 (66,7%)	<0,001
Hipercolesterolemia	208 (44,6%)	165 (48,5%)	74 (50,7%)	37 (72,5%)	0,002
Cardiopatía isquémica	48 (10,3%)	56 (16,5%)	29 (19,9%)	16 (25,5%)	<0,001
Insuficiencia cardiaca	1 (0,2%)	19 (5,6%)	37 (14,6%)	15 (29,4%)	<0,001
Insuficiencia renal	15 (3,2%)	27 (7,9%)	13 (8,9%)	5 (9,8%)	0,007
Ictus previo	1 (0,2%)	0 (0%)	30 (20,5%)	44 (86,3%)	<0,001
Ejercicio físico	196 (42,1%)	111 (32,6%)	43 (29,5%)	19 (37,3%)	0,009
Evolución HTA (en años)	9,2 (9,2)	12 (8,7)	12,8 (8,1)	13,3 (9,5)	<0,001
PAS en consulta (mmHg)	146,4 (18,5)	146,9 (19,2)	149,9 (19)	146,4 (19,8)	0,72
PAD en consulta (mmHg)	93,1 (10,1)	80,1(11,2)	77,8 (11,1)	77,6 (12,8)	<0,001
Índice de masa corporal*	29,2 ± 3,9	29,2 ± 4,4	28,5 ± 4,5	29,1 ± 4,2	0,34
Hemoglobina (g/dl)	13,7 (1,5)	13,4 (1,7)	13,3 (2)	13,3 (2)	0,01
Glucosa (mg/dl)	98,6 (18)	115,4 (37,2)	125,1 (38,8)	108,5 (32)	<0,001
cLDL (mg/dl)	124,1 (32,7)	117,3 (32,8)	111,1 (36,1)	100,9 (36,5)	<0,001
cHDL (mg/dl)	54,4 (12,6)	51,8 (12,8)	51,7 (14,8)	47,7 (10,6)	0,001
Filtrado glomerular (ml/min)	78,1 ( 21,3)	72,8 (22,1)	72,1 (25,9)	58,3 (19,4)	<0,001
HVI en ECG**	62 (13,3%)	64 (18,8%)	37 (25,3%)	9 (17,6%)	0,006
FA en ECG	20 (4,3%)	17 (5%)	23 (15,8%)	9 (17,6%)	<0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; FA: fibrilación auricular. Los datos expresan n (%) o media±desviación estándar. \*Índice Masa Corporal= Peso/Altura<sup>2</sup>, \*\* Sokolov o Cornell o sobrecarga ventricular.

Tabla 8. Características basales de la población según la escala CHADS<sub>2</sub>

Los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> más elevado tenían significativamente más edad y una mayor prevalencia de factores de riesgo, así como mayor enfermedad cardiovascular establecida (especialmente IC, CI, FA e ictus previo). También presentaban concentraciones plasmáticas de HDL (Colesterol unido a proteínas de alta densidad) más bajas y peor filtrado glomerular.

Respecto al tratamiento que estaban recibiendo, no se encontraron diferencias significativas en el uso de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), bloqueadores beta o diuréticos entre las 4 poblaciones; sin embargo, los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> más elevado recibieron más frecuentemente antagonistas del calcio, estatinas, anticoagulantes y antiagregantes.

En resumen, si comparamos los pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 3 o  $\geq 4$  con respecto a los que tienen CHADS<sub>2</sub>=2 los primeros presentan claramente un peor perfil de riesgo.

Durante el seguimiento se produjeron 41 muertes, de las cuales 20 fueron de origen cardiovascular. Los pacientes que fallecieron tenían una mayor edad y presentaban mayores antecedentes de enfermedad cardíaca y peor puntuación CHADS<sub>2</sub> ( $2,39 \pm 0,94$  frente a  $1,77 \pm 0,92$ ;  $p < 0,05$ ); por el contrario, presentaban menores concentraciones plasmáticas de HDL y practicaban menos ejercicio físico. No hubo diferencias en la prevalencia de DM, tabaquismo o hipercolesterolemia entre ambas poblaciones (Tabla 9).



VARIABLE	Muertes (n=41)	Vivos (n=962)	p
Edad	77,29 (5,7)	72,7 (5,1)	<0,001
Varones	20 (65,9%)	449 (65,6%)	0,12
Tabaquismo	5 (12,2%)	85 (12,2%)	0,30
Diabetes mellitus	14 (34,1%)	262 (27,2%)	0,33
Hipercolesterolemia	14 (34,1%)	470 (48,9%)	0,65
Cardiopatía isquémica	15 (36,6%)	131 (13,6%)	<0,001
Insuficiencia cardiaca	10 (24,4%)	62 (6,4%)	<0,001
Insuficiencia renal	4 (9,8%)	56 (5,8%)	0,29
Ictus previo	5 (12,2%)	70 (7,3%)	0,24
Ejercicio físico	5 (12,2%)	364 (37,8%)	0,001
Evolución HTA (en años)	12 (7,5)	10,88 (8,28)	0,39
PAS en consulta (mmHg)	147,6 (20)	146,6 (18,8)	0,75
PAD en consulta (mmHg)	76,3 (8,1)	81,2 (11)	0,005
IMC*	28,7 (24,5)	29,1 (4,19)	0,54
Hemoglobina (g/dl)	13,5 (1,7)	13,5 (1,7)	0,35
Glucosa (mg/dl)	109,5 (25,2)	108,54 (32,9)	0,35
cLDL (mg/dl)	112,6 (32,5)	118,83 (34,1)	0,27
cHDL (mg/dl)	46,9 (9,46)	53 (13)	0,006
Filtrado glomerular (ml/min)	71,6 (32,4)	75 (21,9)	0,32
HVI en ECG**	10 (24,4%)	162 (16,8%)	0,20
FA en ECG	5 (12,2%)	64 (6,7%)	0,17
Escala CHADS <sub>2</sub>	2,39 (0,94)	1,77 (0,92)	0,03

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda;; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; FA: fibrilación auricular. Los datos expresan n (%) o media±desviación estándar. \*IMC: Índice Masa Corporal= Peso/Altura<sup>2</sup>; \*\* Sokolov o Cornell o sobrecarga ventricular

Tabla 9. Estudio comparativo entre los pacientes según la mortalidad en el seguimiento

Por otra parte, se observó que los pacientes que fallecieron tomaban más anticoagulantes (el 14,6 frente al 6,10%;  $p < 0,05$ ) y más digoxina (4,9 frente al 0,70%,  $p < 0,05$ ), sin diferencias en el tratamiento antihipertensivo o la utilización de estatinas entre ambas poblaciones.

Los pacientes con un mayor CHADS<sub>2</sub> presentaron una significativa mayor mortalidad: 1,5% en CHADS<sub>2</sub> = 1; 4,7% en CHADS<sub>2</sub> =2; 9,1% en CHADS<sub>2</sub> = 3, y 7,8% en CHADS<sub>2</sub>  $\geq$ 4. En las figuras 32 y 33 se muestran las curvas de Kaplan-Meier, que reflejan la mayor mortalidad (global y cardiovascular) de los pacientes con puntuaciones en CHADS<sub>2</sub> más altas (log rank test 22.19,  $p < 0,001$ ).

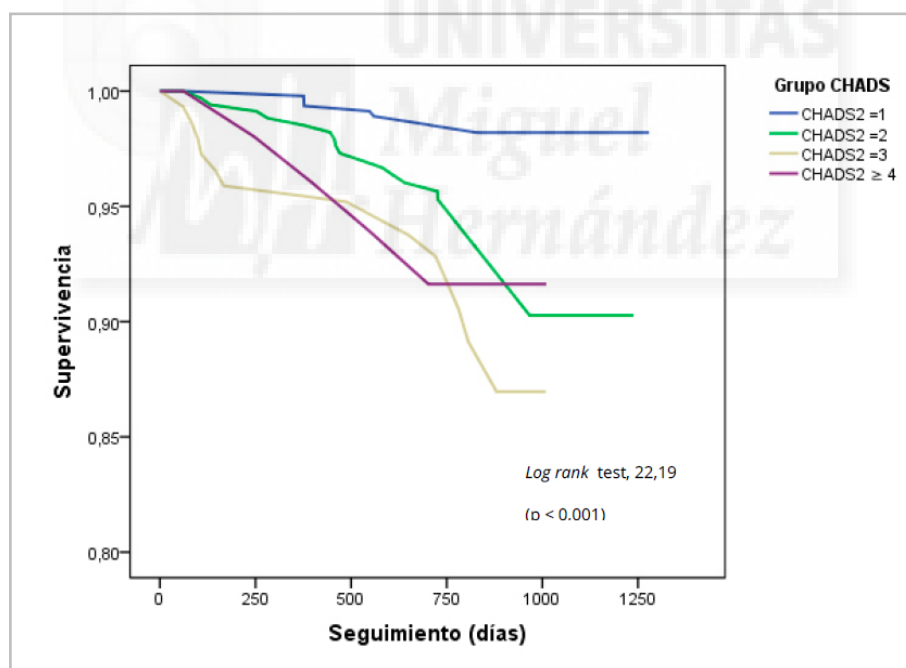


Figura 32. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad global según puntuación CHADS<sub>2</sub>

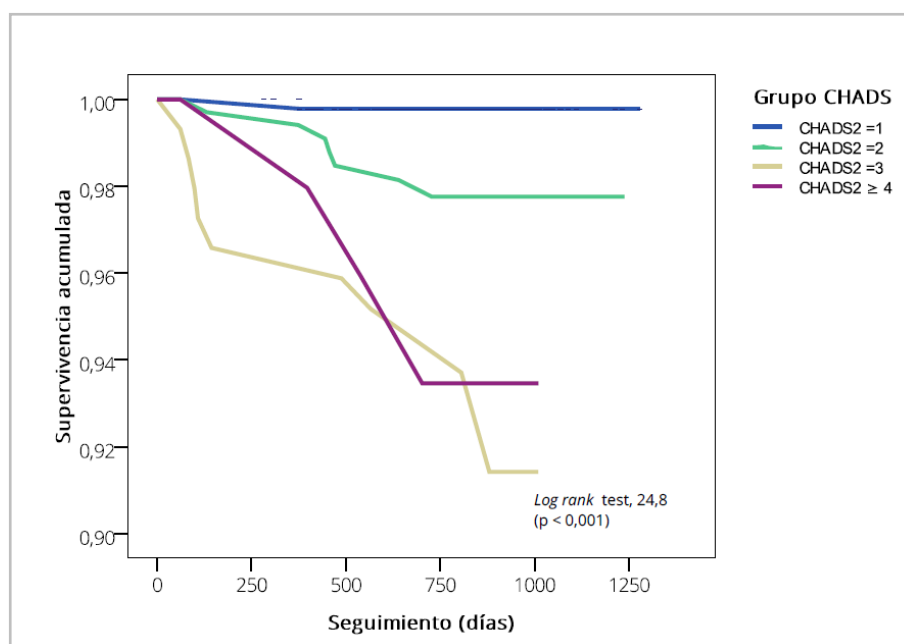


Figura 33. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad cardiovascular según puntuación CHADS<sub>2</sub>

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a la mortalidad global fueron los antecedentes de cardiopatía isquémica, el sexo masculino y la puntuación CHADS<sub>2</sub>, con mayor riesgo para los pacientes con valores  $\geq 3$  (Tabla 10).

VARIABLE	Mortalidad global	p
	OR (IC 95%)	
Ejercicio físico	0,39 (0,19-0,82)	0,0013
Sexo femenino	0,15 (0,05-0,46)	0,001
Hipercolesterolemia	0,32 (0,15-0,69)	0,004
Cardiopatía isquémica	3,61 (1,7-7,6)	0,001
CHADS <sub>2</sub> = 2*	2,93 (1,10-7,82)	0,03
CHADS <sub>2</sub> = 3*	6,35 (2,25-17,89)	<0,001
CHADS <sub>2</sub> ≥4*	6,43 (1,62-25,57)	0,008

OR: odds ratio. Las variables introducidas en el modelo son: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, ejercicio físico, fibrilación auricular, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, cardiopatía isquémica, presión arterial media sistólica y diastólica, filtrado glomerular, IMC y puntuación CHADS<sub>2</sub>.

\* Respecto a CHADS<sub>2</sub>= 1.

Tabla 10. Análisis multivariable. Factores asociados a mortalidad global durante el seguimiento

Por el contrario, el antecedente de hipercolesterolemia, el ejercicio físico y el sexo femenino se asociaron a una menor mortalidad global. En cuanto al análisis de la mortalidad cardiovascular, los datos fueron muy similares, con un mayor riesgo en los pacientes con antecedentes de CI y una puntuación CHADS<sub>2</sub> más elevada, mientras que el ejercicio físico y el sexo femenino se comportaban como factores protectores (Tabla 11).

VARIABLE	Mortalidad cardiovascular	
	OR (IC 95%)	p
Ejercicio físico	0,36 (0.13-1.05)	0,063
Sexo Femenino	0,09 (0.01-0.63)	0,016
Hipercolesterolemia	0,21 (0.07-0.63)	0,006
Cardiopatía isquémica	6,18 (2.22-17.21)	<0,001
CHADS <sub>2</sub> = 2*	7,31 (0.87-61.29)	0,066
CHADS <sub>2</sub> = 3*	24,4 (2.96-201.33)	0,003
CHADS <sub>2</sub> ≥4*	33,12 (3.15-347.82)	0,004

OR: odds ratio. Las variables introducidas en el modelo son: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, ejercicio físico, fibrilación auricular, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, cardiopatía isquémica, presión arterial media sistólica y diastólica, filtrado glomerular, IMC y puntuación CHADS<sub>2</sub>. \* Respecto a CHADS<sub>2</sub>= 1.

Tabla 11. Análisis multivariable. Factores asociados a mortalidad cardiovascular durante el seguimiento

El área bajo la curva ROC de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para el riesgo de muerte global fue de 0,68 (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,61-0,76; p < 0,05), y para muerte cardiovascular fue de 0,78 (IC 95% 0,69-0,86; p < 0,05) (Figuras 34 y 35).

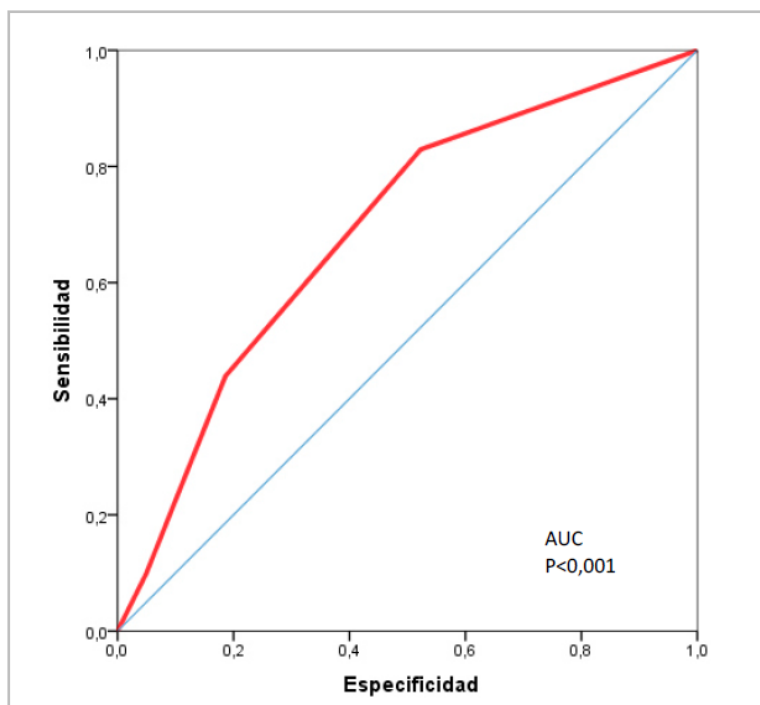


Figura 34. Curva receiver operating characteristic (ROC) para predecir el riesgo de mortalidad global mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub>

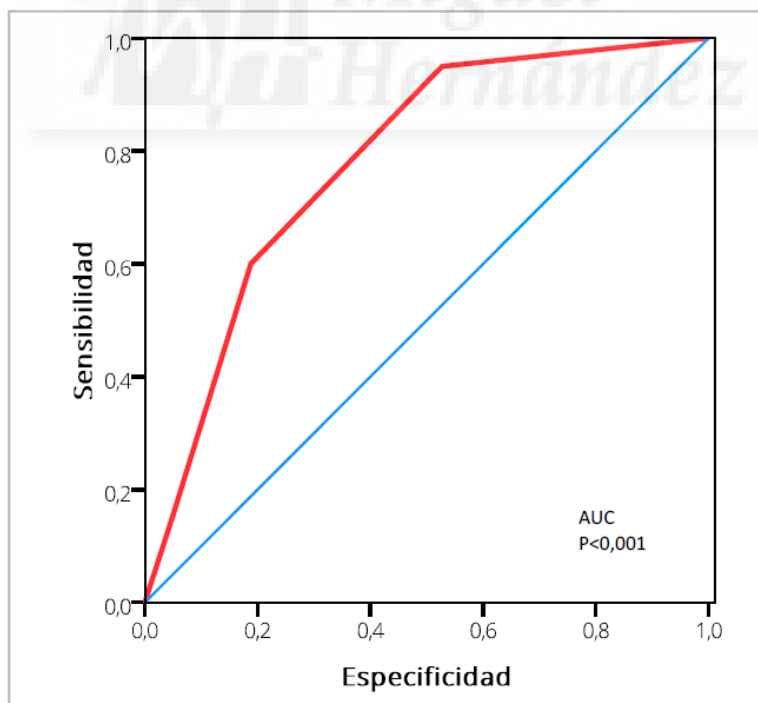


Figura 35. Curva receiver operating characteristic para predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub>

## Discusión

El presente trabajo supone uno de los primeros estudios centrado en valorar el impacto pronóstico de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de mortalidad en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos, independientemente de la presencia o no de FA, siendo el primero en su ámbito en España. Los resultados del estudio desvelan que el CHADS<sub>2</sub> es un buen predictor de mortalidad global y cardiovascular en pacientes hipertensos y dentro de ellos, los pacientes con una puntuación  $\geq 3$  tienen un riesgo aumentado de mortalidad a medio plazo.

La relevancia de la HTA como uno de los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de mortalidad cardiovascular ha sido ampliamente demostrada. Asimismo, su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular aumenta exponencialmente el riesgo de episodios cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular [127]. Estos conocimientos han llevado, en las últimas décadas, a un amplio desarrollo de diferentes escalas de valoración de riesgo [104,128] y estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir su incidencia, su mortalidad y los costes sociosanitarios que suponen. El hecho de poder disponer de una herramienta que pueda predecir el riesgo de muerte en esta población de hipertensos puede ayudar en esta tarea [110].

La puntuación CHADS<sub>2</sub> [129] se desarrolló originalmente como un esquema de predicción del riesgo de ictus en los pacientes con FA no valvular [130,131]. Sin embargo, en los últimos años se ha extendido su uso más allá de su escenario original de la FA [133,133], y presenta algunas ventajas sobre

otras escalas pronósticas (SCORE o Framingham), como es la inclusión de pacientes de más edad y su menor complejidad en su utilización diaria.

Como se ha comentado en apartados previos, siguiendo una línea similar a la de nuestro estudio, Henriksson et al. aplicaron en 2010 esta escala a pacientes con ictus previo, demostrando que el riesgo de mortalidad a los 5 años del episodio cerebral aumenta gradual y linealmente con la puntuación del CHADS<sub>2</sub>, tanto para pacientes con FA como en ritmo sinusal [119].

Estos datos se han confirmado recientemente en otros estudios, donde se demuestra una mayor mortalidad y una mayor recurrencia de ictus y episodios cardiovasculares en los pacientes con ictus y una puntuación  $\geq 2$ , independientemente de que haya o no FA [120,121].

El papel de la puntuación CHADS<sub>2</sub> también se ha investigado en el campo de la cardiopatía isquémica. Poci et al. han demostrado que puntuaciones elevadas del CHADS<sub>2</sub> en el momento del ingreso por síndrome coronario agudo se asociaban a un mayor riesgo de hospitalización por ictus y una mayor mortalidad durante el seguimiento [117].

En el presente estudio ampliamos el escenario de utilización de la citada puntuación al campo de la HTA, uno de los factores de riesgo más frecuentes y que comporta un mayor riesgo de episodios cardiovasculares, y demostramos la asociación entre CHADS<sub>2</sub> y riesgo de mortalidad, tanto global como cardiovascular a medio plazo en una muestra de pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años, con un incremento progresivo a medida que aumenta el valor del CHADS<sub>2</sub>. Postulamos por tanto, que este esquema de predicción de riesgo de fácil manejo y accesible, podría suponer una herramienta útil en la práctica clínica diaria en nuestro medio.

La capacidad del CHADS<sub>2</sub> para predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes hipertensos puede radicar en la importancia de cada uno de los factores que la integran. Es evidente que algunos de los componentes de la escala constituyen FRCV de manera individual y, al poder cuantificar su importancia mediante una puntuación y asociarlos, podemos llegar a predecir la mortalidad a largo plazo, como demuestra nuestro estudio. Henriksson et al. resaltaban en su trabajo la capacidad de la escala para determinar la mortalidad a 6 meses tras un ictus, independientemente de la presencia de FA, principalmente por el gran peso de 2 de sus componentes, la edad y la insuficiencia cardiaca, y sugerían que deberían tener más valor [119].

Llama la atención en nuestros resultados la asociación paradójica entre hipercolesterolemia y una menor mortalidad en el paciente hipertenso, en contra de la evidencia sostenida por los grandes estudios de prevención primaria y secundaria publicados hasta la fecha [134,135]. Sin embargo, algunos trabajos recientes en población anciana han mostrado también esa falta de asociación entre la hipercolesterolemia y un peor pronóstico cardiovascular, especialmente en mujeres [136]. Es probable que lo realmente trascendente no sea la presencia en sí de la dislipidemia, sino el tiempo de evolución de la misma, sin poder descartar tampoco que los pacientes ancianos que han llegado al estudio tengan cierta resistencia a que la hipercolesterolemia les produzca enfermedad cardiovascular.

### **Limitaciones**

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, existe un sesgo de selección, ya que los pacientes incluidos en el estudio eran los que



acudían espontáneamente al sistema sanitario, por lo que nuestras conclusiones no pueden extrapolarse a otros escenarios. Por otro lado, no existe una segunda cohorte independiente de validación que confirme los resultados de predicción clínica obtenidos en nuestra muestra. Por último, nuestro análisis no es un estudio de causalidad, por lo que no nos permite establecer una relación de causa-efecto, sino una asociación significativa.



## 2.2. Resumen del 2º artículo

Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M, Castilla E, Camarasa R, Sandín M, García-Honrubia A; en representación de los investigadores del registro FAPRES. *La puntuación CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años*. Rev Esp Cardiol. 2015 Jun;68(6):485-91.

### Material y Métodos

La población de estudio del presente trabajo se extrajo del estudio FAPRES [62], cuyas características y descripción detallada se han comentado en el material y métodos del artículo anterior.

Así mismo, la recogida de datos de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias se realizó siguiendo la misma sistemática ya descrita en el apartado de material y métodos del artículo previo, por lo que obviamos su explicación en el presente apartado.

Se seleccionaron todos los pacientes incluidos inicialmente en el estudio FAPRES que no tuvieran antecedentes de FA en la historia clínica, que se encontraran en ritmo sinusal en el electrocardiograma realizado en la visita basal y no estuvieran en tratamiento con anticoagulantes. Se determinó la puntuación CHADS<sub>2</sub> de los pacientes para valorar el riesgo de ictus [107] y se los clasificó en 4 grupos en función de su puntuación: 1, 2, 3 y  $\geq 4$  puntos. Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, con recogida de los ingresos hospitalarios por ictus o AIT.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos en el estudio se describen en términos de tendencia central, medidas de dispersión y frecuencias relativas. Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos, se utilizó el test de la T de Student o el ANOVA y para la comparación de las variables categóricas, el test de la  $\chi^2$ . Se calculó la supervivencia libre de enfermedad (ictus/AIT) según la puntuación CHADS<sub>2</sub> por el método de Kaplan-Meier.

Para determinar las variables relacionadas de manera independiente con la incidencia del evento cerebrovascular en el seguimiento, se realizó un análisis multivariable de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis univariable resultaron significativas y aquellas de reconocida relevancia clínica junto con la puntuación CHADS<sub>2</sub>.

Para analizar la validez de la puntuación CHADS<sub>2</sub> en el cálculo del riesgo de ictus/AIT, se trazó la curva *receiver operating characteristic* (ROC) y se calculó el área bajo la curva.

Asimismo se creó una puntuación combinada del CHADS<sub>2</sub> y las variables que resultaran significativas en el análisis multivariable, con el cálculo de la curva ROC para predecir el riesgo de ictus/AIT. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.

## Resultados

De los 1.028 pacientes hipertensos incluidos básicamente en el estudio FAPRES, se seleccionaron 922 pacientes sin FA conocida y sin tratamiento anticoagulante. De ellos, 887 completaron el seguimiento (96,2%), con una mediana de 804 días (723-895). La edad media de la población era de 72,5 ± 5,7 años, de los que el 46,6% eran varones. El 47,8% de los pacientes tenía antecedentes de hipercolesterolemia, 27,8% presentaban DM y el 8,6% eran fumadores activos. Asimismo 62 pacientes tenían antecedentes de ictus previo (7%), 31 casos estaban diagnosticados de insuficiencia cardiaca (3,5%) y 115 pacientes de cardiopatía isquémica (13%).

Tras calcular el índice CHADS<sub>2</sub>, se observó que 430 casos tenían un valor de 1 (48,5%), 307 casos una puntuación de 2 (34,6%), 111 un valor de 3 (12,5%) y 39 pacientes una puntuación ≥4 (4,4%). En la tabla 12 se recogen las características principales de dichas poblaciones.

VARIABLE	CHADS <sub>2</sub> = 1 (n=430)	CHADS <sub>2</sub> = 2 (n=307)	CHADS <sub>2</sub> = 3 (n=111)	CHADS <sub>2</sub> ≥ 4 (n=39)	p
Edad años (media ± DE)	69,4 ± 3,3	74,8 ± 6,2	77,1 ± 5,3	75,8 ± 4,1	<0,001
Varones (%)	188 (43,7%)	146 (47,6%)	54 (48,6%)	25 (64,1%)	0,088
Tabaquismo (%)	40 (9,3%)	25 (8,1%)	9 (8,1%)	2 (5,1%)	0,805
Diabetes mellitus (%)	0	146 (47,6%)	75 (67,6%)	26 (66,7%)	<0,001
Hipercolesterolemia (%)	187 (43,5%)	150 (48,9%)	58 (52,3%)	29 (74,4%)	0,002
Cardiopatía isquémica (%)	40 (9,3%)	47 (15,3%)	19 (17,1%)	9 (23,1%)	0,008
Insuficiencia cardíaca (%)	0	10 (3,3%)	13 (11,7%)	8 (20,5%)	<0,001
Ictus previo (%)	0	0	27 (24,3%)	35 (89,7%)	<0,001
Ejercicio físico (%)	186 (43,3%)	104 (33,9%)	32 (28,8%)	16 (41%)	0,010
Años evolución HTA	9,2 ± 7,2	11,7 ± 8,6	12,8 ± 7,4	14,2 ± 10,4	<0,001
PAS en consulta, mmHg	146,5 ± 18,3	147,4 ± 19,5	148,9 ± 18,5	147,9 ± 20,6	0,846
PAD en consulta, mmHg	83,1 ± 10,1	80,5 ± 11,3	77,6 ± 11	78,5 ± 13,9	<0,001
Perímetro abdominal, cm	97,3 ± 11	99,2 ± 11,4	98,2 ± 11,8	101,8 ± 11,7	0,031
ÍMC*	29,1 ± 3,9	29,5 ± 4,4	28,3 ± 4,4	29,3 ± 4	0,073
Hemoglobina, gr/dl	13,7 ± 1,6	13,4 ± 1,8	13,3 ± 2,1	13,2 ± 2,2	0,041
Glucosa, mg/dl	96,6 ± 18,3	116,7 ± 38,3	126,6 ± 38,3	119,1 ± 31,5	<0,001
cLDL, mg/dl	124,3 ± 33,2	117,8 ± 32,1	112,8 ± 37,3	105,1 ± 39,1	<0,001
cHDL, mg/dl	54,3 ± 12,1	51,3 ± 12,6	52,4 ± 14,5	47,2 ± 9,8	0,001
Triglicéridos, mg/dl	130,3 ± 69,7	126,6 ± 66,6	120,6 ± 50,2	169,6 ± 175,6	0,005
Filtrado glomerular, ml/min	78,9 ± 21,6	72,8 ± 22,5	74,4 ± 27,3	68,9 ± 17,5	0,001
HVI en ECG (%) **	53 (12,3%)	56 (18,2%)	23 (20,7%)	8 (20,5%)	0,047
Estatinas	96 (22,3%)	73 (23,8%)	34 (30,6%)	22 (56,4%)	<0,001
Antiagregantes	41 (9,5%)	69 (22,5%)	40 (36%)	27 (69,2%)	<0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. \*ÍMC: Índice Masa Corporal= Peso/Altura<sup>2</sup>; \*\* Sokolov y/o Cornell y/o sobrecarga ventricular.

Tabla 12. Características basales de la población en función del índice CHADS<sub>2</sub>

Los pacientes con un índice CHADS<sub>2</sub> más elevado presentaban una mayor edad y mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida (especialmente CI e HVI), así como un mayor tiempo de evolución de la HTA. Asimismo tenían niveles plasmáticos más bajos de colesterol HDL y un peor filtrado glomerular. Respecto al tratamiento, los pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥4 recibieron más frecuentemente ARA II, antagonistas del calcio, estatinas y antiagregantes. No se encontraron diferencias significativas en el uso de IECAs, bloqueadores beta o diuréticos entre las 4 poblaciones.

Durante el seguimiento 40 pacientes sufrieron un ingreso hospitalario por ictus/AIT (4,5%), con una mayor incidencia en los pacientes con mayor puntuación en el índice CHADS<sub>2</sub>: 2,8% en el grupo CHADS<sub>2</sub>=1, 4,2% en CHADS<sub>2</sub>=2, 7,2% en CHADS<sub>2</sub>=3 y 17,9% en los pacientes con CHADS<sub>2</sub>≥4.

Los pacientes que sufrieron un ACV tenían una mayor prevalencia de tabaquismo, ictus previo y mayor puntuación en el índice CHADS<sub>2</sub> que los pacientes que no desarrollaron la complicación (2,3 ± 1,1 frente a 1,7 ± 0,9, p<0,001), así como una menor práctica de ejercicio físico (tabla 13).

VARIABLE	No ictus/AIT (n=847)	Ictus/AIT (n=40)	p
Edad años (media ± DE)	72,5 ± 5,7	73,2 ± 5,3	0,271
Varones (%)	392 (46,3%)	21 (52,5%)	0,331
Tabaquismo (%)	68 (8%)	8 (20%)	0,016
Diabetes mellitus (%)	235 (27,7%)	12 (30%)	0,439
Hipercolesterolemia (%)	405 (47,8%)	19 (47,5%)	0,550
Cardiopatía isquémica (%)	108 (12,8%)	7 (17,5%)	0,253
Insuficiencia cardiaca (%)	28 (3,3%)	3 (7,5%)	0,160
Ictus previo (%)	51 (6%)	11(27,5%)	<0,001
Ejercicio físico (%)	330 (39%)	8 (20%)	0,01
Años evolución HTA	10,7 ± 8	11,1 ± 9,4	0,736
PA sistólica en consulta, mmHg	147,1 ± 18,9	146,8 ± 17,4	0,928
PA diastólica en consulta, mmHg	81,3 ± 11,1	81,6 ± 8	0,896
Perímetro abdominal, cm	98,3 ± 11,3	98 ± 12,2	0,843
ÍMC*	29,2 ± 4,2	28,6 ± 3,5	0,414
Hemoglobina, gr/dl	13,6 ± 1,7	13,2 ± 2,2	0,279
Glucosa, mg/dl	108,4 ± 32,4	106,3 ± 28,9	0,688
cLDL, mg/dl	119,5 ± 34,1	124 ± 32,6	0,421
cHDL, mg/dl	52,7 ± 12,7	52,5 ± 12,1	0,929
Triglicéridos, mg/dl	130,3 ± 75,9	113,7 ± 51,4	0,177
Filtrado glomerular, ml/min	75,7 ± 22,3	77,1 ± 30,3	0,703
HVI en ECG **	136 (16,1%)	4 (10%)	0,215
Índice CHADS <sub>2</sub>	1,7 ± 0,9	2,3 ± 1,1	<0,001
Estatinas	213 (25,1%)	12 (30%)	0,300
Antiagregantes	163 (19,2%)	14 (35%)	0,017

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial. \*ÍMC: Índice Masa Corporal= Peso/Altura<sup>2</sup>; \*\* Sokolov y/o Cornell y/o sobrecarga ventricular.

Tabla 13. Estudio comparativo entre los pacientes en función de la aparición o no de ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento

No hubo diferencias en la edad o en la prevalencia de diabetes mellitus o hipercolesterolemia entre ambas poblaciones. Por el contrario, se observó en los pacientes que presentaron un ictus/AIT un mayor uso de antiagregantes

(35% frente al 19,2%,  $p < 0,05$ ), sin diferencias en el tratamiento antihipertensivo o utilización de estatinas entre ambas poblaciones.

En el análisis multivariante, los factores asociados a la incidencia de ictus/AIT fueron el tabaquismo y la puntuación CHADS<sub>2</sub>, con un mayor riesgo en los pacientes con valores  $\geq 3$  (tabla 14). Por el contrario, el ejercicio físico se asoció a un menor riesgo de ictus/AIT.

VARIABLE	Ictus/AIT	OR (IC 95%)	P
Tabaco	3,45	1,50 – 8,04	0,004
Ejercicio físico	0,39	0,17 – 0,88	0,023
CHADS <sub>2</sub> = 2*	1,36	0,60 – 3,01	0,469
CHADS <sub>2</sub> = 3*	2,91	1,12 - 7,52	0,028
CHADS <sub>2</sub> $\geq 4$ *	9,40	3,33 - 26,49	<0,001

\*respecto a CHADS<sub>2</sub> = 1

Las variables introducidas en el modelo han sido: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, ejercicio físico, presión arterial sistólica y diastólica, tiempo de evolución de la hipertensión arterial, perímetro abdominal, filtrado glomerular, índice de masa corporal, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonista del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, antiagregantes e índice CHADS<sub>2</sub>.

Tabla 14. Análisis multivariante. Factores asociados a la aparición de ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento.

Así mismo, el análisis de la curva de Kaplan-Meier, refleja la peor evolución clínica de los pacientes con mayor puntuación CHADS<sub>2</sub> disminuyendo significativamente su supervivencia a medio-largo plazo (log rank test 20.56,  $p < 0,001$ ) (Figura 36).



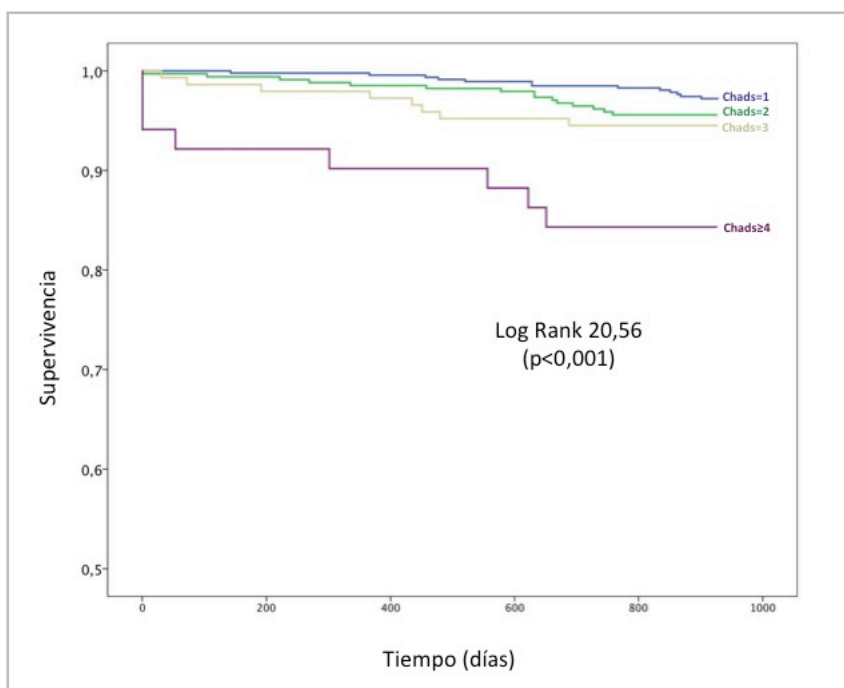


Figura 36. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ingreso hospitalario por ictus/accidente isquémico transitorio según puntuación CHADS<sub>2</sub>

El área bajo la curva ROC del índice CHADS<sub>2</sub> para el riesgo de ictus/AIT fue de 0,64 (IC: 0,55-0,74;  $p < 0,01$ ) (figura 37A). Dados estos resultados, se calculó también la curva ROC de la puntuación combinada de las variables significativas del análisis multivariante (CHADS<sub>2</sub>+ tabaquismo + sedentarismo) para el riesgo de ictus/AIT con un área bajo la curva de 0,71 (IC 0,62-0,79;  $p < 0,001$ ) (figura 37B).

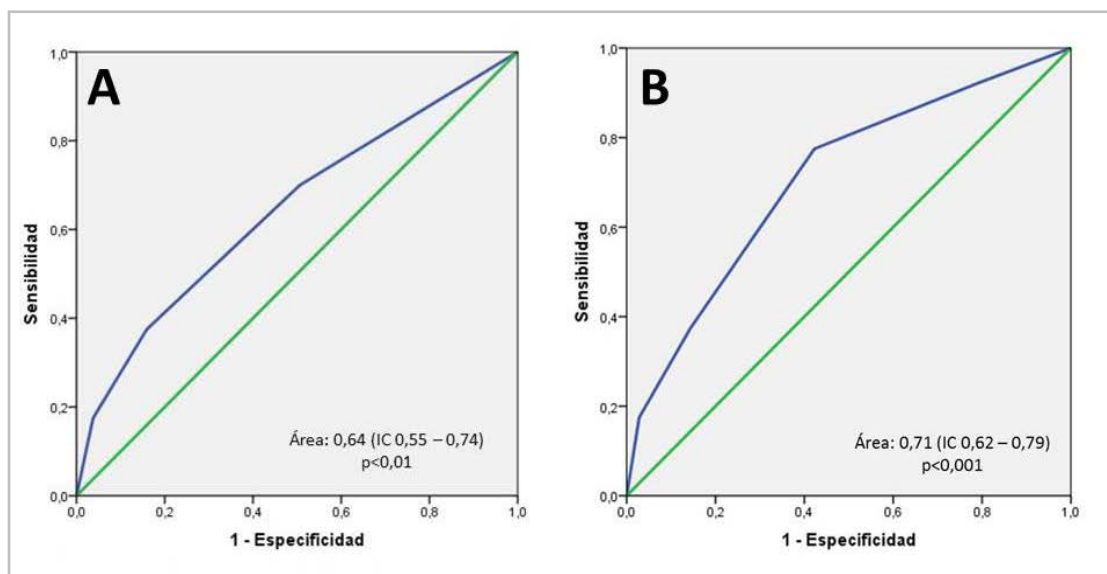


Figura 37. Curva ROC para predecir el riesgo de ictus/ accidente isquémico transitorio mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub> (A) y la puntuación combinada CHADS<sub>2</sub> + tabaquismo + sedentarismo (B)

## Discusión

El presente estudio es uno de los primeros trabajos que valora el impacto pronóstico del índice CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de evento cerebrovascular en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida. Los resultados ponen de manifiesto que el CHADS<sub>2</sub> es un buen predictor de ictus/AIT, de tal manera que los pacientes con una puntuación  $\geq 3$  presentan un riesgo aumentado de padecer un evento cerebrovascular a medio plazo.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, especialmente la enfermedad cerebrovascular, constituye una de las principales causas de muerte prematura y discapacidad en los países desarrollados [115]. El desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica es a menudo insidioso y puede aparecer sin síntomas de alarma y en estadios avanzados. Por este motivo es de gran importancia establecer el riesgo de ictus para proporcionar un

adecuado tratamiento médico y reducir la elevada carga económica de los sistemas de salud.

En los últimos años se ha extendido el uso del índice CHADS<sub>2</sub> más allá de su escenario original de la fibrilación auricular [132,133] y presenta algunas ventajas sobre otras escalas (SCORE o Framingham), como es la inclusión de pacientes de mayor edad y su menor complejidad en su utilización diaria. Estos datos han sido confirmados recientemente por otros estudios. En 2013 Tu y colaboradores analizaron a 6612 pacientes con diagnóstico de ictus, detectando una mayor mortalidad a 3 meses en los pacientes con ictus y una puntuación  $\geq 2$ , independientemente de la presencia o no de FA. Así mismo, otro artículo publicado ese mismo año con 1756 pacientes con ictus presentó resultados similares a más largo plazo (5 años), en cuanto a mayor mortalidad, mayor recurrencia de ictus y mayor tasa de eventos cardiovasculares en aquellos con una puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  pre-ictus, de nuevo independientemente de la presencia o no de FA [120,121].

El papel del índice CHADS<sub>2</sub> también ha sido investigado en el campo de la CI. En un estudio realizado en 916 pacientes no anticoagulados con enfermedad coronaria estable y sin FA, se puso de manifiesto que aquellos pacientes con un CHADS<sub>2</sub> intermedio (puntuación 2-3) o alto (4-6) tenían un mayor riesgo de ictus/AIT respecto a los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> bajo (0-1), tras ajustar por otros factores de riesgo [137]. Además la incidencia de ictus en los pacientes isquémicos con CHADS<sub>2</sub>  $>5$  era comparable con la publicada en pacientes con FA y CHADS<sub>2</sub> de 1-2 puntos, una población en la que se conoce los beneficios derivados de las terapias de prevención del ictus como la anticoagulación [138].

También se ha demostrado su utilidad pronóstica en pacientes con síndrome coronario agudo y sin FA en el que puntuaciones elevadas del CHADS<sub>2</sub> en el momento del ingreso se asociaban a un mayor riesgo de hospitalización por ictus y a una mayor mortalidad durante el seguimiento [117]. Más recientemente, el índice CHADS<sub>2</sub> también ha mostrado su capacidad predictiva de ictus en pacientes a los que se les implantó un marcapasos por enfermedad del nodo sinusal [139].

En el presente estudio ampliamos el escenario de utilización del citado índice al campo de la HTA, el factor determinante más importante en el riesgo de ictus y demostramos la asociación entre el CHADS<sub>2</sub> y el riesgo de desarrollar un evento cerebrovascular a medio plazo en una muestra de pacientes hipertensos  $\geq 65$  años, con un incremento progresivo a medida que aumenta el valor del CHADS<sub>2</sub>, de tal manera que aquellos pacientes con una puntuación  $\geq 4$  multiplican por 9 el riesgo comparado con los pacientes con una puntuación de 1. Estos hallazgos no han sido previamente establecidos en esta población de alto riesgo por lo que pensamos que el presente trabajo puede aportar un valioso apoyo a la hora de utilizar este esquema de predicción de riesgo, atractivo y sencillo, en nuestro medio.

Son diversos los mecanismos potenciales que pueden explicar la capacidad del CHADS<sub>2</sub> en predecir el riesgo de ictus en pacientes hipertensos sin fibrilación auricular. Por un lado, los pacientes con mayor puntuación en el CHADS<sub>2</sub> pueden tener un mayor riesgo de desarrollar arritmias auriculares. Un estudio realizado en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico y se encontraban monitorizados durante su estancia hospitalaria, reveló una mayor

incidencia de episodios de fibrilación auricular oculta en los pacientes que presentaban una mayor puntuación CHADS<sub>2</sub> [140].

Por otro lado, los diferentes factores de riesgo del CHADS<sub>2</sub> pueden por sí mismos aumentar el riesgo de ictus, independientemente del ritmo cardiaco. Pacientes con insuficiencia cardiaca [141] y diabetes [142] tienen elevados los marcadores plasmáticos de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial, mecanismos que han sido implicados en la formación de trombos e ictus en pacientes con fibrilación auricular [143].

Finalmente los distintos componentes del CHADS<sub>2</sub> pueden directamente contribuir al remodelado de la aurícula izquierda, un proceso caracterizado por dilatación y disfunción mecánica de la aurícula [144]. Ello puede conducir a un estasis sanguíneo y conllevar un incremento en el riesgo tromboembólico, independientemente del ritmo cardiaco [145]. En este sentido, un estudio reciente realizado en 970 pacientes con enfermedad coronaria han demostrado una asociación entre la puntuación del CHADS<sub>2</sub> y un parámetro ecocardiográfico de disfunción de la aurícula izquierda como es el índice funcional, incluso en pacientes sin fibrilación auricular y que abre el debate del papel de la disfunción de la aurícula izquierda en el ictus cardioembólico [146].

### **Limitaciones**

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar existe un sesgo de selección ya que los pacientes reclutados en el estudio eran aquellos que acudían espontáneamente al sistema sanitario, por lo que nuestras conclusiones no pueden extrapolarse a otros escenarios. Por otro

lado nuestro trabajo obtiene los eventos a partir del análisis de los ingresos hospitalarios; esto hace que un número indeterminado de accidentes isquémicos transitorios que no consultan no sean detectados en el análisis. Asimismo los ictus/AIT fueron analizados de forma global, sin diferenciar las distintas etiopatogenias (embólico, aterotrombótico, lacunar, etc). Finalmente no existe una segunda cohorte independiente de validación que confirme los resultados de predicción clínica obtenidos en nuestra muestra.









3



CONCLUSIONES



**Con respecto al primer artículo presentado:**

- 1) El presente trabajo supone uno de los primeros estudios centrado en valorar el impacto pronóstico de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de mortalidad en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos, independientemente de la presencia o no de FA, siendo el primero en su ámbito en España.
- 2) La presencia de una mayor puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub> en el paciente hipertenso  $\geq 65$  años de nuestro estudio se asocia a una significativa mayor mortalidad, pasando del 1.5% en CHADS<sub>2</sub>=1 al 7.8% en CHADS<sub>2</sub>  $\geq 4$ .
- 3) El antecedente de cardiopatía isquémica se asocia a un peor pronóstico, con mayor mortalidad.
- 4) Por contra, el sexo femenino y la práctica de ejercicio físico habitual (como andar 3 veces por semana) se asocia a una menor mortalidad, tanto global como cardiovascular.
- 5) Los resultados de este primer artículo permite plantear la cuestión de si los casos con puntuaciones CHADS<sub>2</sub> más altas podrían beneficiarse de tratamientos preventivos o terapéuticos más intensivos para aumentar la supervivencia.

**Con respecto al segundo artículo presentado:**

- 6) El presente estudio es uno de los primeros trabajos que valora el impacto pronóstico del índice CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de evento

cerebrovascular en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos  $\geq$  65 años sin fibrilación auricular conocida.

- 7) La presencia de una puntuación CHADS<sub>2</sub> más elevada se asocia a un mayor riesgo de sufrir un ictus, pasando del 2.8% en el CHADS<sub>2</sub>=1 al 17.9% en CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  4.
- 8) El antecedente de tabaquismo se asoció a un mayor riesgo de padecer un ictus y por el contrario, el ejercicio físico se asoció a un menor riesgo de ictus/AIT.
- 9) En el ámbito de la enfermedad cerebrovascular, nuestros resultados permiten plantear la cuestión de si aquellos casos con CHADS<sub>2</sub> más elevados podrían beneficiarse de terapias preventivas como la anticoagulación, ya sea por un mayor riesgo de fibrilación auricular silente o por mecanismos de tromboembolismo independientemente del ritmo cardiaco.

## CONCLUSION GENERAL DE AMBOS ARTICULOS

La aplicabilidad de la escala CHADS<sub>2</sub> -actualmente utilizada para la estimación de riesgo embólico en pacientes con fibrilación auricular- ha comenzado a extenderse en amplios campos de actuación dentro de la patología cardiovascular, la mortalidad cardiovascular y el ámbito del ACV en ritmo sinusal.





4



REFERENCIAS





1. 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.
2. Campanini B. *The World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life.* Geneva, World Health Organization, 2002.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560–72.
4. Ford ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and non hypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011; 123:1737–44.
5. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362: 1527–35.
6. Causas de muerte 2008 [base de datos en línea]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.  
[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/cod\\_2008\\_sources\\_methods.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf)).
7. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, García-Torres C, Rídao M, Peiró S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants. *J Hypertens*. 2012;30: 168–76.
8. Labeit AM, Klotsche J, Pieper L, Pittrow D, Einsle F, Stalla GK, et al. Changes in the prevalence, treatment and control of hypertension in Germany? A clinical epidemiological study of 50,000 primary care patients. *PLoS One*. 2012;7 (12): e52229.
9. Xi B, Liang Y, Reilly KH, Wang Q, Hu Y, Tang W. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among Chinese adults 1991-2009. *Int J Cardiol*. 2012;158:326–9.
10. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64.

11. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.
12. Organización Mundial de la Salud. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009.
13. Barrios V, Escobar C. Is a new crash coming? *J Hypertens*. 2012;1:e105
14. Allen N, Berry JD, Ning H, Van Horn L, Dyer A, Lloyd-Jones DM. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation*. 2012;125:37-44
15. Menéndez E et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8 - Vol. 69.
16. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7.
17. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio CONTROLPRES 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.
18. Llísterri JL, Rodríguez G, Alonso FJ, Lou S, Divisón JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *MedClin (Barc)* 2004; 122: 165-71.
19. Llísterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:653-61.
20. Abellán García A, Vilches Fuentes J, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2014. Indicadores estadísticos básicos. Informes envejecimiento en red. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Ciencias Humanas y Sociales. Febrero 2014.

21. Núñez-Cortés JM, Alegría E, Walther LAS, Gimilio JA, Rallo CL, Morató TM, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte I). *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23(6):278-88.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1286-88.
23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
24. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24: 983-91.
25. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliot HL, Connell JMC. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331-1333.
26. Martín-Raymondi D, Díaz I, Barba J, Díez J. Características de la cardiopatía hipertensiva en pacientes con hipertensión arterial no tratados previamente. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:321-4.
27. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:209-16.
28. Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl*. 2005;23:S27-33.
29. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney, and brain as target organs in hypertension. *Cardiol Clin*. 2002;20:225-47.
30. Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:449-57.

31. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl.* 2003;21:S19-23.
32. Kostis JB. From hypertension to heart failure: update on the management of systolic and diastolic dysfunction. *Am J Hypertens.* 2003; Sep;16(9 Pt 2):18S-22S.
33. O'Donnel C, Elousa R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Mar;61(3):299-310
34. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension.* 2003;41:218-23.
35. Díez, J., Frohlich, ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension* 2010; 55 (1): 1-8.
36. Agabiti E, Muiesan ML. Hypertension and left ventricular hypertrophy. En: European Society of Hypertension clinical practice newsletters: update 2011. Gdansk: Via Medica; 2011:17-8.
37. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
38. Agabiti E, Schmieder RE. Lesión cardíaca y progresión a insuficiencia cardíaca. En: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editores. Manual de Hipertensión de la European Society of Hypertension. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2009. p. 132-45.
39. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I y cols. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48 - 54.
40. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol.* 2011;151:40-5.
41. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
42. Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.

43. Instituto Nacional de Estadística. Salud. Encuesta de morbilidad hospitalaria, 2011 [citado 21 Mar 2013].
44. Himmelmann A. Hypertension: an important precursor of heart failure. *Blood Press.* 1999;8:253-60.
45. Schwartz GL, Strong CG. Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *MedClin North Am.* 1987;71(5): 843-58.
46. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275:1557-62.
47. González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García-Acuña JM, González-Maqueda I. Impacto de la HTA en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:139-49.
48. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289: 194- 202.
49. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006; 92: 1259-64.
50. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
51. Fox KM. The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782–788.
52. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina

- requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849–857.
53. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA et al; ACTION (A Coronary disease Trial investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23:641– 648.
  54. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby Py cols; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217–2225.
  55. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; Nov 11;351(20):2058-68
  56. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S et al. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:547–551.
  57. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2015;65 86(6):1372-407.
  58. Brugada J, Mont L, Matas M, Navarro F. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 681-2.
  59. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, et al. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1639-44.
  60. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
  61. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.

62. Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antritrombóticos en el paciente hipertenso > 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:943–50.
63. Manolis A, Agabiti Rosei E, Coca A, Cifkova R, Erdine S, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 239-52.
64. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation. *J Hypertens* 2014; 32: 480-3.
65. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni CI, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
66. González-Juanatey JR, Cea-Calvo L, Bertomeu V, Aznar J; for Investigators study VIIDA. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda. Estudio VIIDA. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(2):148-56
67. Marcantoni C, Ma L-J, Federspiel C, Fogo AB: Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 62: 172-180, 2002.
68. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Diseases (AASK). *Kidney Int* 51: 244-252, 1997.
69. Hollenberg NK: Renal function in the patient with hypertension. *Med Clin North Am* 88: 131-140, 2004.
70. González Maqueda I, González Juanatey JR, Bertomeu Martínez V, Alegría Ezquerro E; Investigadores del estudio VALYCOR. Prevalencia de síndrome metabólico en 3.035 pacientes hipertensos ambulatorios con disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58 Supl 1:178
71. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A et al. United States Renal Data System 2008. *Am J Kidney Dis* 2009 Jan;53(1 Suppl):S1-374.

72. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59.
73. Santamaría-Olmo R, Gorostidi-Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *NefroPlus* 2013;5(1):4-11
74. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 161: 886-891, 2001.
75. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229-1236.
76. Biller J, Love BB, Schneck MJ. Vascular Diseases of the Nervous System: ischemic cerebrovascular disease. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel G, Jankovic J, editores. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2008. p. 1165–216
77. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts J, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577
78. Di Tullio, M.; Zwas, D. y col. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2380-6.
79. Fustinoni, O. Editorial comment - Left ventricular hypertrophy: an unseemly risk factor for stroke? *Stroke* 2003; 34: 2385-6.
80. PATS Collaborating Group. Poststroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710-717



81. Potter JF, Robinson TG. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo –controlled, double blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8:48-56.
82. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2851-906.
83. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007;26(2): 81-157.
84. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summar. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Clinical Vascular Surgery, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Nursing, Society for Vascular Surgery, and Endovascular Surgery Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1465-1508.
85. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010; 10: 38.
86. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91:1472-9.
87. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the Nacional Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-43.
88. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.

89. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:333-9.
90. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *BMJ* 1978;1:1379-81.
91. Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case control study. *Atherosclerosis* 1977;129:41-8.
92. Fowkes GR, Hoysley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischaemic heart disease in the Edinburg Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
93. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of border line isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993;29:1912-7.
94. Stamler J, Stamler R, Neaton KD. Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
95. Newman A, Sutton-Tyrrell K, Vogt M, Kuller L. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993;270:487-489.
96. Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol*. 2010 Jan 4;105(1 Suppl):3A-9A
97. [No authors listed]. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol*. 2000 Mar;19 (1 Suppl 1):I-XXIV, 1-304.
98. Kiekara O, Riekkinen H, Soimakallio S, Lansimies E: Correlation of angiographically determined reduction of vascular lumen with lower-limb systolic pressures. *Acta Chir Scand* 1985;151:437-440
99. Bertomeu V, Morillas P, Gonzalez-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F et al. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients  $\geq 40$  years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Aug;36(2):189-96.
100. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *Br Med J* 2002; 324:1570-1576.

101. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
102. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
103. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The Framingham heart study. *Circulation* 2009;119:3078-84.
104. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
105. Lip GY, Lowe GD. ABC of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1996; 312: 45-9.
106. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *New Engl J Med* 2003; 349: 1015-6.
107. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
108. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-9.
109. Camm J, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
110. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.

111. Anguita M, Worner F, Domenech P, Marín F, Ortigosa J, Pérez-Villacastín, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 (1): 7-13.
112. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
113. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88.
114. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–209.
115. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:315–53.
116. Saliba W, Gronich N, Barnett-Griness O, Rennert G. The role of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in the prediction of stroke in individuals without atrial fibrillation: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1155-62.
117. Poci D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the CHADS<sub>2</sub> score in acute coronary syndromes: Risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest* 2012;141:1431–40.
118. Chan Y, Yiu K, Lau K, Yiu Y, Li S, Lam T, et al. The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: Role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis*. 2014;237:504–13.
119. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terent A, Edvardsson N. Survival after stroke—The impact of CHADS<sub>2</sub> score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141:18–23.

120. Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, Churilov L, Lees KR, Donnan GA, et al. Prestroke CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:273–80.
121. Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, et al. CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013;80:1009–17.
122. Zhou X, Cao K, Kou S, Qu S, Li H, Yu Y, Wang C, Liu Y, Li P, Li D. Usefulness of CHADS<sub>2</sub> score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:906-911.
123. Hu WS, Lin CL. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europace*. 2017 Apr 12 [Ahead of print].
124. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
125. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO; 1998. p. 76-101.
126. Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28 Supl 2:S13–36.11.
127. Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *Am J Med*. 2013;126:501–8.
128. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.

129. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM,McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28:125–36.
130. Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: When, how, and why? *Eur Heart J.* 2013;34:1041–9.
131. Ruiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS<sub>2</sub> en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29–35.
132. Hsu PC, Lin TH, Lee WH, Chu CY, Chiu CA, Lee HH, et al. Association between the CHADS<sub>2</sub> Score and an ankle-brachial index of < 0.9 in patients without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:322–8.
133. Hoshino T, Ishizuka K, Shimizu S, Uchiyama S. CHADS<sub>2</sub> score predicts functional outcome of stroke in patients with a history of coronary artery disease. *J Neurol Sci.* 2013;331:57–60.
134. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;31:CD004816.
135. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Metaanalysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581–90.
136. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al., for the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: A pooled analysis of 65.594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J AmHeart Assoc.* 2012;1:e001974.
137. Welles CC, Whooley MA, Na B, Ganz P, Schiller NB, Turakhia MP. The CHADS<sub>2</sub> score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2011;162:555–61.

138. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492–501.
139. Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, Jensen GV, Mortensen LS, Andersen HR; DANPACE Investigators. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart.* 2013;99:843–8.
140. Haft JI. Using CHADS<sub>2</sub> backwards plus echo criteria to identify stroke patients who have occult intermittent atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009; 157:e9.
141. Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, et al. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am J Cardiol.* 2006;97:671–5.
142. McClung JA, Naseer N, Saleem M, Rossi GP, Weiss MB, Abraham NG, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA(1)c. *Diabetologia.* 2005;48:345–50.
143. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155–66.
144. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1–11.
145. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:421–30.
146. Azarbal F, Welles CC, Wong JM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Association of CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, and R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> scores with left atrial dysfunction in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2014;113:1166–72.





5





Original

## Uso de la escala CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de mortalidad en pacientes hipertensos. El estudio FAPRES



Elena Castilla<sup>a,\*</sup>, Pedro Morillas<sup>a</sup>, Manuel Gómez<sup>a</sup>, Miguel Ahumada<sup>a</sup>, Marta Monteagudo<sup>a</sup>, Lorenzo Fácila<sup>b</sup> y Vicente Pallares<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup> Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2015

Aceptado el 3 de marzo de 2016

On-line el 30 de abril de 2016

#### Palabras clave:

Mortalidad cardiovascular

Hipertensión arterial

Coagulación arterial

### R E S U M E N

**Fundamentos y objetivo:** El objetivo del estudio es analizar la escala CHADS<sub>2</sub> como marcador de riesgo de mortalidad en pacientes hipertensos, independientemente de la presencia o no de fibrilación auricular.

**Métodos:** Se incluyó a 1.003 pacientes hipertensos  $\geq 65$  años, recogiendo factores de riesgo y puntuación CHADS<sub>2</sub>. Se realizó un seguimiento clínico de la mortalidad.

**Resultados:** La media de edad de la población fue  $72,8 \pm 5,8$  años; el 47,5% eran varones. Durante el seguimiento hubo 41 muertes, 20 de origen cardiovascular. Los pacientes con mayor CHADS<sub>2</sub> tuvieron una mayor mortalidad: 1,5% en CHADS<sub>2</sub> = 1; 4,7% en CHADS<sub>2</sub> = 2; 9,1% en CHADS<sub>2</sub> = 3, y 7,8% en CHADS<sub>2</sub>  $\geq 4$ .

**Conclusiones:** La puntuación CHADS<sub>2</sub> puede ser un instrumento clínico de sencilla aplicación para identificar pacientes hipertensos con alto riesgo de mortalidad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Use of the CHADS<sub>2</sub> score as a predictor of the risk of mortality in hypertensive patients. The FAPRES study

#### A B S T R A C T

**Foundations and aim:** The aim of this study is to analyze the CHADS<sub>2</sub> score as a marker of the risk of mortality in hypertensive patients, with and without the presence of atrial fibrillation.

**Methods:** We included 1,003 hypertensive patients  $\geq 65$  years. Risk factors, and CHADS<sub>2</sub> score were recorded among other factors, as well as clinical follow-up of number and type of deaths.

**Results:** Mean age was  $72.8 \pm 5.8$  years, and 47.5% were men. During follow-up there were 41 deaths, 20 were of cardiovascular origin. Patients with higher CHADS<sub>2</sub> had a higher mortality: 1.5% CHADS<sub>2</sub> = 1; 4.7% in CHADS<sub>2</sub> = 2; 9.1% in CHADS<sub>2</sub> = 3, and 7.8% in CHADS<sub>2</sub>  $\geq 4$ .

**Conclusions:** The CHADS<sub>2</sub> score can be a clinical instrument of easy application to identify hypertensive patients with a high risk of mortality.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Cardiovascular mortality

Hypertension

Coagulation

### Introducción

La escala CHADS<sub>2</sub> –insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus (doble)– es el baremo clínico recomendado para la estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes

con fibrilación auricular no valvular y empleado para determinar si el tratamiento anticoagulante está indicado<sup>1</sup>. En la actualidad es ampliamente conocida y utilizada en la práctica clínica habitual en este ámbito por su fácil manejo y reproducibilidad<sup>2,3</sup>.

Los criterios de puntuación que la componen son a su vez importantes factores de riesgo para enfermedad arterioesclerótica y enfermedad cardiovascular en general<sup>4</sup>. Partiendo de esta premisa, es posible que esta escala pueda tener importantes aplicaciones para la predicción de una gama más amplia de episodios

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.castilla@hotmail.com (E. Castilla).

cardiovasculares, más allá de su ámbito habitual de utilización en el campo de la fibrilación auricular. En este sentido, un estudio reciente mostró que la puntuación CHADS<sub>2</sub> predecía el riesgo de accidente cerebrovascular y muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio, especialmente en aquellos que no presentaban fibrilación auricular<sup>5</sup>. También se ha demostrado su valor predictivo para mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo sin fibrilación auricular<sup>6</sup>.

El objetivo del presente estudio es analizar el papel de dicha escala como marcador de riesgo de mortalidad en una muestra de pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años de una zona mediterránea, independientemente de la presencia o no de fibrilación auricular.

## Métodos

El registro FAPRES (fibrilación auricular + presión arterial) es un estudio epidemiológico, observacional y multicéntrico, de ámbito asistencial, diseñado para conocer la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes de más de 65 años con diagnóstico clínico de hipertensión arterial en la Comunidad Valenciana. En él participaron 69 investigadores de Atención Primaria y unidades hospitalarias de hipertensión arterial de Alicante, Castellón y Valencia, en una proporción en consonancia con el peso poblacional de cada una de las 3 provincias. La descripción detallada del estudio y la definición de las variables se han publicado previamente<sup>7</sup>. Se incluyó a un total de 1.028 pacientes en el estudio basal. Los investigadores fueron invitados a realizar un seguimiento clínico de estos pacientes durante 2 años, con recogida de los principales episodios cardiovasculares, incluida la mortalidad. Se recogió el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes y el estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, tras su aprobación por un comité ético hospitalario (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón).

### Población de estudio

Se ha incluido en el presente trabajo a todos los pacientes registrados en el estudio FAPRES que hubieran finalizado el período de seguimiento. Se recogieron sus factores de riesgo y su historia cardiovascular mediante un cuestionario estandarizado. Se consideró paciente con hipercolesterolemia aquel que tuviera antecedente de elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ( $> 160$  mg/dl) o ya estuvieran recibiendo tratamiento con dieta o hipolipemiantes<sup>8</sup>. Se consideró diabético a todo paciente con antecedentes de diabetes mellitus o que ya estuviera recibiendo tratamiento para dicha dolencia. Se consideró fumador a todo paciente que consumiera diariamente algún tipo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros o tabaco no inhalado) durante por lo menos el último mes<sup>9</sup>. Por el contrario, el paciente que hubiera dejado de fumar al menos un año antes fue considerado exfumador. Se consideró que practicaba ejercicio físico quien reconociera que andaba activamente al menos 30 min/día o hacía algún tipo de deporte 3 días/semana<sup>10</sup>. Se recogió el tratamiento farmacológico que el paciente estaba recibiendo en el momento de la consulta, específicamente los fármacos antihipertensivos y el tratamiento de prevención cardioembólica (anticoagulantes y/o antiagregantes). Asimismo, se realizó una exploración física con recogida de datos antropométricos (peso, talla y perímetro abdominal) y se tomó la presión arterial. La toma de la presión arterial clínica se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>11</sup>, midiendo la presión arterial al paciente tras 5 min en reposo, en 2 ocasiones separadas por 2 min y en sedestación, para calcular la media aritmética de ambas. Para ello se utilizaron dispositivos automáticos calibrados y validados. Los datos analíticos se recogieron de la historia clínica si estaban

disponibles los de los últimos 6 meses o se solicitaron al laboratorio en ese momento. El filtrado glomerular se determinó mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease Study*. El cuestionario con la historia clínica se enviaba mediante una *contract research organization* para el procesado automático de los datos. A todos los pacientes se les realizó también un electrocardiograma que se remitía por correo ordinario a un centro de referencia, donde era analizado de manera independiente por 2 cardiólogos expertos que desconocían los datos clínicos de los pacientes. Se valoró la presencia de fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda mediante criterios de Sokolow, Cornell o sobrecarga ventricular. Se realizó una auditoría externa aleatoria de un 10% de los cuestionarios registrados con el fin de comprobar la fiabilidad de los datos incluidos.

Se determinó la puntuación CHADS<sub>2</sub> de los pacientes (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad 75 años, diabetes mellitus [un punto cada uno] e ictus previo o accidente isquémico transitorio [AIT] [2 puntos])<sup>2</sup> y se los clasificó en 4 grupos en función de su puntuación: 1, 2, 3 y  $\geq 4$  puntos. Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, con recogida de la mortalidad tanto global como cardiovascular.

### Análisis estadístico

Todos los datos recogidos en el estudio se describen en términos de tendencia central, medidas de dispersión y frecuencias relativas. Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos se utilizó el test de la *t* de Student o el ANOVA, y para la comparación de las variables categóricas, el test de la  $\chi^2$ . Se calculó la supervivencia global según la puntuación CHADS<sub>2</sub> por el método de Kaplan-Meier. Para determinar las variables relacionadas de manera independiente con la mortalidad global y cardiovascular en el seguimiento se realizó un análisis multivariable de regresión logística, en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis univariable resultaron significativas y aquellas de reconocida relevancia clínica junto con la puntuación CHADS<sub>2</sub>. Para analizar la validez de la puntuación CHADS<sub>2</sub> en el cálculo del riesgo de mortalidad se trazó la curva *receiver operating characteristic* (ROC) y se calculó el área bajo la curva. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 21.

## Resultados

De los 1.028 pacientes hipertensos incluidos basalmente en el estudio FAPRES, 1.003 completaron el seguimiento (97,5%), con una mediana de 804 (723–895) días. La media de edad de la población era  $72,8 \pm 5,8$  años, y el 47,5% eran varones. El 48,3% de los pacientes tenían antecedentes de hipercolesterolemia, el 27,5% presentaban diabetes mellitus y el 9% eran fumadores activos. Así mismo, 60 pacientes tenían antecedentes de insuficiencia renal (6%), 75, de ictus/AIT previo (7,5%), 72 casos estaban diagnosticados de insuficiencia cardiaca (7,2%) y 146 de cardiopatía isquémica (14,5%), y el 6,9% presentaban fibrilación auricular en el electrocardiograma.

Tras calcular la puntuación CHADS<sub>2</sub> se observó que 466 casos (46,5%) tenían un valor de un punto; 340 (36,9%), un valor de 2 puntos, 146 (14,6%), de 3 puntos, y 51 (5,1%), mayor o igual a 4 puntos. En la [tabla 1](#) se recogen las características principales de dichas poblaciones. Los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> más elevado tenían significativamente más edad y una mayor prevalencia de factores de riesgo, así como mayor enfermedad cardiovascular establecida (especialmente insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular, fibrilación auricular e ictus previo). También presentaban concentraciones plasmáticas de colesterol unido a *high density lipoproteins* (HDL, «lipoproteínas de alta densidad») más bajas y peor filtrado glomerular. Respecto al tratamiento que

**Tabla 1**  
Características basales de la población según la escala CHADS<sub>2</sub>

Variable	CHADS <sub>2</sub> = 1 (n = 466)	CHADS <sub>2</sub> = 2 (n = 340)	CHADS <sub>2</sub> = 3 (n = 146)	CHADS <sub>2</sub> ≥ 4 (n = 51)	p
Edad (en años)	69,5 ± 3,4	75 ± 6,1	77,2 ± 5,3	76,7 ± 4,4	<0,001
Varones	207 (44,4)	166 (48,8)	72 (49,3)	31 (60,8)	0,12
Tabaquismo	45 (9,7)	30 (8,8)	13 (8,9)	2 (3,9)	0,60
Diabetes mellitus	2 (0,4)	150 (44,1)	90 (61,6)	34 (66,7)	<0,001
Hipercolesterolemia	208 (44,6)	165 (48,5)	74 (50,7)	37 (72,5)	0,002
Cardiopatía isquémica	48 (10,3)	56 (16,5)	29 (19,9)	16 (25,5)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	1 (0,2)	19 (5,6)	37 (14,6)	15 (29,4)	<0,001
Insuficiencia renal	15 (3,2)	27 (7,9)	13 (8,9)	5 (9,8)	0,007
Ictus previo	1 (0,2)	0 (0)	30 (20,5)	44 (86,3)	<0,001
Ejercicio físico	196 (42,1)	111 (32,6)	43 (29,5)	19 (37,3)	0,009
Evolución HTA (en años)	9,2 ± 9,2	12 ± 8,7	12,8 ± 8,1	13,3 ± 9,5	<0,001
PAS en consulta (mmHg)	146,4 ± 18,5	146,9 ± 19,2	149,9 ± 19	146,4 ± 19,8	0,72
PAD en consulta (mmHg)	93,1 ± 10,1	80,1 ± 11,2	77,8 ± 11,1	77,6 ± 12,8	<0,001
IMC	29,2 ± 3,9	29,2 ± 4,4	28,5 ± 4,5	29,1 ± 4,2	0,34
Hemoglobina (g/dl)	13,7 ± 1,5	13,4 ± 1,7	13,3 ± 2	13,3 ± 2	0,01
Glucosa (mg/dl)	98,6 ± 18	115,4 ± 37,2	125,1 ± 38,8	108,5 ± 32	<0,001
c-LDL (mg/dl)	124,1 ± 32,7	117,3 ± 32,8	111,1 ± 36,1	100,9 ± 36,5	<0,001
c-HDL (mg/dl)	54,4 ± 12,6	51,8 ± 12,8	51,7 ± 14,8	47,7 ± 10,6	0,001
Filtrado glomerular (ml/min)	78,1 ± 21,3	72,8 ± 22,1	72,1 ± 25,9	58,3 ± 19,4	<0,001
HVI en ECG <sup>a</sup>	62 (13,3)	64 (18,8)	37 (25,3)	9 (17,6)	0,006
Fibrilación auricular en ECG	20 (4,3)	17 (5)	23 (15,8)	9 (17,6)	<0,001

c-HDL: colesterol unido a *high density lipoproteins* («lipoproteínas de alta densidad»); c-LDL: colesterol unido a *low density lipoproteins* («lipoproteínas de baja densidad»); ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Criterios de Sokolow o Cornell o sobrecarga ventricular.

estaban recibiendo, no se encontraron diferencias significativas en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta o diuréticos entre las 4 poblaciones; sin embargo, los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> más elevado recibieron más frecuentemente antagonistas del calcio, estatinas, anticoagulantes y antiagregantes. En resumen, si comparamos los pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 3 o ≥ 4 con respecto a los que tienen CHADS<sub>2</sub> = 2 los primeros presentan claramente un peor perfil de riesgo.

Durante el seguimiento se produjeron 41 muertes, de las cuales 20 fueron de origen cardiovascular. Los pacientes que fallecieron

tenían una mayor edad y presentaban mayores antecedentes de enfermedad cardíaca y peor puntuación CHADS<sub>2</sub> (2,39 ± 0,94 frente a 1,77 ± 0,92; p < 0,05); por el contrario, presentaban menores concentraciones plasmáticas de HDL y practicaban menos ejercicio físico. No hubo diferencias en la prevalencia de diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia entre ambas poblaciones (tabla 2). Por otra parte, se observó que los pacientes que fallecieron tomaban más anticoagulantes (el 14,6 frente al 6,10%; p < 0,05) y más digoxina (4,9 frente al 0,70%, p < 0,05), sin diferencias en el tratamiento antihipertensivo o la utilización de estatinas entre ambas poblaciones.

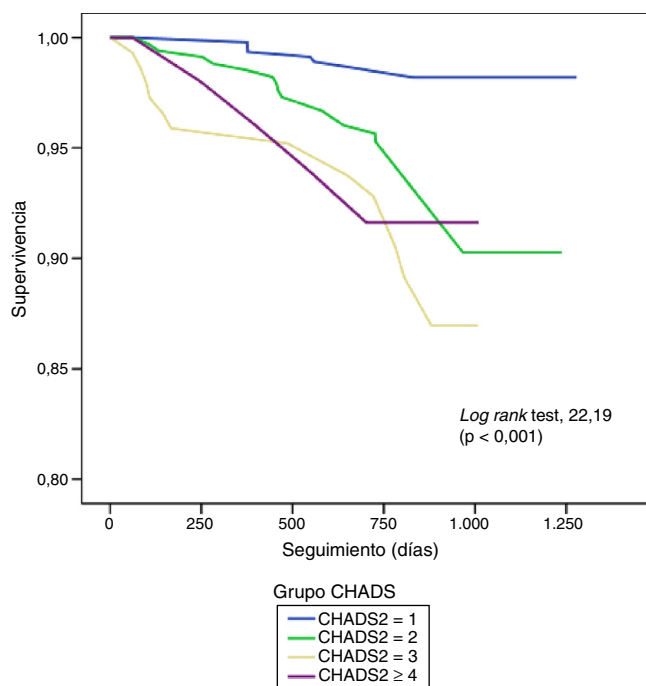
**Tabla 2**  
Estudio comparativo entre los pacientes según la mortalidad en el seguimiento

Variable	Muertes (n = 41)	Vivos (n = 962)	p
Edad (en años)	77,29 ± 5,7	72,7 ± 5,1	<0,001
Varones	20 (65,9)	449 (65,6)	0,12
Tabaquismo	5 (12,2)	85 (12,2)	0,30
Diabetes mellitus	14 (34,1)	262 (27,2)	0,33
Hipercolesterolemia	14 (34,1)	470 (48,9)	0,65
Cardiopatía isquémica	15 (36,6)	131 (13,6)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	10 (24,4)	62 (6,4)	<0,001
Insuficiencia renal	4 (9,8)	56 (5,8)	0,29
Ictus previo	5 (12,2)	70 (7,3)	0,24
Ejercicio físico	5 (12,2)	364 (37,8)	0,001
Evolución HTA (en años)	12 ± 7,5	10,88 ± 8,28	0,39
PAS en consulta (mmHg)	147,6 ± 20	146,6 ± 18,8	0,75
PAD en consulta (mmHg)	76,3 ± 8,1	81,2 ± 11	0,005
IMC	28,7 ± 24,5	29,1 ± 4,19	0,54
Hemoglobina (g/dl)	13,5 ± 1,7	13,5 ± 1,7	0,35
Glucosa (mg/dl)	109,5 ± 25,2	108,54 ± 32,9	0,35
c-LDL (mg/dl)	112,6 ± 32,5	118,83 ± 34,1	0,27
c-HDL (mg/dl)	46,9 ± 9,46	53 ± 13	0,006
Filtrado glomerular (ml/min)	71,6 ± 32,4	75 ± 21,9	0,32
HVI en ECG <sup>a</sup>	10 (24,4)	162 (16,8)	0,20
Fibrilación auricular en ECG	5 (12,2)	64 (6,7)	0,17
Escala CHADS <sub>2</sub>	2,39 ± 0,94	1,77 ± 0,92	0,03

c-HDL: colesterol unido a *high density lipoproteins* («lipoproteínas de alta densidad»); c-LDL: colesterol unido a *low density lipoproteins* («lipoproteínas de baja densidad»); ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar.

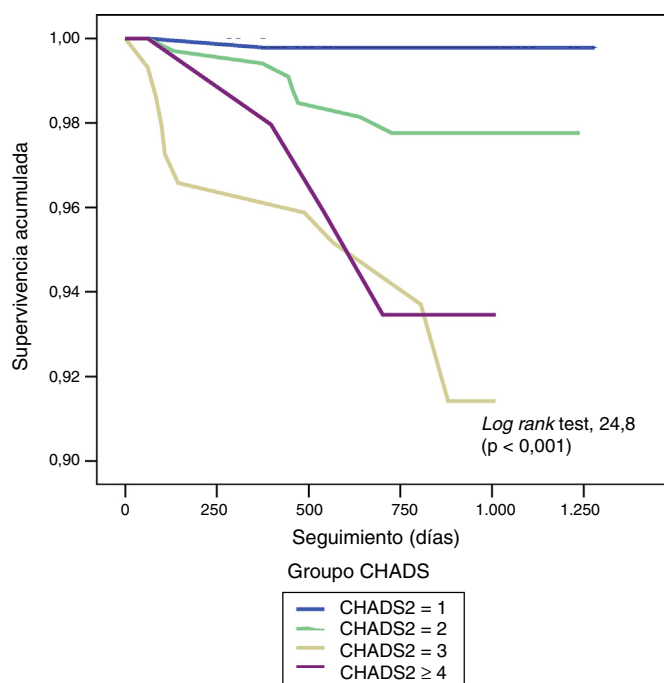
<sup>a</sup> Criterios de Sokolow o Cornell o sobrecarga ventricular.



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de mortalidad global según la puntuación CHADS<sub>2</sub>.

Los pacientes con un mayor CHADS<sub>2</sub> presentaron una significativamente mayor mortalidad: 1,5% en CHADS<sub>2</sub> = 1; 4,7% en CHADS<sub>2</sub> = 2; 9,1% en CHADS<sub>2</sub> = 3, y 7,8% en CHADS<sub>2</sub> ≥ 4. En las figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier, que reflejan la mayor mortalidad (global y cardiovascular) de los pacientes con puntuaciones en CHADS<sub>2</sub> más altas (*log rank test*,  $p < 0,001$ ).

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a la mortalidad global fueron los antecedentes de cardiopatía isquémica, el sexo masculino y la puntuación CHADS<sub>2</sub>, con mayor riesgo para los pacientes con valores  $\geq 3$  (tabla 3). Por el contrario, los



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier de mortalidad cardiovascular según la puntuación CHADS<sub>2</sub>.

**Tabla 3**

Análisis multivariante. Factores asociados a mortalidad global durante el seguimiento

Variable	Mortalidad global, OR (IC 95%)	p
Ejercicio físico	0,39 (0,19-0,82)	0,0013
Sexo femenino	0,15 (0,05-0,46)	0,001
Hipercolesterolemia	0,32 (0,15-0,69)	0,004
Cardiopatía isquémica	3,61 (1,7-7,6)	0,001
CHADS <sub>2</sub> = 2 <sup>a</sup>	2,93 (1,10-7,82)	0,03
CHADS <sub>2</sub> = 3 <sup>a</sup>	6,35 (2,25-17,89)	< 0,001
CHADS <sub>2</sub> ≥ 4 <sup>a</sup>	6,43 (1,62-25,57)	0,008

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*.

Las variables introducidas en el modelo son: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, ejercicio físico, fibrilación auricular, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, cardiopatía isquémica, presión arterial media sistólica y diastólica, filtrado glomerular, índice de masa corporal y puntuación CHADS<sub>2</sub>.

<sup>a</sup> Respecto a CHADS<sub>2</sub> = 1.

**Tabla 4**

Análisis multivariante. Factores asociados a mortalidad cardiovascular durante el seguimiento

Variable	Mortalidad cardiovascular, OR (IC 95%)	p
Ejercicio físico	0,36 (0,13-1,05)	0,063
Sexo femenino	0,09 (0,01-0,63)	0,016
Hipercolesterolemia	0,21 (0,07-0,63)	0,006
Cardiopatía isquémica	6,18 (2,22-17,21)	< 0,001
CHADS <sub>2</sub> = 2 <sup>a</sup>	7,31 (0,87-61,29)	0,066
CHADS <sub>2</sub> = 3 <sup>a</sup>	24,4 (2,96-201,33)	0,003
CHADS <sub>2</sub> ≥ 4 <sup>a</sup>	33,12 (3,15-347,82)	0,004

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*.

Las variables introducidas en el modelo son: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, ejercicio físico, fibrilación auricular, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, cardiopatía isquémica, presión arterial media sistólica y diastólica, filtrado glomerular, índice de masa corporal y puntuación CHADS<sub>2</sub>.

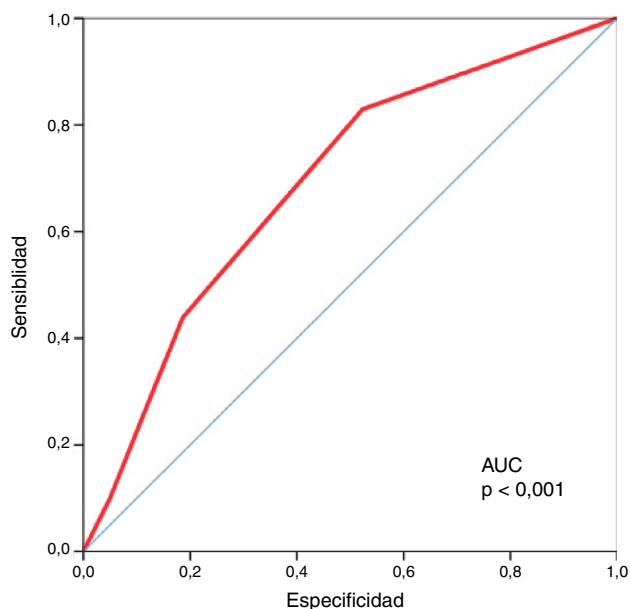
<sup>a</sup> Respecto a CHADS<sub>2</sub> = 1.

factores protectores asociados a mortalidad global que se hallaron fueron el antecedente de hipercolesterolemia, el ejercicio físico y el sexo femenino. Datos muy similares se encontraron en la mortalidad cardiovascular (tabla 4). El área bajo la curva ROC de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para el riesgo de muerte global fue baja (0,68; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,61-0,76;  $p < 0,05$ ), y para muerte cardiovascular fue moderada (0,78; IC 95% 0,69-0,86;  $p < 0,05$ ) (figs. 3 y 4).

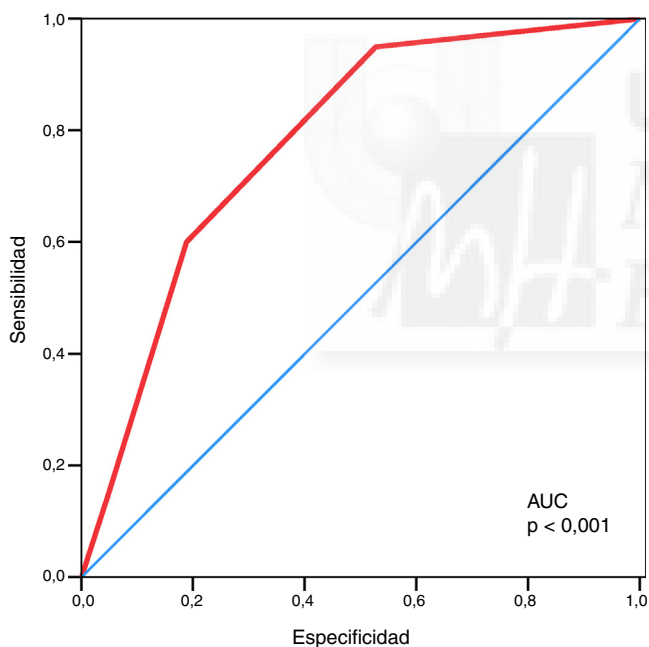
## Discusión

El presente estudio es uno de los primeros trabajos que valoran el impacto pronóstico de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de mortalidad en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos, independientemente de la presencia o no de fibrilación auricular. Los resultados ponen de manifiesto que el CHADS<sub>2</sub> es un buen predictor de mortalidad global y cardiovascular, de tal manera que los pacientes con una puntuación  $\geq 3$  tienen un riesgo aumentado de mortalidad a medio plazo.

La relevancia de la hipertensión arterial como uno de los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular ha sido ampliamente demostrada y, además, comporta un problema de salud pública de primer orden. Asimismo, su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular aumenta exponencialmente el riesgo de episodios cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular<sup>12</sup>. Estos conocimientos han llevado, en las últimas décadas, a un amplio desarrollo de diferentes escalas de valoración de riesgo<sup>13,14</sup> y estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir su incidencia, su mortalidad y los costes sociosanitarios



**Figura 3.** Curva receiver operating characteristic para predecir el riesgo de mortalidad global mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub>.



**Figura 4.** Curva receiver operating characteristic para predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub>.

que suponen. El hecho de poder disponer de una herramienta que pueda predecir el riesgo de muerte en esta población de hipertensos puede ayudar en esta tarea<sup>15</sup>.

La puntuación CHADS<sub>2</sub><sup>4</sup> se desarrolló originalmente como un esquema de predicción del riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular<sup>1,3</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha extendido su uso más allá de su escenario original de la fibrilación auricular<sup>16,17</sup>, y presenta algunas ventajas sobre otras escalas (SCORE o Framingham), como la inclusión de pacientes de más edad y su menor complejidad en su utilización diaria. Henriksson et al. han aplicado esta puntuación a una amplia serie de pacientes supervivientes a un ictus incluidos en el *Swedish Stroke Registry*, y demuestran que el riesgo de mortalidad a los 5 años del

episodio cerebral aumenta gradual y linealmente con la puntuación del CHADS<sub>2</sub>, tanto para pacientes con fibrilación auricular como en ritmo sinusal<sup>18</sup>. Estos datos se han confirmado recientemente en otros estudios, donde se ponen de manifiesto una mayor mortalidad y una mayor recurrencia de ictus y episodios cardiovasculares en los pacientes con ictus y una puntuación  $\geq 2$ , independientemente de que haya o no fibrilación auricular<sup>19,20</sup>. Recientemente, nuestro grupo también ha demostrado la asociación del CHADS<sub>2</sub> con el riesgo de ictus en población hipertensa en ritmo sinusal, de tal manera que los pacientes con un CHADS<sub>2</sub>  $\geq 4$  presentaban 9 veces más riesgo de ictus<sup>21</sup>.

El papel de la puntuación CHADS<sub>2</sub> también se ha investigado en el campo de la cardiopatía isquémica. Poci et al. han demostrado que puntuaciones elevadas del CHADS<sub>2</sub> en el momento del ingreso por síndrome coronario agudo se asociaban a un mayor riesgo de hospitalización por ictus y una mayor mortalidad durante el seguimiento<sup>5</sup>. En el presente estudio ampliamos el escenario de utilización de la citada puntuación al campo de la hipertensión arterial, uno de los factores de riesgo más frecuentes y que comporta un mayor riesgo de episodios cardiovasculares, y demostramos la asociación entre CHADS<sub>2</sub> y riesgo de mortalidad tanto global como cardiovascular a medio plazo en una muestra de pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años, con un incremento progresivo a medida que aumenta el valor del CHADS<sub>2</sub>. Ello puede aportar un valioso apoyo a la hora de utilizar este esquema de predicción de riesgo, atractivo y sencillo, en nuestro medio.

Son diversos los mecanismos potenciales que pueden explicar la capacidad del CHADS<sub>2</sub> para predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes hipertensos, independientemente de la presencia de fibrilación auricular. Es evidente que algunos de los componentes de la escala constituyen factores de riesgo cardiovascular de manera individual y, al poder cuantificar su importancia mediante una puntuación y asociarlos, podemos llegar a predecir la mortalidad a largo plazo, como demuestra nuestro estudio. Henriksson et al. resaltaban en su trabajo la capacidad de la escala para determinar la mortalidad a 6 meses tras un ictus independientemente de la presencia de fibrilación auricular, principalmente por el gran peso de 2 de sus componentes, la edad y la insuficiencia cardiaca, y sugerían que deberían tener más valor<sup>15</sup>.

Llama la atención en nuestros resultados la asociación paradójica entre hipercolesterolemia y una menor mortalidad en el paciente hipertenso, en contra de la evidencia sostenida por los grandes estudios de prevención primaria y secundaria publicados hasta la fecha<sup>22,23</sup>. Sin embargo, algunos trabajos recientes en población anciana han mostrado también esa falta de asociación entre la hipercolesterolemia y un peor pronóstico cardiovascular, especialmente en mujeres<sup>24</sup>. Es probable que lo realmente trascendente no sea la presencia en sí de la dislipidemia, sino el tiempo de evolución de la misma, sin poder descartar tampoco que los pacientes ancianos que han llegado al estudio tengan cierta resistencia a que la hipercolesterolemia les produzca enfermedad cardiovascular.

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, existe un sesgo de selección, ya que los pacientes incluidos en el estudio eran los que acudían espontáneamente al sistema sanitario, por lo que nuestras conclusiones no pueden extrapolarse a otros escenarios. Por otro lado, no existe una segunda cohorte independiente de validación que confirme los resultados de predicción clínica obtenidos en nuestra muestra. Por último, nuestro análisis no es un estudio de causalidad, por lo que no nos permite establecer una relación de causa-efecto, sino una asociación significativa.

En resumen, nuestro estudio refleja que la escala CHADS<sub>2</sub> puede ser un instrumento clínico de fácil aplicación en la práctica clínica diaria, consumiendo escasos recursos para identificar pacientes hipertensos de alto riesgo de mortalidad. Además, permite plantear la cuestión de si los casos con puntuaciones CHADS<sub>2</sub> más altas

podrían beneficiarse de tratamientos preventivos o terapéuticos más intensivos para aumentar la supervivencia, por lo que sería recomendable la realización de estudios en este sentido.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Agradecimientos

A laboratorios Lacer, por su contribución y ayuda no condicionada a este proyecto. A todos los investigadores participantes, sin cuyo trabajo y esfuerzo diario no habría sido posible el estudio.

### ANEXO. Investigadores del registro FAPRES

Juan Alberola, Vicente Javier; Maestre Amat, Luis; Mateo Limiñana, Jose Manuel; Monleon Gomez, Jose; Montagud Moncho, Miguel; Guinot Martinez, Enrique; Gamon Pastor, Jose Blas; Salanova Penalba, Alejandro; Sanchis Domenech, Carlos; Pallares Carratala, Vicente; Palacios del Cerro, Antonio; Perez Martinez, Rafael; Baudet Dejean, Chantal; Perez Alonso, Manuel; Facila Rubio, Lorenzo; Sipan Sarrion, Yolanda; Saro Perez, Eugenia; Villaro Gumpert, Juan; Cabrera Ferriols, M. Angeles; Fraile Fraile, Belen; Carbonell Franco, Francisco; Cornejo Mari, Francisco Javier; Barbera Comes, Javier; Quiles Añon, Fernando; Llisterri Caro, Jose Luis; Almenar Cubells, Enrique; Casado Gonzalez, Joaquin; Godoy Rocati, Diego; Martinez Guerola, Carmen; Bonet Garcia, Jorge Alejo; Blazquez Encinar, Julio Cesar; Botella Estrada, Carlos; Saen Icoy, Montepio; Almarcha Perez, Natividad; Salanova Chilet, Lorena; Torres Ferrando, Miquel; Debon Belda, Manuel; Fluixa Carrascosa, Carlos; Aznar Baset, Lucia; Vivancos Aparicio, Diego; Pineda Cuenca, Manuel; Obarrio Moreno, Alicia; Nuñez Jorge, Carlos; Matoses Nacher, Daniel; Baño Aracil, Manuel; Balanza Garzon, Alicia; Garcia Palomar, Carlos; Peña Forcada, Enrique; Raga Casasus, Jose; Martinez Lahuerta, Juan; Mendizabal Nuñez, Andrea; Santos Alonso, Eufrosina; Corbi Pascual, Miguel; Lillo Sanchez, Antonio; Martorell Adsuara, Vicente; Sanchez Ruiz, Tomas; Ortiz Diaz, Francisco; Llinares Orts, Jose Francisco; Lahoz Ferrer, Julio; Morillas Blasco, Pedro; Pertusa Martinez, Salvador; Manclus Montoya, Carlos; Adria Mico, Jose Manuel; Llaudes Soler, Ricardo; Castillo Castillo, Jesus; Llopis Martinez, Francisco; Ruiz de la Prada Abarzuza, Ignacio; Nebot Rico, Lidia.

### Bibliografía

- Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: When, how, and why? *Eur Heart J*. 2013;34:1041–9.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
- Ruiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:29–35.
- Skane AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125–36.
- Poci D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the CHADS2 score in acute coronary syndromes: Risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141:1431–40.
- Chan Y, Yiu K, Lau K, Yiu Y, Li S, Lam T, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: Role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis*. 2014;237:504–13.
- Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antritrombóticos en el paciente hipertenso  $\geq 65$  años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:943–50.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
- World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO; 1998. p. 76–101.
- Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28 Supl 2:S13–36.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
- Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *Am J Med*. 2013;126:501–8.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Memotti A, de Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
- Hsu PC, Lin TH, Lee WH, Chu CY, Chiu CA, Lee HH, et al. Association between the CHADS2 Score and an ankle-brachial index of  $< 0.9$  in patients without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:322–8.
- Hoshino T, Ishizuka K, Shimizu S, Uchiyama S. CHADS2 score predicts functional outcome of stroke in patients with a history of coronary artery disease. *J Neurol Sci*. 2013;331:57–60.
- Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terent A, Edvardsson N. Survival after stroke—The impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141:18–23.
- Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, Churilov L, Lees KR, Donnan GA, et al. Pre-stroke CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:273–80.
- Ntaios G, Lip GY, Makris K, Papavasileiou V, Vemmos A, Koroboki E, et al. CHADS2, CHA2DS2-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013;80:1009–17.
- Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M, et al. La puntuación CHADS2 como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:485–91.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;31:CD004816.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
- Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al., for the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: A pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e001974.





Artículo original

# La puntuación CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años



Pedro Morillas<sup>a,\*</sup>, Vicente Pallarés<sup>b</sup>, Lorenzo Fácil<sup>c</sup>, Jose Luis Llisterri<sup>d</sup>, María Eugenia Sebastián<sup>e</sup>, Manuel Gómez<sup>a</sup>, Elena Castilla<sup>a</sup>, Raquel Camarasa<sup>a</sup>, Miriam Sandin<sup>a</sup>, Antonio García-Honrubia<sup>a</sup>, en representación de los investigadores del registro FAPRES<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>b</sup>Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup>Centro de Salud Joaquín Benlloch, Valencia, España

<sup>e</sup>Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

## Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2014

Aceptado el 30 de junio de 2014

On-line el 2 de diciembre de 2014

## Palabras clave:

Hipertensión arterial sistémica

Accidente cerebrovascular

Coagulación

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La puntuación CHADS<sub>2</sub> es una demostrada herramienta fundamental para identificar el riesgo cardioembólico, fundamentalmente el ictus, de pacientes con fibrilación auricular no valvular, con el propósito de indicar la terapia anticoagulante. El objetivo del presente estudio es analizar la utilidad de dicha puntuación para pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida en una zona mediterránea.

**Métodos:** Se incluyó a 887 pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años, no anticoagulados y sin fibrilación auricular, que acudieron a la consulta médica. Se recogieron los principales factores de riesgo, la historia cardiovascular, el tratamiento farmacológico, una analítica básica y un electrocardiograma y se calculó la puntuación CHADS<sub>2</sub> (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus e ictus previo o accidente isquémico transitorio). Se realizó un seguimiento clínico con recogida de los ingresos hospitalarios por ictus o accidente isquémico transitorio. La mediana del seguimiento fue 804 días.

**Resultados:** La media de edad era  $72,5 \pm 5,7$  años, con el 46,6% de varones, el 27,8% de diabéticos y el 8,6% de fumadores. Durante el seguimiento, 40 pacientes fueron ingresados por ictus o accidente isquémico transitorio (4,5%). El análisis de supervivencia libre de eventos mostró diferencias significativas en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub> (*log rank test*,  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable, el tabaquismo y un CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$  fueron predictores independientes de ictus o accidente isquémico transitorio.

**Conclusiones:** La puntuación CHADS<sub>2</sub> puede ser una herramienta útil para identificar el riesgo de ictus o accidente isquémico transitorio de los pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## The CHADS<sub>2</sub> Score to Predict Stroke Risk in the Absence of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients Aged 65 Years or Older

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The CHADS<sub>2</sub> score is a proven, essential tool for estimating cardioembolic risk (mainly stroke) in patients with nonvalvular atrial fibrillation, with the purpose of determining the indication for anticoagulant therapy. In this study we analyzed the use of CHADS<sub>2</sub> in hypertensive patients without known atrial fibrillation in a Mediterranean population.

**Methods:** The study included 887 hypertensive patients aged 65 years or older without atrial fibrillation or anticoagulant therapy, who attended a medical consultation. Data on the patients' main risk factors, cardiovascular history, and medication were collected, basic laboratory analyses and electrocardiography were performed, and the CHADS<sub>2</sub> score (heart failure, hypertension, age  $\geq 75$  years, diabetes mellitus, and previous stroke or transient ischemic attack) was calculated. A clinical follow-up was carried out, recording hospital admissions for a stroke or transient ischemic attack. The median duration of follow-up was 804 days.

**Results:** Mean age was 72.5 (standard deviation, 5.7) years, 46.6% were men, 27.8% had diabetes, and 8.6% were smokers. During follow-up, 40 patients were hospitalized for a stroke or transient ischemic attack (4.5%). The event-free survival analysis showed significant differences according to the CHADS<sub>2</sub> score

## Keywords:

Systemic arterial hypertension

Stroke

Coagulation

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Almazara 11, 03203 Elche, Alicante, España.

Correo electrónico: [pedromorillas68@gmail.com](mailto:pedromorillas68@gmail.com) (P. Morillas).

◇ En el [anexo](#) se relaciona a los investigadores del registro FAPRES.

(log rank test,  $P < .001$ ). On multivariate analysis, smoking and CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$  were independent predictors of stroke or transient ischemic attack.

**Conclusions:** The CHADS<sub>2</sub> may be useful for estimating the risk of stroke or transient ischemic attack in hypertensive patients without known atrial fibrillation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio

## INTRODUCCIÓN

La puntuación CHADS<sub>2</sub> (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]) es un predictor clínico del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular utilizado para determinar si la terapia anticoagulante o antiagregante está indicada<sup>1</sup>. Es un esquema simple, de fácil recuerdo y aplicación en la práctica clínica y que ha sido validado en múltiples estudios<sup>2,3</sup>. Ello ha facilitado su adopción generalizada y el respaldo de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales<sup>4-6</sup>, si bien las actuales guías europeas han incorporado nuevos factores de riesgo a esta puntuación con el objetivo de mejorar en la identificación de los pacientes «de bajo riesgo» (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)<sup>7</sup>.

A pesar de haberse probado la utilidad de la puntuación CHADS<sub>2</sub> y otros esquemas de estratificación del riesgo para la población con fibrilación auricular no valvular, la mayor parte de los ictus isquémicos (85%) se producen en pacientes sin fibrilación auricular conocida<sup>8</sup>. Por otro lado, estudios epidemiológicos han mostrado que la hipertensión arterial es el determinante más importante en el riesgo de ictus y que cada uno de los componentes de la puntuación CHADS<sub>2</sub> se han asociado de manera independiente con el accidente cerebrovascular en estudios poblacionales<sup>9</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura médica ningún trabajo que haya estudiado la utilidad de esta puntuación en la identificación del riesgo de evento cerebrovascular de pacientes hipertensos y sin fibrilación auricular conocida. El objetivo de este trabajo es analizar el papel de la citada puntuación como marcador de riesgo de ictus en una muestra de pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años, en ritmo sinusal y asistidos en consultas de una zona mediterránea.

## MÉTODOS

El registro FAPRES es un estudio epidemiológico, observacional y multicéntrico, de ámbito asistencial, diseñado para conocer la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes de edad  $\geq 65$  años con diagnóstico clínico de hipertensión arterial en la Comunidad Valenciana. En él participaron 69 investigadores de atención primaria y unidades hospitalarias de hipertensión arterial de Alicante, Castellón y Valencia, en una proporción en consonancia con el peso poblacional de cada una de las tres provincias. La descripción detallada del estudio y la definición de las variables se han publicado previamente<sup>10</sup>. Se incluyó a un total de 1.028 pacientes en el estudio basal. Los investigadores fueron invitados a realizar un seguimiento clínico de estos pacientes durante 2 años, con recogida de los principales eventos cardiovasculares.

Se recogió el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes y el estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, tras su aprobación por un comité ético hospitalario (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón).

## Población de estudio

Se ha incluido en el presente trabajo a todos los pacientes registrados en el estudio FAPRES que no tuvieran antecedentes de fibrilación auricular en la historia clínica, se encontraran en ritmo sinusal en el electrocardiograma realizado en la visita basal y no estuvieran en tratamiento con anticoagulantes. Se recogieron los factores de riesgo y la historia cardiovascular de los pacientes mediante un cuestionario estandarizado. Se consideró fumador a todo paciente que consumiera diariamente algún tipo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros o tabaco no inhalado) durante por lo menos el último mes<sup>11</sup>. Por el contrario, al paciente que hubiera dejado de fumar al menos 1 año antes se lo consideró exfumador. Se consideró que practicaba ejercicio físico quien reconociera que andaba activamente al menos 30 min/día o hacía algún tipo de deporte 3 días/semana<sup>12</sup>. Se recogió el tratamiento farmacológico que el paciente estaba recibiendo en el momento de la consulta, específicamente los fármacos antihipertensivos y el tratamiento de prevención cardioembólica (anticoagulantes y/o antiagregantes). Asimismo se realizó una exploración física con recogida de datos antropométricos (peso, talla y perímetro abdominal) y se tomó la presión arterial. La toma de la presión arterial clínica se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>13</sup>, midiendo la presión arterial al paciente, tras 5 min en reposo, en 2 ocasiones separadas 2 min y en sedestación, para calcular la media aritmética de ambas. Para ello se utilizaron dispositivos automáticos calibrados y validados. Los datos analíticos se recogieron de la historia clínica si estaban disponibles los de los últimos 6 meses o se solicitaron al laboratorio en ese momento. El filtrado glomerular se determinó mediante la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*). El cuestionario con la historia clínica se enviaba mediante una CRO (*Contract Research Organization*) para el procesamiento automático de los datos. A todos los pacientes se les realizó también un electrocardiograma que se remitía por correo ordinario a un centro de referencia, donde lo analizaban de manera independiente dos cardiólogos expertos que desconocían los datos clínicos de los pacientes. Se valoró la presencia de fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda mediante criterios de Sokolov, Cornell o sobrecarga ventricular. Se realizó una auditoria externa aleatoria de un 10% de los cuestionarios registrados, con el fin de comprobar la fiabilidad de los datos incluidos.

Se determinó la puntuación CHADS<sub>2</sub> de los pacientes para valorar el riesgo de ictus (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus [1 punto cada uno] e ictus previo o accidente isquémico transitorio [AIT] [2 puntos])<sup>2</sup> y se los clasificó en 4 grupos en función de su puntuación: 1, 2, 3 y  $\geq 4$  puntos.

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, con recogida de los ingresos hospitalarios por ictus o AIT.

### Análisis estadístico

Todos los datos recogidos en el estudio se describen en términos de tendencia central, medidas de dispersión y frecuencias relativas. Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos, se utilizó el test de la *t* de Student o el ANOVA y para la comparación de las variables categóricas, el test de la  $\chi^2$ . Se calculó la supervivencia libre de enfermedad (ictus/AIT) según la puntuación CHADS<sub>2</sub> por el método de Kaplan-Meier. Para determinar las variables relacionadas de manera independiente con la incidencia del evento cerebrovascular en el seguimiento, se realizó un análisis multivariable de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis univariable resultaron significativas y aquellas de reconocida relevancia clínica junto con la puntuación CHADS<sub>2</sub>. Para analizar la validez de la puntuación CHADS<sub>2</sub> en el cálculo del riesgo de ictus/AIT, se trazó la curva *receiver operating characteristic* (ROC) y se calculó el área bajo la curva. Asimismo se creó una puntuación combinada del CHADS<sub>2</sub> y las variables que resultaran significativas en el análisis multivariable, con el cálculo de la curva ROC para predecir el riesgo de ictus/AIT. Se consideró significación estadística un valor de *p* < 0,05. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.

### RESULTADOS

De los 1.028 pacientes hipertensos incluidos básicamente en el estudio FAPRES, se seleccionó a 922 pacientes sin fibrilación

auricular conocida y sin tratamiento anticoagulante. De ellos, 887 completaron el seguimiento (96,2%), con una mediana de 804 (723-895) días. La media de edad de la población era 72,5 ± 5,7 años, y el 46,6% eran varones. El 47,8% de los pacientes tenía antecedentes de hipercolesterolemia, el 27,8% presentaba diabetes mellitus y el 8,6% eran fumadores activos. Asimismo 62 pacientes tenían antecedentes de ictus previo (7%), 31 casos estaban diagnosticados de insuficiencia cardiaca (3,5%) y 115, de cardiopatía isquémica (13%).

Tras calcular la puntuación CHADS<sub>2</sub>, se observó que 430 casos (48,5%) tenían un valor de 1; 307 (34,6%), de 2; 111 (12,5%), de 3 y 39 (4,4%), ≥ 4. En la [tabla 1](#) se recogen las características principales de dichas poblaciones. Los pacientes con puntuación más alta eran de más edad y tenían mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida (especialmente cardiopatía isquémica e hipertrofia ventricular izquierda), así como más tiempo de evolución de la hipertensión arterial. También tenían concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad más bajas y peor filtrado glomerular. Respecto al tratamiento, los pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥ 4 recibieron más frecuentemente antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas del calcio, estatinas y antiagregantes. No se encontraron diferencias significativas en el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores beta o diuréticos entre las 4 poblaciones.

Durante el seguimiento, 40 (4,5%) pacientes sufrieron un ingreso hospitalario por ictus/AIT, con mayor incidencia en los pacientes con puntuaciones CHADS<sub>2</sub> más altas: el 2,8% del grupo CHADS<sub>2</sub> = 1, el 4,2% del CHADS<sub>2</sub> = 2, el 7,2% en el CHADS<sub>2</sub> = 3 y el 17,9% del CHADS<sub>2</sub> ≥ 4. En la [figura 1](#) se muestra la curva de Kaplan-Meier que refleja la peor evolución de los pacientes con puntuación

**Tabla 1**

Características basales de la población en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub>

Variable	CHADS <sub>2</sub> = 1 (n = 430)	CHADS <sub>2</sub> = 2 (n = 307)	CHADS <sub>2</sub> = 3 (n = 111)	CHADS <sub>2</sub> ≥ 4 (n = 39)	p
Edad (años)	69,4 ± 3,3	74,8 ± 6,2	77,1 ± 5,3	75,8 ± 4,1	< 0,001
Varones	188 (43,7)	146 (47,6)	54 (48,6)	25 (64,1)	0,088
Tabaquismo	40 (9,3)	25 (8,1)	9 (8,1)	2 (5,1)	0,805
Diabetes mellitus	0	146 (47,6)	75 (67,6)	26 (66,7)	< 0,001
Hipercolesterolemia	187 (43,5)	150 (48,9)	58 (52,3)	29 (74,4)	0,002
Cardiopatía isquémica	40 (9,3)	47 (15,3)	19 (17,1)	9 (23,1)	0,008
Insuficiencia cardiaca	0	10 (3,3)	13 (11,7)	8 (20,5)	< 0,001
Ictus previo	0	0	27 (24,3)	35 (89,7)	< 0,001
Ejercicio físico	186 (43,3)	104 (33,9)	32 (28,8)	16 (41)	0,010
Evolución HTA (años)	9,2 ± 7,2	11,7 ± 8,6	12,8 ± 7,4	14,2 ± 10,4	< 0,001
PAS en consulta (mmHg)	146,5 ± 18,3	147,4 ± 19,5	148,9 ± 18,5	147,9 ± 20,6	0,846
PAD en consulta (mmHg)	83,1 ± 10,1	80,5 ± 11,3	77,6 ± 11	78,5 ± 13,9	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	97,3 ± 11	99,2 ± 11,4	98,2 ± 11,8	101,8 ± 11,7	0,031
IMC	29,1 ± 3,9	29,5 ± 4,4	28,3 ± 4,4	29,3 ± 4	0,073
Hemoglobina (g/dl)	13,7 ± 1,6	13,4 ± 1,8	13,3 ± 2,1	13,2 ± 2,2	0,041
Glucosa (mg/dl)	96,6 ± 18,3	116,7 ± 38,3	126,6 ± 38,3	119,1 ± 31,5	< 0,001
cLDL (mg/dl)	124,3 ± 33,2	117,8 ± 32,1	112,8 ± 37,3	105,1 ± 39,1	< 0,001
cHDL (mg/dl)	54,3 ± 12,1	51,3 ± 12,6	52,4 ± 14,5	47,2 ± 9,8	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	130,3 ± 69,7	126,6 ± 66,6	120,6 ± 50,2	169,6 ± 175,6	0,005
Filtrado glomerular (ml/min)	78,9 ± 21,6	72,8 ± 22,5	74,4 ± 27,3	68,9 ± 17,5	0,001
HVI en ECG*	53 (12,3)	56 (18,2)	23 (20,7)	8 (20,5)	0,047
Estatinas	96 (22,3)	73 (23,8)	34 (30,6)	22 (56,4)	< 0,001
Antiagregantes	41 (9,5)	69 (22,5)	40 (36)	27 (69,2)	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* Sokolov o Cornell o sobrecarga ventricular.

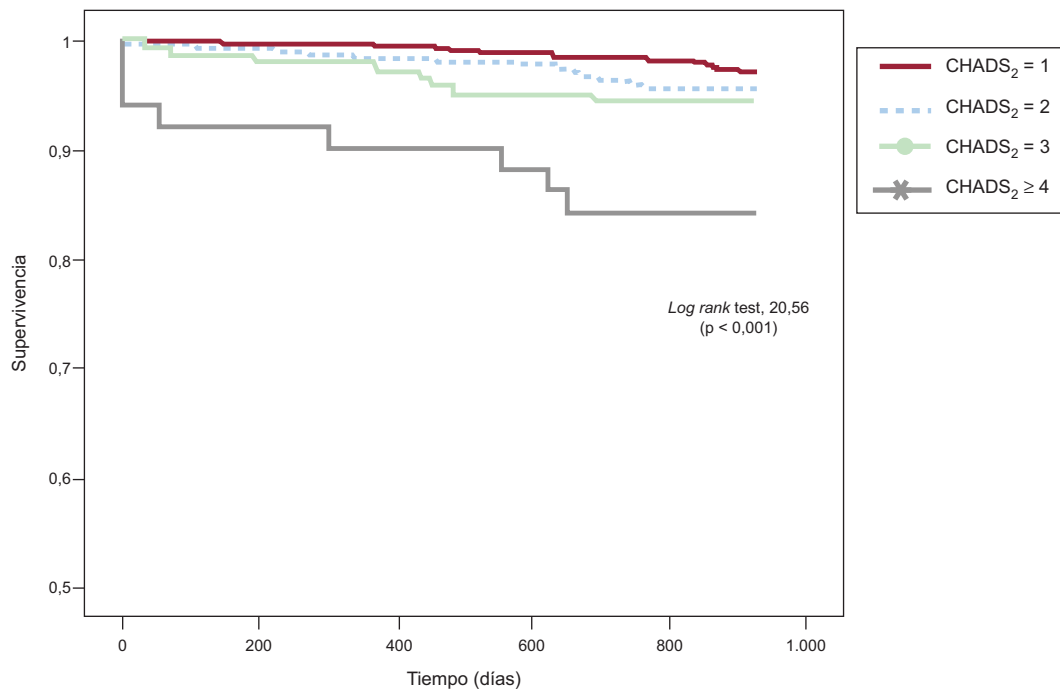


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ingreso hospitalario por ictus/accidente isquémico transitorio según puntuación CHADS<sub>2</sub>.

Tabla 2

Estudio comparativo entre los pacientes según sufrieran o no ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento

Variable	No ictus/AIT (n=847)	Ictus/AIT (n=40)	p
Edad (años)	72,5 ± 5,7	73,2 ± 5,3	0,271
Varones	392 (46,3)	21 (52,5)	0,331
Tabaquismo	68 (8)	8 (20)	0,016
Diabetes mellitus	235 (27,7)	12 (30)	0,439
Hipercolesterolemia	405 (47,8)	19 (47,5)	0,550
Cardiopatía isquémica	108 (12,8)	7 (17,5)	0,253
Insuficiencia cardíaca	28 (3,3)	3 (7,5)	0,160
Ictus previo	51 (6)	11(27,5)	< 0,001
Ejercicio físico	330 (39)	8 (20)	0,01
Evolución HTA (años)	10,7 ± 8	11,1 ± 9,4	0,736
PAS en consulta (mmHg)	147,1 ± 18,9	146,8 ± 17,4	0,928
PAD en consulta (mmHg)	81,3 ± 11,1	81,6 ± 8	0,896
Perímetro abdominal (cm)	98,3 ± 11,3	98 ± 12,2	0,843
IMC	29,2 ± 4,2	28,6 ± 3,5	0,414
Hemoglobina (g/dl)	13,6 ± 1,7	13,2 ± 2,2	0,279
Glucosa (mg/dl)	108,4 ± 32,4	106,3 ± 28,9	0,688
cLDL (mg/dl)	119,5 ± 34,1	124 ± 32,6	0,421
cHDL (mg/dl)	52,7 ± 12,7	52,5 ± 12,1	0,929
Triglicéridos (mg/dl)	130,3 ± 75,9	113,7 ± 51,4	0,177
Filtrado glomerular (ml/min)	75,7 ± 22,3	77,1 ± 30,3	0,703
HVI en ECG*	136 (16,1)	4 (10)	0,215
Puntuación CHADS <sub>2</sub>	1,7 ± 0,9	2,3 ± 1,1	< 0,001
Estatinas	213 (25,1)	12 (30)	0,300
Antiagregantes	163 (19,2)	14 (35)	0,017

AIT: accidente isquémico transitorio; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* Sokolov o Cornell o sobrecarga ventricular.

**Tabla 3**

Análisis multivariable. Factores asociados a la aparición de ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento

Variable	Ictus/AIT, OR (IC95%)	p
Tabaco	3,45 (1,50-8,04)	0,004
Ejercicio físico	0,39 (0,17-0,88)	0,023
CHADS <sub>2</sub> = 2*	1,36 (0,60-3,01)	0,469
CHADS <sub>2</sub> = 3*	2,91 (1,12-7,52)	0,028
CHADS <sub>2</sub> ≥ 4*	9,40 (3,33-26,49)	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; OR: odds ratio.

Las variables introducidas en el modelo son: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, ejercicio físico, presión arterial sistólica y diastólica, tiempo de evolución de la hipertensión arterial, perímetro abdominal, filtrado glomerular, índice de masa corporal, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, antiagregantes y puntuación CHADS<sub>2</sub>.

\* Respecto a CHADS<sub>2</sub> = 1.

CHADS<sub>2</sub> más alta. Los pacientes que sufrieron un evento cerebrovascular tenían mayores prevalencias de tabaquismo e ictus previo y CHADS<sub>2</sub> ( $2,3 \pm 1,1$  frente a  $1,7 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ) más alto que los pacientes sin esa complicación, además de menos práctica de ejercicio físico (tabla 2). No hubo diferencias en la edad o en la prevalencia de diabetes mellitus o hipercolesterolemia entre ambas poblaciones. Por el contrario, se observó que los pacientes que sufrieron un ictus/AIT tomaban más antiagregantes (el 35 frente al 19,2%;  $p < 0,05$ ), sin diferencias en el tratamiento antihipertensivo o la utilización de estatinas entre ambas poblaciones.

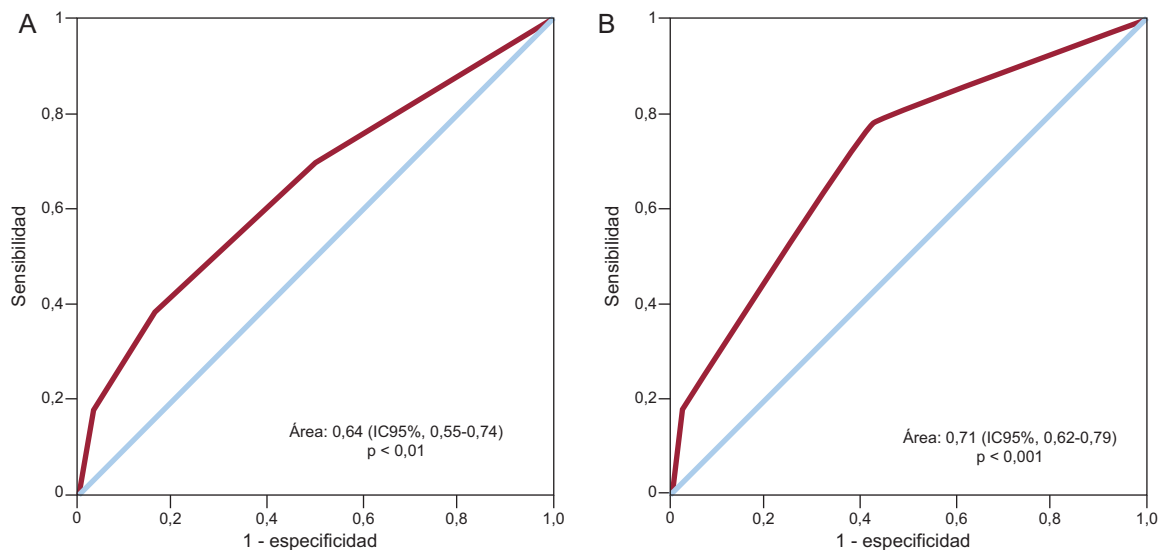
En el análisis multivariable, los factores asociados a la incidencia de ictus/AIT fueron el tabaquismo y la puntuación CHADS<sub>2</sub>, con mayor riesgo para los pacientes con valores  $\geq 3$  (tabla 3). Por el contrario, el ejercicio físico se asoció a menos riesgo de ictus/AIT. El área bajo la curva ROC de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para el riesgo de ictus/AIT fue 0,64 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,55-0,74;  $p < 0,01$ ) (figura 2 A). Dados estos resultados, se calculó también la curva ROC de la puntuación combinada de las variables significativas del análisis multivariable (CHADS<sub>2</sub> + tabaquismo + sedentarismo) para el riesgo de ictus/AIT, con un área bajo la curva de 0,71 (IC95%, 0,62-0,79;  $p < 0,001$ ) (figura 2 B).

## DISCUSIÓN

El presente estudio es uno de los primeros trabajos que valora el impacto pronóstico de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de evento cerebrovascular en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida. Los resultados ponen de manifiesto que el CHADS<sub>2</sub> es un buen predictor de ictus/AIT, de tal manera que los pacientes con una puntuación  $\geq 3$  tienen un riesgo aumentado de padecer un evento cerebrovascular a medio plazo.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, especialmente la enfermedad cerebrovascular, es una de las principales causas de muerte prematura y discapacidad en los países desarrollados<sup>9</sup>. El desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica a menudo son insidiosos y pueden aparecer sin síntomas de alarma y en estadios avanzados. Por este motivo, es de gran importancia establecer el riesgo de ictus para proporcionar un adecuado tratamiento médico y reducir la elevada carga económica de los sistemas de salud. En los últimos años, se ha extendido el uso de la puntuación CHADS<sub>2</sub> más allá de su escenario original de la fibrilación auricular<sup>14,15</sup>, y presenta algunas ventajas sobre otras escalas (SCORE o Framingham), como la inclusión de pacientes de más edad y su menor complejidad en su utilización diaria. Henriksson et al han aplicado esta puntuación a una amplia serie de pacientes supervivientes a un ictus incluidos en el *Swedish Stroke Registry*, y demuestran que el riesgo de mortalidad a los 5 años del evento cerebral aumenta gradual y linealmente con la puntuación del CHADS<sub>2</sub>, tanto para pacientes con fibrilación auricular como en ritmo sinusal<sup>16</sup>. Estos datos se han confirmado recientemente en otros estudios, donde se ponen de manifiesto mayor mortalidad y mayor recurrencia de ictus y eventos cardiovasculares en los pacientes con ictus y una puntuación  $\geq 2$ , independientemente de que haya o no fibrilación auricular<sup>17,18</sup>.

El papel de la puntuación CHADS<sub>2</sub> también se ha investigado en el campo de la cardiopatía isquémica. En un estudio realizado en 916 pacientes no anticoagulados con enfermedad coronaria estable y sin fibrilación auricular, se puso de manifiesto que los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> intermedio (2-3) o alto (4-6) tenían mayor riesgo de ictus/AIT que los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> bajo (0-1) tras ajustar por otros factores de riesgo<sup>19</sup>. Además, la incidencia de



**Figura 2.** Curva receiver operating characteristic para predecir el riesgo de ictus/accidente isquémico transitorio mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub> (A) y la puntuación combinada CHADS<sub>2</sub> + tabaquismo + sedentarismo (B).

ictus en los pacientes isquémicos con CHADS<sub>2</sub> > 5 era comparable a la publicada sobre pacientes con fibrilación auricular y CHADS<sub>2</sub> 1-2, una población en la que se conoce los beneficios derivados de las terapias de prevención del ictus como la anticoagulación<sup>20</sup>. También se ha demostrado su utilidad pronóstica para pacientes con síndrome coronario agudo y sin fibrilación auricular, pues puntuaciones elevadas del CHADS<sub>2</sub> en el momento del ingreso se asociaban a mayor riesgo de hospitalización por ictus y mayor mortalidad durante el seguimiento<sup>21</sup>. Más recientemente, la puntuación CHADS<sub>2</sub> también ha mostrado su capacidad predictiva de ictus en pacientes a los que se implantó un marcapasos por enfermedad del nódulo sinusal<sup>22</sup>.

En el presente estudio ampliamos el escenario de utilización de la citada puntuación al campo de la hipertensión arterial, el factor determinante más importante en el riesgo de ictus, y demostramos la asociación entre CHADS<sub>2</sub> y riesgo de sufrir un evento cerebrovascular a medio plazo en una muestra de pacientes hipertensos de edad ≥ 65 años, con un incremento progresivo a medida que aumenta el valor del CHADS<sub>2</sub>, de tal manera que los pacientes con una puntuación ≥ 4 multiplican por 9 el riesgo de los pacientes con una puntuación de 1. Estos hallazgos no se habían establecido en esta población de alto riesgo, por lo que pensamos que el presente trabajo puede aportar un valioso apoyo a la hora de utilizar este esquema de predicción de riesgo, atractivo y sencillo, en nuestro medio.

Son diversos los mecanismos potenciales que pueden explicar la capacidad del CHADS<sub>2</sub> para predecir el riesgo de ictus de los pacientes hipertensos sin fibrilación auricular. Por un lado, los pacientes con mayor puntuación CHADS<sub>2</sub> pueden tener mayor riesgo de arritmias auriculares. Un estudio realizado en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico y se encontraban monitorizados durante su estancia hospitalaria reveló una mayor incidencia de episodios de fibrilación auricular oculta en los pacientes con mayor puntuación CHADS<sub>2</sub><sup>23</sup>. Por otro lado, los diferentes factores de riesgo del CHADS<sub>2</sub> pueden por sí solos aumentar el riesgo de ictus, independientemente del ritmo cardiaco. Pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>24</sup> y diabetes mellitus<sup>25</sup> tienen elevados los marcadores plasmáticos de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial, mecanismos implicados en la formación de trombos e ictus en pacientes con fibrilación auricular<sup>26</sup>. Finalmente, los distintos componentes del CHADS<sub>2</sub> pueden directamente contribuir al remodelado de la aurícula izquierda, un proceso caracterizado por dilatación y disfunción mecánica de la aurícula<sup>27</sup>. Ello puede conducir a estasis sanguínea y conllevar un incremento en el riesgo tromboembólico, independientemente del ritmo cardiaco<sup>28</sup>. En este sentido, un estudio reciente realizado en 970 pacientes con enfermedad coronaria ha demostrado asociación entre la puntuación del CHADS<sub>2</sub> y un parámetro ecocardiográfico de disfunción de la aurícula izquierda, la puntuación funcional, incluso en pacientes sin fibrilación auricular, lo que abre el debate sobre el papel de la disfunción de la aurícula izquierda en el ictus cardioembólico<sup>29</sup>.

### Limitaciones

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar existe un sesgo de selección, ya que los pacientes reclutados en el estudio eran los que acudían espontáneamente al sistema sanitario, por lo que nuestras conclusiones no pueden extrapolarse a otros escenarios. Por otro lado, nuestro trabajo obtiene los eventos a partir del análisis de los ingresos hospitalarios; esto hace que un número indeterminado de AIT que no consultan no se detecten en el análisis. Asimismo, los ictus/AIT se analizaron de manera general, sin diferenciar las distintas etiopatogenias (embólico, aterotrombótico, lacunar, etc.). Finalmente, no existe

una segunda cohorte independiente de validación que confirme los resultados de predicción clínica obtenidos en nuestra muestra.

### CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos ponen de manifiesto que el CHADS<sub>2</sub>, una herramienta fácil, rápida y simple, puede tener un papel en la identificación del riesgo de evento cerebrovascular de los pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida. Además permite plantear la cuestión de si los casos con CHADS<sub>2</sub> más altos podrían beneficiarse de terapias preventivas como la anticoagulación, ya sea por un mayor riesgo de fibrilación auricular silente<sup>30</sup> o por mecanismos de tromboembolia independientemente del ritmo cardiaco, por lo que sería recomendable la realización de estudios en este sentido.

### AGRADECIMIENTOS

A laboratorios Lácer, por su contribución y ayuda no condicionada a este proyecto. A todos los investigadores participantes, sin cuyo trabajo y esfuerzo diario no habría sido posible el estudio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ANEXO. Investigadores registro FAPRES

Juan Alberola, Vicente Javier; Maestre Amat, Luis; Mateo Limiñana, Jose Manuel; Monleon Gomez, Jose; Montagud Moncho, Miguel; Guinot Martinez, Enrique; Gamon Pastor, Jose Blas; Salanova Penalba, Alejandro; Sanchis Domenech, Carlos; Pallares Carratala, Vicente; Palacios del Cerro, Antonio; Perez Martinez, Rafael; Baudet Dejean, Chantal; Perez Alonso, Manuel; Facila Rubio, Lorenzo; Sipan Sarrion, Yolanda; Saro Perez, Eugenia; Villaro Gumpert, Juan; Cabrera Ferriols, M. Angeles; Fraile Fraile, Belen; Carbonell Franco, Francisco; Cornejo Mari, Francisco Javier; Barbera Comes, Javier; Quiles Añon, Fernando; Llisterri Caro, Jose Luis; Almenar Cubells, Enrique; Casado Gonzalez, Joaquin; Godoy Rocati, Diego; Martinez Guerola, Carmen; Bonet Garcia, Jorge Alejo; Blazquez Encinar, Julio Cesar; Botella Estrada, Carlos; Saen Alcoy, Montepio; Almarcha Perez, Natividad; Salanova Chilet, Lorena; Torres Ferrando, Miquel; Debon Belda, Manuel; Fluixa Carrascosa, Carlos; Aznar Baset, Lucia; Vivancos Aparicio, Diego; Pineda Cuenca, Manuel; Obarrio Moreno, Alicia; Nuñez Jorge, Carlos; Matoses Nacher, Daniel; Baño Aracil, Manuel; Balanza Garzon, Alicia; Garcia Palomar, Carlos; Peña Forcada, Enrique; Raga Casaus, Jose; Martinez Lahuerta, Juan; Mendizabal Nuñez, Andrea; Santos Alonso, Eufrosina; Corbi Pascual, Miguel; Lillo Sanchez, Antonio; Martorell Adsuara, Vicente; Sanchez Ruiz, Tomas; Ortiz Diaz, Francisco; Llinares Orts, Jose Francisco; Lahoz Ferrer, Julio; Morillas Blasco, Pedro; Pertusa Martinez, Salvador; Manclus Montoya, Carlos; Adria Mico, Jose Manuel; Llaudes Soler, Ricardo; Castillo Castillo, Jesus; Llopis Martinez, Francisco; Ruiz de la Prada Abarzuza, Ignacio; Nebot Rico, Lidia.

### BIBLIOGRAFÍA

- Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J*. 2013;34:1041-9.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.

3. Ruiz Ortíz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS<sub>2</sub> en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29-35.
4. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28:125-36.
5. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
6. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:e101-98.
7. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
8. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18-209.
9. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:315-53.
10. Morillas P, Pallarés V, Llisterrí JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso > 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:943-50.
11. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998. p. 76-101.
12. Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001;28Supl2:S13-36.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.
14. Hsu PC, Lin TH, Lee WH, Chu CY, Chiu CA, Lee HH, et al. Association between the CHADS<sub>2</sub> Score and an ankle-brachial index of <0.9 in patients without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:322-8.
15. Hoshino T, Ishizuka K, Shimizu S, Uchiyama S. CHADS<sub>2</sub> score predicts functional outcome of stroke in patients with a history of coronary artery disease. *J Neurol Sci.* 2013;331:57-60.
16. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke—the impact of CHADS<sub>2</sub> score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010;141:18-23.
17. Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, Churilov L, Lees KR, Donnan GA, et al. Pre-stroke CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:273-80.
18. Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, Papavasiliou V, Vemou A, Koroboki E, et al. CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology.* 2013;80:1009-17.
19. Welles CC, Whooley MA, Na B, Ganz P, Schiller NB, Turakhia MP. The CHADS<sub>2</sub> score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2011;162:555-61.
20. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492-501.
21. Poçi D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the CHADS<sub>2</sub> score in acute coronary syndromes: risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest.* 2012;141:1431-40.
22. Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, Jensen GV, Mortensen LS, Andersen HR; DANPACE Investigators. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart.* 2013;99:843-8.
23. Haft JI. Using CHADS<sub>2</sub> backwards plus echo criteria to identify stroke patients who have occult intermittent atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157:e9.
24. Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, et al. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am J Cardiol.* 2006;97:671-5.
25. McClung JA, Naseer N, Saleem M, Rossi GP, Weiss MB, Abraham NG, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA(1)c. *Diabetologia.* 2005;48:345-50.
26. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155-66.
27. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1-11.
28. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:421-30.
29. Azarbal F, Welles CC, Wong JM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Association of CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, and R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> scores with left atrial dysfunction in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2014;113:1166-72.
30. Secades-González S, Martín-Fernández M, De la Hera-Galarza JM, Calleja-Puerta S. Fibrilación auricular en el ictus criptogénico: ¿son necesarias nuevas herramientas para su diagnóstico? *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:160-1.

