



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

**VALIDEZ EN LA PREDICCIÓN DE RIESGO DE LA ESCALA SCORE EN UNA POBLACIÓN  
MEDITERRÁNEA CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

---

**Francisco Javier Sanz García**

Directora de la tesis

**Dra. María José Prieto Castelló**

Codirectora de la tesis

**Dra. Dolores Marhuenda Amorós**

---

Universidad Miguel Hernández de Elche

2024



La presente Tesis Doctoral, titulada **“Validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial”**, se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con el/los siguiente/s indicios de calidad:**

- Sanz-García FJ, Quesada JA, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Prieto-Castello MJ, Marhuenda-Amorós D, Micó Pérez RM, Navarro Cremades F, Cordero A, Bertomeu-Gonzalez V, Arrarte V. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with arterial hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2024 Feb 9;162(3):112-117. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.09.009. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37925274.







La Dra. Dña. María José Prieto Castelló, directora, y la Dra. Dña. Dolores Marhuenda Amorós codirectora de la tesis doctoral titulada “Validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial”

**INFORMAN:**

Que D. D. Francisco Javier Sanz García ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “Validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 31 de julio de 2024.

Directora de la tesis

Dra. Dña. María José Prieto Castelló

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. Dolores Marhuenda Amorós





La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

**INFORMA:**

Que D. Francisco Javier Sanz García ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “ Validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a .....de septiembre de 2024.

Profa. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto

Coordinador/a del Programa de Doctorado en en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche.



*A Maribel, compañera de aventuras, amiga y esposa. Gracias por tu paciencia, apoyo e insistencia a meterme en todo tipo de proyectos.*

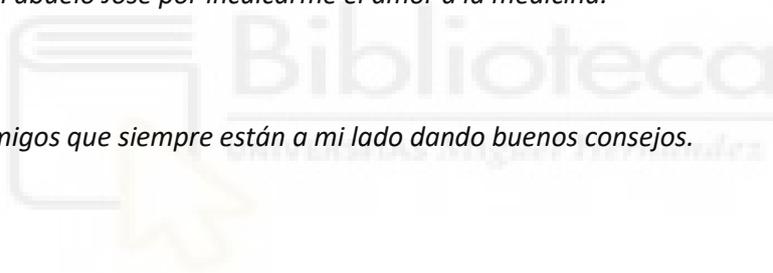
*A mi hijo Javier, es mi energía, hace que siga al pie del cañón todos los días.*

*A mis padres, Pilarema y Javier por darme la oportunidad de vivir este mundo y siempre estar a mi lado. Gracias por la vida que nos habéis dado a mi hermano y a mí.*

*A mi hermano Jacobo, por todo el tiempo que hemos jugado juntos de pequeños y de mayores, de los mejores momentos de mi vida. Gracias por ayudarme a disfrutar de la vida.*

*A mis abuelos, Pilar, José, Mercedes y Enrique por vuestro cariño y hacerme una infancia feliz. Y en especial a mi abuelo José por inculcarme el amor a la medicina.*

*A todos esos amigos que siempre están a mi lado dando buenos consejos.*





Mis agradecimientos a:

A Dra. D. María José Prieto Castello, directora y tutora de esta tesis, por todas tus enseñanzas, apoyo, ayuda infinita y tiempo dedicado.

A Dra D. Dolores Marhuenda Amorós, codirectora de esta tesis, por el apoyo constante que me has brindado.

A Dr. D. Domingo Orozco Beltrán profesor e investigador ejemplar, gracias por toda la ayuda brindada.

A Dr. D. Vicente Gil Guillén, profesor e investigador incansable. Gracias por tus enseñanzas y todo ese tiempo dedicado esas tardes en tu despacho.

A Dr. D. Vicente Bertomeu González, por tu tesón inquebrantable y tu sabiduría, sin ti me hubiese sido muy difícil publicar. Indiscutible protagonista de la cardiología e investigación sobre la Hipertensión en este país. Ha sido todo un privilegio contar con tu ciencia.

Dr D. Rafel Micó Pérez por tu insistencia en que debía de sacarme el doctorado, por transmitirme e inculcarme la importancia de seguir investigando y tus buenos consejos en todo momento.

A Dr. D. Vicente Giner Galvañ por encender en mí la ganas y la ilusión por la investigación en mi etapa de residente.

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

Llegar al final del camino en la elaboración de una tesis para conseguir el grado de doctor es un camino muy largo, gracias a todos los que de alguna forma habéis colaborado, departamento de Medicina Clínica de la UMH y Cátedra de Investigación en Cronicidad SEMERGEN-UMH.



## ÍNDICE

### CONTENIDO

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	5
1.1. Antecedentes bibliográficos.....	5
1.2. Las Enfermedades no transmisibles (ENT) OMS. ....	6
1.3. Estadísticas mortalidad por ECV en España. ....	7
1.4. Los determinantes sociales de la salud (DSS).....	8
1.4.1. Determinantes sociales de la enfermedad cardiovascular. ....	9
1.5. Recomendaciones preventivas. Crisis epidemiológicas sobrevenidas y atención primaria de salud. Modificadores de riesgo de la salud Cardiovascular.....	11
1.5.1. Ejercicio físico y actividad física y sus efectos en la salud cardiovascular.....	11
1.5.2. Relación entre la transitabilidad peatonal del vecindario y los Factores de riesgo cardiovascular. ....	16
1.5.3. El incremento de la fuerza muscular en la mejora de los factores de riesgo cardiometabólico. ....	17
1.6. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular.....	19
1.6.1. Cribado y prevención de la hipertensión arterial.....	20
1.6.2. Directrices europeas y españolas para el tratamiento de la HTA. ....	23
2. JUSTIFICACIÓN.....	29
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	31
3.1. Hipótesis.....	31
3.2. Objetivos. ....	31
3.2.1. Objetivo principal. ....	31
3.2.2. Objetivo secundario. ....	31
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
4.1. Diseño.....	33
4.2. Población de estudio .....	33
4.3. Variables de estudio.....	34
4.4. Seguimiento .....	34
4.5. Ética y buenas prácticas clínicas.....	35
4.6. Análisis estadístico .....	35
5. RESULTADOS .....	37
6. DISCUSIÓN.....	41

6.1.	Valor predictivo de aparición de eventos cardiovasculares de la escala SCORE en pacientes con hipertensión arterial. ....	41
6.2.	Predicción del riesgo cardiovascular y control global. SCORE, SCORE2, SCORE2-OP. ....	42
6.2.1.	Validación SCORE2 y SCORE2OP en diferentes cohortes poblacionales.....	43
6.2.2.	Otros estudios de validación externa con SCORE2 y SCORE2-OP .....	47
6.3.	Estudios de cribado. Cohortes poblacionales: ESCARVAL y DANCAVAS.....	50
6.3.1.	El estudio ESCARVAL .....	50
6.3.2.	El estudio DANCAVAS. Resultados a cinco años. ....	53
6.4.	Aspectos relevantes actuales y cuestiones emergentes.....	58
6.4.1.	Puntuaciones riesgo poligénico para rasgos cardiometabólicos y ancestros. Medicina de precisión. ....	59
6.4.2.	Modelos de predicción universal en individuos con y sin ECV arteriosclerótica. ....	61
6.4.3.	Factores de riesgo cardiovascular no convencionales y marcadores propuestos. Aspectos conexos. ....	62
6.4.4.	Enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. Interconexiones.....	75
6.5.	Limitaciones y fortalezas del estudio. ....	77
6.6.	Implicaciones prácticas. ....	78
6.7.	Líneas futuras. ....	79
7.	CONCLUSIONES .....	81
8.	REFERENCIAS.....	83
	ANEXO: Artículo “Validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial” .....	93

## **RESUMEN**

### **Introducción y objetivos**

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más prevalente a nivel global. Se recomienda el cálculo del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos antes del inicio del tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el valor predictivo y la utilidad clínica de la escala SCORE para prevenir eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en los pacientes con hipertensión arterial.

### **Métodos**

Se incluyeron los pacientes con hipertensión arterial de la cohorte ESCARVAL-RISK. El riesgo cardiovascular se calculó mediante la escala SCORE. Todas las muertes y eventos cardiovasculares se registraron durante un periodo de 5 años de seguimiento. Se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para diferentes puntos de corte, y se evaluó el efecto de diferentes factores de riesgo sobre la exactitud diagnóstica de las gráficas SCORE.

### **Resultados**

En una cohorte final de 9.834 pacientes, hubo 555 eventos cardiovasculares y 69 muertes. El valor de riesgo recomendado para iniciar tratamiento farmacológico (5%) presentó una especificidad del 92% para la muerte y del 91% para los eventos cardiovasculares, y una sensibilidad del 20% para la muerte y del 22% para los eventos cardiovasculares. Además, la escala clasificó al 80,4% de los pacientes que sufrieron un evento cardiovascular, y al 78,3% de los que murieron, como de bajo riesgo. La edad, el índice de masa corporal, la retinopatía y el tratamiento anticoagulante se asociaron con una reducción en la capacidad predictiva de la escala SCORE, mientras que ser mujer se asoció con mejor predicción de riesgo.

### **Conclusiones**

La capacidad predictiva de la escala SCORE para la enfermedad cardiovascular y la mortalidad total en los pacientes con hipertensión arterial es limitada.

### **Palabras clave**

Hipertensión arterial; Escalas de riesgo; Enfermedad cardiovascular; Riesgo cardiovascular



## **ABSTRACT**

### **Introduction and objectives**

Hypertension is the most prevalent risk factor globally. Calculation of cardiovascular risk in hypertensive patients before initiation of treatment is recommended. This study aimed to assess the predictive value and clinical utility of the SCORE scale in preventing cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hypertension.

### **Methods**

Patients with hypertension from the ESCARVAL-RISK cohort were included. Cardiovascular risk was calculated using the SCORE scale. All deaths and cardiovascular events were recorded during a 5-year follow-up period. Sensitivity, specificity and predictive values were calculated for different cut-off points and the effect of different risk factors on the diagnostic accuracy of SCORE charts were assessed.

### **Results**

In a final cohort of 9834 patients, there were 555 cardiovascular events and 69 deaths. The recommended risk value for initiating drug treatment (5%) had a specificity of 92% for death and 91% for cardiovascular events, and a sensitivity of 20% for death and 22% for cardiovascular events. In addition, the scale classified 80.4% of patients who experienced a cardiovascular event and 78.3% of those who died as low risk. Age, body mass index, retinopathy and anticoagulant therapy were associated with reduced predictive ability of the SCORE scale, while being female was associated with better risk prediction.

### **Conclusions**

The predictive ability of the SCORE scale for cardiovascular disease and total mortality in patients with hypertension is limited.

### **Keywords**

Arterial hypertension; Risk scales; Cardiovascular disease; Cardiovascular risk



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Antecedentes bibliográficos**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en España (1), y la prevención primaria es la estrategia de prevención más rentable y eficiente. A nivel mundial la hipertensión arterial es la principal causa de muerte prematura (2), por lo que los pacientes con hipertensión representan el objetivo perfecto para la prevención cardiovascular. La prevención cardiovascular debe ser una estrategia global, que trascienda del mero control de factores de riesgo aislados, para buscar un enfoque integral que incluya aspectos tan importantes como la dieta, el ejercicio físico y el control de otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la obesidad y el tabaquismo (3). La relación entre la tensión arterial y el desarrollo de ECV es continua y lineal a partir de cifras superiores a 115/75 mmHg. En España la prevalencia de hipertensión arterial en la población adulta oscila entre el 33 y el 43%, y aumenta con la edad de tal forma que en los mayores de 65 años supera el 60% (4). Tanto el grado de conocimiento (en torno al 60%) y el control global (en torno al 25%) son bajos. La hipertensión arterial a menudo se asocia con otros factores de riesgo (5). La agrupación de factores de riesgo tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo cardiovascular. Las guías recomiendan evaluar el riesgo cardiovascular global mediante sistemas de evaluación de riesgos como la Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE) (3). Para que las escalas de riesgo sean útiles deben ser precisas, estar bien calibradas y las variables necesarias para su cálculo deben estar accesibles en la práctica clínica diaria. La validación externa de las puntuaciones es uno de los elementos más difíciles, y a la vez más importantes de una puntuación. A pesar de tratarse de uno de los aspectos más importantes en la validez de las escalas de riesgo, los estudios previos no siempre han demostrado una adecuada validez externa (6).

Los siguientes apartados comprenden componentes relevantes que configuran un marco amplio de la presente tesis doctoral: Las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión arterial como ejemplos de enfermedades no transmisibles (ENT, OMS), una selección de estadísticas recientes de mortalidad en España por enfermedades del aparato circulatorio y una aproximación a los determinantes sociales de la salud (DSS). Seguidamente se exponen breves contenidos recomendaciones preventivas cardiovasculares y factores modificadores del riesgo de la salud cardiovascular. Y finalmente se dedica un apartado a la hipertensión arterial como factor de

riesgo cardiovascular, cribado y prevención, y las directrices y guías para el diagnóstico y tratamiento de la misma.

## **1.2. Las Enfermedades no transmisibles (ENT) OMS.**

Las enfermedades no transmisibles (ENT), incluidas la hipertensión arterial (HTA) y las enfermedades cardiovasculares (ECV), son colectivamente responsables de casi el 70% de todas las muertes en todo el mundo. La misión de la OMS es proporcionar vigilancia, prevención y control de las ENT para cumplir los objetivos mundiales de reducir la carga de las ENT (7). En la prevención de ENT reducir sus principales factores de riesgo (FR) es el objetivo de la OMS para prevenir las muertes por ENT, no solo para salvar vidas; sino también para impulsar el desarrollo económico de los países (7). Entre los FR destacan, entre otros, el tabaco y la contaminación del aire exterior (contaminación abiótica de la atmósfera). La OMS apoya a los estados miembros para reducir las tasas de morbilidad, de incapacidad y de muertes prematuras debidas a las ENT como las ECV. Las actuaciones adecuadas deben ser una prioridad para reducir en un tercio la mortalidad prematura por ENT el año 2030, para lograr la meta de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU (8). El medio ambiente como entorno natural tiene un impacto en el bienestar humano, psicológico y fisiológico (9). Naciones Unidas ha reconocido el problema y ha aprobado la "Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible", con los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible, los SDG/ODS de 2015. aplicables desde 2016. El ODS/SDG 3, "Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos en todas las edades" es fundamental para el desarrollo sostenible(10,11). La Meta 3.4 del ODS 3 Reducir la mortalidad prematura debida a ENT incluye específicamente la hipertensión arterial (HTA). Los 17 objetivos (ODS), como los del ODS 3, incluyen diversos sub-objetivos y el proceso de implementación (12,13). El ODS 3 es, también, transversal y su implementación contribuye al avance hacia otros Objetivos, y viceversa. La mayoría de los Objetivos también tienen objetivos sanitarios directos. Todos ellos cuentan con indicadores. Una perspectiva de derechos humanos (DDHH) aborda los impactos ambientales en los derechos a la vida y la salud de las personas, a proteger por los gobiernos, orientando las políticas y medidas globales para abordar el cambio climático como una preocupación común de la humanidad (14,15).

### **1.3. Estadísticas mortalidad por ECV en España.**

En España los datos de estadísticos de las defunciones, según la causa de muerte, los proporciona el Instituto Nacional de Estadística (1) y, específicamente en la Comunidad Valenciana, el Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana (16).

El análisis pormenorizado en España, de las defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (datos 2022 y datos provisionales semestre 1/2023) muestra que, en ambos períodos y para todos los grupos de edad y sexo, las dos primeras causas de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio y los tumores, con datos globales y tasas específicas similares en parte.

El grupo de las enfermedades del sistema circulatorio (053-161IX) incluye diversas causas específicas de muerte como enfermedades hipertensivas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedades cerebrovasculares y otras.

Se registraron los siguientes datos de fallecimientos por causa de muerte para todas las edades en España (2022):

- Enfermedades del sistema circulatorio. Total 121.341 Personas, Hombres 57.183, Mujeres 64.158.

- Tumores. Total 114.828 Personas, Hombres 67.911, Mujeres 46.917.

En 2023 (datos consultados en junio de 2024), el número de defunciones:

Totales, incluyendo ambos sexos fueron: Tumores 115.013, y Enfermedades del sistema circulatorio 114.865, cifras muy similares. En Hombres (en %) la primera causa son los Tumores 31,0% y la segunda son las Enfermedades del sistema circulatorio 25,0%. En Mujeres (en %) la primera causa son las Enfermedades del sistema circulatorio 28,1% y la segunda son los Tumores 22,0%

Los resultados en la Comunidad Valenciana (2022) fueron:

-Enfermedades del sistema circulatorio. Total 13.586 Personas, Hombres 6.594, Mujeres 6.992.

-Tumores. Total 12.487 Personas, Hombres 7.491, Mujeres 4.996.

Tanto a nivel Nacional como en la Comunidad Valenciana, en hombres, la primera causa de muerte son los tumores y la segunda las enfermedades del sistema circulatorio. En las mujeres, la primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio y la segunda los tumores.

En el año 2023 los tumores se situaron como primera causa de muerte, con un 26,6% del total de las defunciones. Las muertes por enfermedades del sistema circulatorio descendieron un

5,3% respecto a 2022, situándose como segunda causa más frecuente, con un 26,5% del total. Porcentajes casi idénticos.

#### **1.4. Los determinantes sociales de la salud (DSS).**

Los DSS o SDOH abarcan el conjunto global interactivo de los factores económicos, sociales, ambientales y psicosociales que influyen en la salud de las personas, tanto a nivel individual como poblacional. Los DSS de las ECV desempeñan un papel importante en el desarrollo de los factores de riesgo de las ECV, así como en la morbilidad y mortalidad por ECV (17). Con un enfoque de Políticas Públicas de Salud se especifican los DDS de la ECV y la HTA (18), incluyendo su estudio desde una perspectiva socioecológica y del curso de la vida, proponiendo diversas estrategias para abordarlos (19).

La Oficina de Prevención de la Enfermedad y Promoción de la Salud del Departamento de Salud y Servicios Humanos del Gobierno de EE.UU en varias de sus webs oficiales facilita información sociosanitaria muy valiosa para la ciudadanía americana en un lenguaje accesible sobre Determinantes Sociales de la Salud en Gente Sana 2030 (17) y su especificación para los Adultos Mayores (20). Los autores destacan que los determinantes sociales de la salud DSS o Social Determinants of Health (SDOH) tienen un gran impacto en la salud y el bienestar de las personas, y son un enfoque clave de Healthy People 2030.

Los DSS/SDOH se pueden agrupar en 5 dominios:

1. Estabilidad económica,
2. Acceso y calidad de la educación,
3. Acceso y calidad de la atención médica,
4. Vecindario y Entorno Construido y
5. Contexto social y comunitario

Muchos de ellos tienen un impacto claro y significativo en los resultados de la salud y las enfermedades cardiovasculares (ECV) de las poblaciones de todo el mundo. Para investigar más a fondo los mecanismos que conectan los DSS y las ECV y, en última instancia, diseñar intervenciones específicas y eficaces, es importante fomentar esfuerzos interdisciplinarios que incorporen la investigación traslacional, epidemiológica y clínica para examinar las relaciones entre los DSS y las ECV.

#### **1.4.1. Determinantes sociales de la enfermedad cardiovascular.**

Powell-Wiley et al., (18) han analizado en un estudio de 2022 los determinantes Sociales de la enfermedad cardiovascular resaltando los determinantes sociales de la salud y disparidades en la HTA y las ECV: Siendo la HTA el principal FR prevenible de mortalidad por ECV a escala mundial, las crecientes disparidades en el control de la PA entre los países de ingresos bajos y medianos y los países de ingresos altos se deben fundamentalmente a los determinantes sociales de la salud (DSS/SDOH).

Los DSS que influyen significativamente en la carga de HTA y ECV son (18):

- Enfoques socioecológicos y del curso de vida de los determinantes sociales de la salud que conducen a la HTA y las ECV. Los DSS abarcan contextos socioeconómicos, políticos y ambientales, incluida la pobreza en los vecindarios y las malas condiciones de vivienda, las políticas sociales y el entorno construido, las políticas y la legislación de salud pública, el cambio climático y la contaminación, y los eventos de crisis. Se han detectado en muchos Sistemas de Salud insuficiencias respecto a la implementación de estrategias comprobadas para la prevención de enfermedades crónicas en el diseño y funcionamiento de los sistemas de atención de salud que involucran el financiamiento de la salud, la gobernanza, la fuerza laboral, la información, las tecnologías médicas y la prestación de atención de salud. En muchos países de ingresos bajos y medianos, con frecuencia faltan servicios de detección de enfermedades crónicas, especialmente en las zonas rurales y empobrecidas
- Contexto social y comunitario: El contexto social y comunitario, que involucra nuestras interacciones con familiares, amigos y otras personas de la comunidad, tiene un impacto significativo en nuestra calidad de vida. Y la cohesión social: Las relaciones sólidas y el sentido de solidaridad dentro de un grupo pueden afectar positivamente la salud: Las personas que tienen conexiones sociales sólidas tienen un menor riesgo de afecciones de salud como enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, demencia y depresión. También son más capaces de gestionar el estrés y los desafíos de la vida diaria. Aproximadamente 1 de cada 4 adultos mayores que viven en la comunidad en los Estados Unidos está socialmente aislado, lo que puede afectar negativamente a su salud y bienestar.

- Acceso y calidad de la educación: El acceso y la calidad de la educación están estrechamente relacionados con muchos aspectos de la salud, como la capacidad de encontrar, comprender y usar la información de salud como información personal. Sin embargo, muchos adultos mayores tienen dificultades para comprender información de salud compleja, completar formularios médicos o navegar por el sistema de seguro médico. También pueden tener problemas para acceder y utilizar la atención médica y la comunicación electrónicas, como la telesalud, los portales de pacientes o los registros médicos electrónicos
- Acceso y calidad de la atención médica: El acceso y calidad de la atención médica es una prioridad para las personas a lo largo de toda la vida. A medida que envejecemos, nuestras necesidades de atención médica cambian y pueden volverse más complejas. El riesgo de enfermedades crónicas como demencias, enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2 y artritis aumenta con la edad. La mayoría de los adultos mayores tienen al menos 1 afección crónica y muchos tienen 2 o más y estas condiciones a menudo requieren cuidados especiales.
- Vecindario y Entorno Construido: Los barrios y el entorno construido afectan en gran medida nuestras posibilidades de envejecer bien. Por ejemplo, las viviendas accesibles y el transporte público confiable pueden permitir que los adultos mayores vivan de forma independiente. Y las aceras, los senderos y los espacios verdes seguros y accesibles para sillas de ruedas facilitan que todos, incluidos los adultos mayores, realicen actividad física regularmente. Los legisladores y los planificadores comunitarios pueden identificar metas y estrategias para mejorar los vecindarios y la infraestructura para satisfacer las necesidades de los adultos mayores.

Chaturvedi et al. (19) en 2024. desde una perspectiva socioecológica y del curso de la vida, han estudiado la relación de los Determinantes sociales de la salud (DSS) y disparidades en la HTA y ECV, proponiendo diversas estrategias para abordarlos. Los autores señalan que los determinantes sociales de la salud (DSS/SDOH) abarcan factores complejos y multidimensionales relacionados con el lugar de nacimiento, la educación, las actividades, la residencia, los lugares de trabajo, las estructuras socioeconómicas y ambientales de una persona, y afectan significativamente los resultados de salud, como la HTA y las ECV. Se ha explorado cómo los DSS impulsan las disparidades en la HTA y la morbilidad por ECV relacionada desde estas perspectivas y se presentan estrategias basadas en la evidencia, haciendo hincapié en las intervenciones adaptadas a las necesidades específicas de la comunidad y la colaboración intersectorial para abordar las desigualdades en salud arraigadas en factores sociales, que son

elementos clave para alcanzar el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3.4 de las Naciones Unidas para reducir la mortalidad prematura por ECV en un 30% para 2030. En conjunto, estos factores dan forma a los comportamientos de salud de los individuos (19,20), pudiendo fomentar prácticas poco saludables que impactan directamente en los niveles de estrés del individuo, lo que conduce a una mayor actividad simpática, marcadores de inflamación y una mayor susceptibilidad a la HTA y las ECV con una posible transmisión epigenética a la descendencia (19).

### **1.5. Recomendaciones preventivas. Crisis epidemiológicas sobrevenidas y atención primaria de salud. Modificadores de riesgo de la salud Cardiovascular**

Las recomendaciones preventivas cardiovasculares dentro el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS), actualizadas en 2022 comprenden la información sobre FR incluyendo diagnóstico, objetivos terapéuticos y recomendaciones terapéuticas; también informa del cálculo de riesgo CV, criterios de buen control, modelo de cuidados crónicos de salud, y otras informaciones de interés para clínicos y pacientes (21).

Moreno Caballero et al. (22), han investigado la cuestión de la prevención cardiovascular en Atención Primaria (AP) en situación de crisis mediante un estudio comparativo multicéntrico antes, durante y después de la pandemia por SARS-COVID-19 en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM). En la CAM la AP se reorganizó priorizando la actividad asistencial de pacientes con COVID, lo que afectó tanto a las tareas asistenciales habituales como a las actividades preventivas de las ECN incluyendo la HTA y las ECV, agravado por el acceso físico más restringido de los pacientes a los Centros de Salud. Curiosamente, ya se detectó infrarregistro de las actividades preventivas en el año previo al del inicio oficial de dicha pandemia (22,23).

#### **1.5.1. Ejercicio físico y actividad física y sus efectos en la salud cardiovascular.**

Los bajos niveles de ejercicio físico (EF) y actividad física (AF), son un importante predictor independiente de mala salud cardiovascular (CV) y se asocian con una mayor prevalencia de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de ECV. Interesa evaluar los beneficios del ejercicio sobre la salud cardiovascular así como discutir las adaptaciones CV al ejercicio, centrándonos en los cambios fisiológicos en el corazón y la vasculatura. También, revisar el

impacto y los beneficios del ejercicio en la prevención CV específica, incluida la diabetes tipo II, la HTA, la hiperlipemia, la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca, además de la mortalidad relacionada con ECV y por todas las causas. Además, evaluar las guías actuales de AF y los diversos modos de EF, revisando la literatura actual sobre los regímenes efectivos de AF que mejoran los resultados de las ECV.

La relación entre EF/AF y salud CV ha sido investigada por Isath et al., (23) destacando el EF/AF como factor de protección primaria y secundaria en una revisión sobre el ejercicio y salud cardiovascular. En esta revisión del estado del arte, se han evaluado los beneficios del EF en la salud cardiovascular, las adaptaciones fisiológicas mediante las cuales el EF disminuye el riesgo de ECV y los diversos regímenes de EF efectivos existentes. En este reciente estudio de 2023 se estima que las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con un estimado de 18,6 millones de muertes en 2019, lo que representa el 32% de las muertes en todo el mundo y en los Estados Unidos, las ECV son responsables de ~600.000 muertes (25%) cada año. La inactividad física (IP) y el aumento de la conducta sedentaria (SB) son: 1) los principales predictores independientes de mala salud CV; y 2) factores de riesgo modificables para muchas enfermedades crónicas, incluidas las ECV. La participación insuficiente en la actividad física (AF) y el aumento de la IP/SB contribuyeron principalmente a >5,3 millones de los 57 millones de muertes que ocurrieron en todo el mundo en el 2008. Se estima que 67.500 millones de dólares en gastos directos de atención sanitaria y costes indirectos derivados de la pérdida de productividad han sido el resultado de la alta prevalencia de la insuficiencia de AF a nivel mundial, de los cuales 27.000 millones de dólares se han producido sólo en Estados Unidos. A pesar de los amplios esfuerzos de salud pública, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 27,5% de los adultos no alcanzan los niveles de AF recomendados, y esto se ha mantenido relativamente sin cambios desde 2001. En los EE. UU., solo la mitad de los adultos cumplen con las recomendaciones actuales de ejercicio aeróbico, y solo ~1 de cada 5 cumple con las recomendaciones de ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular combinados, siendo las tasas de participación más bajas en mujeres, minorías, personas de bajo nivel socioeconómico y personas mayores.

Durante la era de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), los impactos perjudiciales de la IF/PI y la CS/SB han vuelto a ponerse de manifiesto, ya que se ha demostrado de manera convincente que las personas que emulan el fenotipo IF/CS (PI/SB) tienen un riesgo significativamente mayor de malos resultados si se infectan con COVID-19, lo que llevó a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. a identificar la IF/PI

como un factor de riesgo independiente para eventos adversos en personas con una infección por COVID-19. De hecho, la prolongada crisis sanitaria mundial de PI/SB allanó el camino para la actual sindemia de IF/CS (PI/SB) (Enfermedades crónicas) y malos resultados de COVID-19 a la que nos enfrentamos actualmente (24,25).

Numerosos estudios a lo largo de varias décadas han proporcionado pruebas indiscutibles del ejercicio regular como forma de prevención primaria y secundaria; Es importante destacar que, desde el punto de vista de la salud de la población, incluso pequeños aumentos en la actividad física regular (AF) pueden conducir a una reducción sustancial del riesgo de ECV, diabetes, hipertensión, obesidad y muerte prematura (26). De hecho, el entrenamiento aeróbico y de ejercicios de resistencia, incluso por debajo de los objetivos recomendados en las pautas de ejercicio actuales, confiere beneficios sustanciales para la reducción del riesgo de ECV (27). El cumplimiento de las directrices de la OMS sobre AF se asocia con una reducción del ~30% en los riesgos de mortalidad por ECV y del ~ 29% en la mortalidad por todas las causas (28-29). En términos más generales, un enfoque de *moverse más y sentarse menos*, independientemente del tipo de AF (p. ej., desplazamientos activos al trabajo, caminar de baja intensidad, subir escaleras), confiere importantes beneficios para la salud (30).

En relación a las adaptaciones fisiológicas y CV con el EF, los beneficios del EF, especialmente las mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria (IRC), están mediados por múltiples mecanismos, muchos de los cuales involucran el corazón y la vasculatura. El ejercicio aeróbico sostenido se caracteriza por un aumento de la demanda metabólica del músculo esquelético, medida con mayor precisión por el aumento del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), que es necesario para la generación de fuerza y la estabilización del cuerpo (23).

Existen diferentes estudios que muestran el impacto y beneficios del ejercicio en la enfermedades cardiometabólicas, como diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad coronaria arterial e insuficiencia cardíaca (23). Aproximadamente el 7% de la carga mundial de diabetes tipo 2 (DM2) se debe a la IP/SB, y se ha demostrado que un aumento de la AF según las directrices recomendadas por la OMS disminuye la incidencia de DM2 hasta en un 26%. El ejercicio aeróbico y de resistencia es beneficioso en pacientes con prediabetes y DM2 debido a las mejoras en el control glucémico, la mejora de la respuesta del cuerpo a la insulina, así como una reducción del tejido adiposo, particularmente la grasa abdominal visceral, y la pérdida de peso en general. La revisión concluye que la IF/CS es un predictor independiente de mala salud CV y es un factor de riesgo modificable para ECV. Con el ejercicio regular, se ha

descubierto que las adaptaciones fisiológicas, incluida la remodelación cardíaca inducida por el ejercicio y los cambios en la vasculatura, que contribuyen a mejorar la insuficiencia renal crónica (IRC), reducen el riesgo y la mortalidad por ECV, y desempeñan un papel importante en la salud CV. Específicamente, se ha encontrado que la AF regular mejora significativamente el control glucémico, la presión arterial y los niveles de lípidos.

La asociación de la actividad física (AF) y las relaciones de actividad física vs sedentarismo con la enfermedad cardiovascular (ECV) se ha investigado por otros autores como Chrysant y Chrysant en 2023 (31). En consonancia con lo mostrado en los estudios anteriores, la existencia prolongada de una vida sedentaria se asocia con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV), cardiopatías coronarias (EC), obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, insuficiencia cardíaca (IC) y mortalidad por todas las causas. Por el contrario, la AF regular se asocia con una menor incidencia de ECV y muerte. Las trayectorias de ejercicio se asocian con el mantenimiento de una buena salud y la disminución de las complicaciones cardiovasculares. Cualquier nivel de ejercicio es saludable, pero el ejercicio vigoroso proporciona los mejores beneficios CV. Los sujetos sedentarios y los sujetos con cardiopatía coronaria existente que se implican repentinamente en AF vigorosa podrían sufrir complicaciones cardiovasculares graves o letales en raras ocasiones. En general, la AF es segura y recomendable, aunque las modalidades de AF no han sido suficientemente estudiadas, por lo que el estudio realiza una revisión de la literatura en relación a las diferentes modalidades de AF y sus trayectorias a largo plazo. Se constató que los efectos CV beneficiosos de la AF están mediados por varias modificaciones favorables de factores moleculares y clínicos. Además, cualquier tipo de actividad física junto con ajustes en el estilo de vida se asocia con una menor incidencia de ECV, CC, obesidad, DM2, hipertensión, IC y mortalidad por todas las causas. Además, las trayectorias a largo plazo con respecto a la duración y el nivel de ejercicio se asocian con mayores efectos CV beneficiosos, e incluso la reanudación del ejercicio interrumpido puede conducir a efectos CV beneficiosos.

Jekauc et al. (32) en 2024, han estudiado mediante pruebas empíricas del modelo de adopción y mantenimiento de la actividad física (AMAF/PAAM), la contribución y la interacción de los procesos implícitos y explícitos en el comportamiento de la actividad física (AMAF/PAAM). Los autores destacan que la actividad física (AF) es un componente esencial de un estilo de vida saludable y se ha demostrado que tiene numerosos beneficios para la salud. La AF regular se asocia con un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como las ECV, diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer. Además, también es beneficiosa para la salud mental y puede mejorar

el estado de ánimo, reducir la ansiedad y la depresión y mejorar las funciones cognitivas. Sin embargo, a pesar de los beneficios bien documentados de la AF, una gran proporción de la población no es lo suficientemente activa, y una proporción significativa de individuos lucha por mantener comportamientos regulares de AF. Esta falta de suficiente AF es un importante problema de salud pública porque contribuye a la carga de las enfermedades crónicas y a los costes sanitarios relacionados. Por lo tanto, promover la adopción y el mantenimiento de la AF es una prioridad clave de salud pública para mejorar los resultados relacionados con la salud y reducir los costes de atención médica. Debido a la falta de suficiente AF, existe la necesidad de programas de prevención y promoción de la salud basados en la teoría para fomentar la adopción y el mantenimiento de la AF. La mayoría de los modelos teóricos clásicos utilizados para explicar la AF, como la teoría de la conducta planificada o la teoría cognitiva social, asumen que la intención (es decir, la motivación para una conducta específica) es el predictor más importante de la conducta. Los estudios empíricos respaldan la importancia de las intenciones en la implementación de la AF. A pesar de esto, persiste una notable discrepancia entre las intenciones de los individuos y su comportamiento real de AF, con la ausencia de evidencia empírica para validar la supremacía de los procesos racionales, como la intención, sobre otros determinantes potenciales del comportamiento. En consecuencia, los hallazgos metaanalíticos han arrojado luz sobre el hecho de que una proporción sustancial de la varianza en la AF (aproximadamente el 77%) sigue sin explicarse solo a través de las intenciones (33), lo que indica la limitada capacidad predictiva de los modelos tradicionales que pueden sobrestimar la influencia de la toma de decisiones racionales en el comportamiento. Como consecuencia, los modelos de doble proceso se han convertido recientemente en un marco útil para explicar y pronosticar los comportamientos de la AF. Sin embargo, desde la perspectiva de las teorías de procesos duales, la AF está controlada por dos sistemas de procesamiento: procesos explícitos (o reflexivos) y procesos implícitos (o automáticos). Estos dos sistemas funcionan simultáneamente y también pueden interactuar entre sí. Es por ello que los autores en este trabajo pretenden probar empíricamente los supuestos de este modelo de Adopción y Mantenimiento de la Actividad Física [modelo PAAM; que combina procesos explícitos e implícitos para explicar la adopción y mantenimiento de AF. Los datos se recogieron mediante cuestionarios online, en dos puntos de medición con cuatro semanas de diferencia. El estudio incluyó a 422 participantes (Media de edad =25,3; Desviación standard de edad=10,1; 74,2% mujeres) de Alemania, Suiza, Italia, Canadá y EE.UU. Los resultados del estudio apoyaron en gran medida los supuestos del modelo AMAF/PAAM, indicando que las intenciones y los hábitos median significativamente los efectos de la AF pasada sobre la AF futura. Además, se demostró que el efecto de la AF pasada sobre la AF futura era significativo a través de una cadena de

mediación que implicaba el afecto y el hábito. Aunque la hipótesis de que la autorregulación de los rasgos modera la relación intención-comportamiento no fue apoyada, se observó un efecto moderador significativo del afecto en la misma relación. Los resultados sugieren que las intervenciones dirigidas a los procesos explícitos e implícitos pueden ser eficaces para promover la adopción y el mantenimiento de la AF (32).

### **1.5.2. Relación entre la transitabilidad peatonal del vecindario y los Factores de riesgo cardiovascular.**

Una multitud de estudios observacionales han demostrado un vínculo entre el nivel socioeconómico de las personas y los resultados CV. Estos estudios se centraron en algunos aspectos del estatus socioeconómico, como la pobreza, la falta de vivienda y el nivel educativo. Se ha investigado por Makram et al. (34), en un estudio transversal realizado en 2023 la relación entre el transitar a pie por el vecindario y los FR cardiovascular (CV) en los Estados Unidos utilizando una gran base de datos basada en la población, con la conclusión de que pasear por el vecindario transitable baja la carga de FR CV en EEUU. La base de datos basada en la población incluyó datos de 1,1 millones de pacientes mayores de 18 años inscritos en el Registro de Pacientes Ambulatorios del Sistema de Salud de Aprendizaje Houston Methodist (2016-2022). Usando el WalkScore de 2019, los pacientes fueron asignados a una de las 4 categorías de transitabilidad del vecindario. La carga de factores de riesgo CV (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia y tabaquismo) se definió como mala, media u óptima (>3, 1-2, 0 factores de riesgo, respectivamente). Se incluyeron 887.654 pacientes, de los cuales el 86% residía en los dos barrios menos transitables. La prevalencia de factores de riesgo CV fue significativamente menor entre los participantes en los vecindarios más transitables, independientemente del estado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Después de ajustar por edad, sexo, raza/etnia y factores socioeconómicos, se encontró que los adultos que vivían en los vecindarios más transitables tenían más probabilidades de tener un perfil de riesgo CV óptimo que aquellos en los menos transitables. Se ha observado una asociación inversa entre la transitabilidad del vecindario y la carga de factores de riesgo CV. Estos hallazgos respaldan la participación de las partes interesadas del sistema de salud multinivel y las inversiones en vecindarios transitables como una herramienta viable para mitigar la creciente carga de FR CV modificables. Esto es particularmente importante en países como EEUU, donde la prevalencia de los FR CV tradicionales, particularmente aquellos fuertemente relacionados con la dieta y los comportamientos sedentarios (p. ej., obesidad y diabetes) está aumentando rápidamente (35).

A pesar de los esfuerzos a nivel poblacional y las innovaciones farmacológicas a lo largo del tiempo, ha quedado claro que es necesario considerar intervenciones adicionales (estrategias preventivas primordiales). En particular, los recursos del vecindario para la actividad física y la disponibilidad de alimentos saludables pueden afectar directamente tanto los resultados CV como los factores de riesgo (36). Estudios realizados en otros países también presentan resultados en la misma línea. Un estudio en Japón encontró que la transitabilidad se asoció con tasas más bajas de mortalidad CV (37) y otro estudio realizado en Canadá ha demostrado una disminución significativa de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en las zonas con mayor facilidad para caminar (38).

### **1.5.3. El incremento de la fuerza muscular en la mejora de los factores de riesgo cardiometabólico.**

Ha sido estudiado por diferentes autores, como Lopez-Jaramillo et al. (39) en 2023, el efecto beneficioso de aumentar la fuerza muscular para mejorar los FR cardiometabólicos, partiendo de la evidencia reciente que demuestra la existencia de una asociación inversa entre la fuerza de prensión de la mano (HGS), la mortalidad cardiovascular (CV) y el desarrollo de varias enfermedades crónicas (ENT); destacándose que esta asociación es independiente de diversos FR clásicos.

La evidencia reciente demuestra la existencia de una asociación inversa entre la fuerza de prensión de la mano (FPM/HGS), como FR CV modificable, un indicador de la fuerza muscular global con mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular (CV) y el desarrollo de varias enfermedades crónicas (40). Esta asociación es independiente de factores de riesgo demográficos, antropométricos o CV clásicos. Además, las intervenciones de ejercicio físico dirigidas a aumentar la fuerza muscular son efectivas para la mejora de los factores de riesgo metabólico, lo que podría prevenir casos CV incidentes y muerte prematura. Por lo tanto, es crucial diseñar intervenciones de fortalecimiento muscular a nivel poblacional, así como crear conciencia entre la comunidad médica y el público sobre la importancia de la salud muscular.

La FPM/HGS isométrica es una prueba simple, no invasiva y económica que se utiliza como predictor de resultados adversos para la salud. HSG se puede medir utilizando una variedad de instrumentos, como dinamómetros digitales, analógicos, hidráulicos y de tipo Smedley.

Se ha explorado la evidencia más reciente sobre la asociación entre la baja fuerza muscular y diversas alteraciones metabólicas, junto con las intervenciones que podrían mejorar los factores de riesgo cardiometabólico, al mismo tiempo que aumentan la condición muscular.

- Fuerza de prensión de la mano, obesidad e inflamación. Los datos de los Institutos Nacionales de Salud (INS/NIH, por sus siglas en inglés) muestran que el exceso de peso es la segunda causa principal de muerte prevenible en los Estados Unidos y es uno de los principales factores de riesgo prevenibles para las ECV, el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular. Desde una edad temprana, las personas obesas y con sobrepeso tienen menos probabilidades de realizar una actividad física suficiente, lo que se refleja en una menor capacidad cardiorrespiratoria (CCR/CRF) y una menor fuerza muscular (41). Tanto la obesidad como una FPM/HGS baja se asocian a mayores niveles de moléculas proinflamatorias en adolescentes, adultos y ancianos (42). El desequilibrio entre quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias se refleja en un aumento del cociente leptina/adiponectina, que constituye un factor de riesgo de ECV (43)
- Fuerza muscular y HTA. La HTA es el principal contribuyente a la carga mundial de morbilidad y el principal factor de riesgo de ECV. Estudios observacionales e intervencionistas recientes han demostrado que la FPM/HGS está inversamente asociada con la presión arterial (PA) y constituye un FR temprano e independiente para la HTA en todas las edades y etnias, lo que sugiere que la fuerza muscular podría ser un posible objetivo terapéutico (44). El mecanismo que relaciona la HTA con la baja fuerza muscular no se conoce por completo. El envejecimiento y la obesidad conducen a una pérdida progresiva de masa muscular, disminución de la fuerza y microinflamación. La inflamación crónica favorece una regulación al alza del sistema renina-angiotensina, produciendo vasoconstricción, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, alteración de la relajación de los vasos sanguíneos por disminución de la actividad del óxido nítrico (ON/NO) y aumento de la PA. Además, los niveles bajos de adiponectina potencian la vasoconstricción en respuesta a la angiotensina II (Ang II) y atenúan la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, lo que contribuye aún más al aumento de la PA. Además, una FPM/HGS baja podría asociarse a la HTA debido a la alteración de la regulación autonómica de la PA y la FC observada en pacientes con baja fuerza muscular(45).
- Fuerza muscular y diabetes. Cada vez hay más pruebas que indican que existe una asociación inversa entre la FPM/HGS y la incidencia, prevalencia y riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que permite que la baja fuerza muscular sirva como un posible marcador temprano de la enfermedad y una diana terapéutica desde una edad

temprana, persistiendo después del ajuste por métodos antropométricos, demográficos y otros (46).

- Fuerza muscular, dislipidemia y síndrome metabólico. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (ENESN/NHANES 2003-2006), se estima que el 53% de los adultos estadounidenses tienen anomalías lipídicas (47) y en Colombia el 75% de los adultos mayores de 35 años tienen niveles elevados de colesterol no HDL (48). Esta alta prevalencia de dislipidemia también ha sido reportada en América Latina (49).

De los diferentes estudios se desprende que el entrenamiento de resistencia (ER/RT) es un tipo de ejercicio que puede provocar hipertrofia muscular y aumento de la fuerza, ya que requiere un esfuerzo contra una resistencia externa (excluyendo el propio peso del individuo). Los efectos beneficiosos del entrenamiento de resistencia han sido bien documentados en adultos, incluidas las personas mayores. Todos los tipos de ER/RT pueden aumentar la potencia, la fuerza y la masa muscular, mientras que el entrenamiento de resistencia dinámica puede reducir la mortalidad general, la muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares y las ECV (39).

### **1.6. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular**

En el capítulo “La historia natural de la hipertensión (HTA) no tratada” de Gosmanova et al., del libro “A Companion to Braunwald's Heart Disease, Hypertension”, publicado en 2024 (50) destacan que la hipertensión (HTA) no tratada, ha sido crucial para la evolución de nuestra comprensión de los numerosos impactos adversos de la HTA en la salud cardiovascular y renal. Comprender la historia natural de la HTA no tratada ha sido un paso fundamental hacia la mejora de la salud personal y pública. Numerosos ensayos clínicos vienen demostrando inequívocamente que la disminución preventiva de la presión arterial elevada se asocia con la reducción de la morbilidad y la mortalidad.

Puntos clave destacables de la HTA no (eficazmente) tratada incluyen: La HTA establecida suele ir precedida por un aumento gradual de la presión arterial (PA) desde los valores normales hasta el rango elevado de PA. La HTA es un factor de riesgo (FR) fuerte, gradual y continuo de enfermedades cardiovasculares (ECV) importantes y de enfermedad renal crónica, así como de mortalidad cardiovascular, renal y general. La historia natural de la HTA no tratada varía en diferentes grupos de edad y puede modificarse según los grados de elevación de la PA, los

factores del estilo de vida, el tratamiento farmacológico de la hipertensión y la presencia de factores de riesgo adicionales. La HTA, debido a su alta prevalencia, se considera el principal FR de mortalidad por todas las causas, morbilidad y mortalidad cardiovascular y enfermedad renal terminal (ERT) en todo el mundo. Aunque el tratamiento de la HTA no erradica todas sus complicaciones asociadas, la reducción terapéutica de la PA se asocia con una disminución en el riesgo de la mayoría de los eventos cardiovasculares, en proporción al riesgo absoluto del individuo antes del tratamiento.

### **1.6.1. Cribado y prevención de la hipertensión arterial**

El cribado y la prevención de la HTA en conexión con las ECV ha sido estudiado por Shaver et al., en su trabajo de 2024 sobre la detección de hipertensión en adultos: protocolo para revisiones de evidencia para informar una actualización de la guía del Grupo de Trabajo Canadiense sobre Atención Médica Preventiva (51). En Canadá la HTA es uno de los principales FR de morbilidad y muerte cardiovascular que afecta a más del 20% de los adultos canadienses. La detección de la HTA puede proporcionar un beneficio cuando se diagnostica y se controla la HTA no tratada previamente, aunque se debe considerar el potencial de daño. Los autores postulan que es necesario contar con recomendaciones actualizadas sobre los métodos óptimos de detección, la frecuencia de las pruebas de detección, la población objetivo y los valores y preferencias de los pacientes. Las preguntas clave sobre la detección de la HTA en adultos deben actualizarse. Para ello los resultados de las revisiones sistemáticas planificadas pueden servir de base para la actualización de las recomendaciones de práctica clínica sobre el cribado de la HTA en adultos.

Para evaluar los beneficios y los daños de las pruebas de detección de la HTA, el Grupo de Trabajo canadiense se basó en las preguntas clave pertinentes de la revisión sistemática del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos de 2021. Además, se llevó a cabo una serie de revisiones para identificar, evaluar y sintetizar la evidencia sobre:

1. La asociación de los métodos de medición de la presión arterial y los resultados futuros relacionados con las ECV,
2. Los umbrales para las discusiones sobre el inicio del tratamiento y
3. La aceptabilidad de los métodos de detección de la HTA.

Para la revisión de los métodos de medición de la presión arterial y los resultados futuros relacionados con las ECV, se realizaron revisiones sistemáticas actualizadas, buscando en las

diversas fuentes ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos, estudios de casos y controles y análisis de estudios de intervención. Incluyendo las fuentes consultadas, además de las bases de datos usuales, búsquedas manuales en los sitios web de las organizaciones relevantes, las fuentes de literatura gris y las listas de referencias de los estudios y revisiones incluidos. Los resultados de las revisiones de la evidencia se utilizaron para informar las recomendaciones canadienses sobre la detección de la HTA en adultos mayores de 18 años.

Los estudios poblacionales a gran escala han encontrado que la relación entre la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular es continua y sigue un gradiente decreciente sin umbral aparente, al menos hasta una presión arterial de 115/75 mm Hg. La presión arterial está regulada por un complejo sistema de factores neurohumorales; Un desequilibrio en cualquiera de estos factores podría contribuir al desarrollo de HTA. La HTA causada por otras afecciones, como el hiperaldosteronismo primario, la enfermedad renal o la apnea obstructiva del sueño, se denomina HTA secundaria.

La mayoría de los pacientes (90-95%) tienen HTA primaria o "esencial", en la que no se ha identificado ninguna causa. Se cree que los mecanismos fisiopatológicos de la HTA primaria son multifactoriales, involucrando tanto el estilo de vida como los factores genómicos. Los FR no modificables incluyen el aumento de la edad, los antecedentes familiares de hipertensión y otras comorbilidades, como la diabetes mellitus tipo 2 o la enfermedad renal crónica. Los FR modificables del estilo de vida asociados con un mayor riesgo de HTA incluyen el consumo excesivo de sal, el bajo consumo de frutas y verduras, la inactividad física, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la obesidad y el sobrepeso. La prevalencia de HTA puede variar según las distintas poblaciones y etnias, con diferencias en el riesgo que pueden explicarse en gran medida por los patrones dietéticos, el tabaquismo y factores sociales como el nivel socioeconómico, además de otros factores contribuyentes.

Las consecuencias cardiovasculares de la HTA incluyen un mayor riesgo de angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular. Más allá de las ECV, la HTA también es un FR importante para la enfermedad renal crónica (ERC), la demencia, la retinopatía y la encefalopatía.

La HTA es uno de los principales FR modificables de morbilidad y mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas a nivel mundial, y en Canadá. Se estima que la HTA contribuye

a más del 10% de la fracción atribuible a la población de muertes prematuras en todo el mundo. A nivel mundial, la HTA se asocia con el 15,2% de todas las muertes y el 7,4% de todas las muertes prematuras o discapacidades, y ha habido numerosos llamados a la acción para diagnosticar y controlar la HTA para prevenir efectos negativos para la salud.

El cribado tiene como objetivo detectar la HTA en personas asintomáticas y que no tienen un diagnóstico previo de HTA. Dado que la HTA rara vez tiene síntomas tempranos antes de un resultado adverso, la mayoría de las veces no se identifica sin pruebas de detección. Dado el riesgo de ECV, el cribado de la HTA podría proporcionar un beneficio si se diagnostica y controla la HTA no reconocida previamente. La evidencia apoya la eficacia del tratamiento de la HTA, tanto a través de tratamientos farmacológicos como de intervenciones en el estilo de vida. Sin embargo, los programas de detección de la HTA pueden dañar a las personas, por ejemplo, a través del etiquetado, el sobrediagnóstico o el sobretratamiento. La HTA requiere un tratamiento de por vida, y los daños potenciales, como los efectos psicológicos, los efectos adversos de los medicamentos y el aumento de la carga para el propio individuo, deben tenerse en cuenta junto con los beneficios de la detección.

Las recomendaciones basadas en la evidencia incluyen que los profesionales de la salud evalúen la presión arterial en adultos en todas las visitas apropiadas para determinar el riesgo cardiovascular y monitorear el tratamiento antihipertensivo. También incluyen preguntas clave para informar una actualización de las recomendaciones del grupo de trabajo sobre el cribado de la hipertensión en adultos de 18 años o más en la atención primaria, se actualizarán con arreglo a la mejor evidencia científica disponible. El grupo de trabajo sobre HTA utilizará la evidencia de las revisiones sistemáticas planificadas para desarrollar recomendaciones actualizadas para el personal de salud de atención primaria sobre la detección de la HTA. Las preguntas clave que deben abordarse incluyen el marco analítico de las mismas, la población relevante, las intervenciones y los resultados a considerar. Siempre que sea posible, se realizará análisis de subgrupos separados de acuerdo con: Género/sexo, tipo de intervención/método de cribado, edad, nivel socioeconómico, país/zona de residencia, raza/etnia.

Las estrategias propuestas en 2024 por Chaturvedi et al. (19), para abordar los determinantes sociales de la salud para el control de la HTA y las ECV, desde una perspectiva de determinantes sociales de la salud DSS, incluyen:

1. Mejorar la coordinación nacional de la prevención de la hipertensión y las ECV y mitigar el impacto de los SDOH en las poblaciones socialmente vulnerables.
2. Integrar los determinantes sociales en la atención de la HTA
3. Garantizar el acceso a los medicamentos esenciales para la HTA y las ECV.
4. Aprovechar las plataformas de prestación de servicios de salud maternoinfantil y de enfermedades infecciosas.
5. Iniciar temprano los esfuerzos preventivos de HTA y ECV en niños y adolescentes.
6. Proporcionar alimentos saludables y políticas públicas del medio ambiente.
7. Aprovechar la tecnología digital y mejorar la alfabetización digital
8. Apoyo de organismos internacionales y donantes para la atención de la HTA.
9. Establecimiento de mecanismos para la mejora continua de la calidad en la atención de la HTA.

#### **1.6.2. Directrices europeas y españolas para el tratamiento de la HTA.**

Se trata a nivel europeo de las directrices de la ESH 2023 para el tratamiento de la hipertensión arterial elaborados por el grupo de trabajo para el tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH/ESH) (52) y en España, la Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022 de la Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) (Guía HTA SEH LELHA 2022) (4)

Para la elaboración de las directrices europeas (52) se han tenido en cuenta todas fuentes de conocimiento relevantes, abordando los datos que justifican las recomendaciones; y prestado especial atención a los estudios del mundo real, que desempeñan un papel cada vez más importante en la investigación y proporcionan conocimientos en áreas que no pueden abordarse

mediante ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En la presente edición de la Guía (actualización de la guía de 2018) (3), se incluyen novedades como la utilización de criterios modificados y simplificados para las recomendaciones de calificación de la evidencia; nuevas mediciones de DOMH/HMOD (Hypertension-mediated organ damage) y su valor clínico en el estudio de la HTA; nuevos FR CV y actualización sobre la evaluación del riesgo CV; actualización sobre las intervenciones en el estilo de vida; impacto de la HTA y su tratamiento en la disfunción cognitiva y la demencia; manejo de la HTA en personas mayores según fragilidad y nivel funcional. También se ha ampliado la información sobre diferencias relacionadas con el sexo/género; HTA y COVID-19; enfermedades inflamatorias crónicas; y otros temas relacionados. Además, se han destacado aspectos relevantes como la evidencia de la existencia de una relación continua entre la PA y la CV o eventos renales mórbidos o mortales a partir de una PAS >115 mmHg y una PAD >75 mmHg. La presión arterial (PA) óptima sería: PA Sistólica (mmHg) <120 y PA Diastólica (mmHg) <80.

Las directrices de ESH de 2023 tienen como objetivo resumir la mejor evidencia disponible para todos los aspectos del manejo de la HTA, detallando la «clase de recomendación» (CDR) y el «nivel de evidencia» (NdE/LoE) de todas las recomendaciones garantizándose el cumplimiento de los criterios predefinidos. El CDR indica la solidez de una recomendación, teniendo en cuenta el beneficio supuesto frente a los riesgos y costes en una escala de I a III. Las clases de recomendación I y III transmiten un mensaje claro, a saber, un consenso general sobre si una medida es útil (CDR I) o no útil o incluso perjudicial (CDR III). Si no existe un consenso general o solo hay pruebas dudosas, se transmite una recomendación facultativa al CDR II. El NdE/LoE indica la fiabilidad de las pruebas en las que se basa cada recomendación en una escala de la A a la C. Se destaca que el CDR y el NdE/LoE son independientes entre sí. Por ejemplo, las recomendaciones sólidas pueden basarse en pruebas débiles si el beneficio supuesto de una intervención o un procedimiento de diagnóstico supera con creces los riesgos potenciales. Las limitaciones que afectan al NdE/LoE incluyen (aunque no pueden limitarse a) un alto riesgo de sesgo, la incapacidad de tener en cuenta factores de confusión importantes en los estudios observacionales, la validez externa cuestionable y las estimaciones del efecto incierto (intervalos de confianza que incluyen un efecto insignificante).

En relación al nivel de evidencia, las directrices de la ESH de 2023 otorgan prioridad a los resultados CV importantes para el paciente, como el ictus, el IM, la IC, la IRT y la mortalidad total, reconociendo que el objetivo principal del tratamiento antihipertensivo es reducir el riesgo de resultados clínicos y no solo de PA. Aunque la reducción de la PA está fuertemente

asociada con una reducción de los eventos clínicos, las intervenciones que afectan a la PA también pueden afectar a otros sistemas fisiológicos con efectos beneficiosos o perjudiciales, y la relación beneficio/daño no puede establecerse firmemente sin ensayos de resultados clínicos. Además, se tuvo en cuenta el riesgo de sesgo y la precisión estadística a la hora de asignar el NdE/LoE. Para las pruebas y procedimientos diagnósticos, se adoptó la estrategia recomendada por el grupo de trabajo GRADE, evaluando la evidencia de beneficio en los resultados importantes para el paciente.

Las guías como la ESH 2023 (52) indican la necesidad de estratificar el riesgo cardiovascular (RCV) en el paciente hipertenso y establecen esta evaluación como una herramienta básica de información y de toma de decisiones terapéuticas. El Sistema "Systematic Coronary Risk Evaluation" (SCORE) (53) estima el riesgo de muerte cardiovascular en el plazo de 10 años utilizando como variables la edad, el sexo, el tabaquismo y los niveles de PA sistólica y de colesterol. Las ventajas principales del sistema SCORE son que se ha desarrollado en población europea, que existen adaptaciones para diferentes áreas geográficas con riesgos diferentes (España está considerada como área de riesgo bajo) y que es de fácil aplicación. El principal inconveniente es que estima únicamente el riesgo de mortalidad cardiovascular, y no el riesgo de episodios no mortales, estando el primero influenciado por la calidad de la atención sanitaria.

El riesgo estimado mediante la fórmula SCORE se categoriza en bajo (< 1%), moderado (1 a 4%), alto (5 a 9%) y muy alto ( $\geq$  10%). Con objeto de minimizar las limitaciones citadas, el sistema SCORE ha sido actualizado en 2021 con los sistemas SCORE2 (54) y SCORE2-OP (Older Persons) (55) que ofrecen el cálculo del riesgo a 10 años de muerte cardiovascular y episodios cardiovasculares no mortales en sujetos de 40 a 69 años y de 70 a 79 años respectivamente. El uso de SCORE2 y SCORE2-OP es el recomendado en las guías europeas para la prevención cardiovascular.

En la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso se clasifican los estadios de hipertensión y del riesgo cardiovascular según los niveles de presión arterial, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, daño de órgano diana o enfermedades cardiovasculares y renales establecidas, con cuatro niveles de riesgo:

1. Riesgo bajo: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años < 1% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular < 10%;

2. Riesgo moderado: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años 1-4% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular 10-20%;
3. Riesgo alto: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años 5-9% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular 20-30%; y
4. Riesgo muy alto: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años  $\geq 10\%$  o riesgo de morbimortalidad cardiovascular  $\geq 30\%$ .

Los factores que influyen en el riesgo cardiovascular del paciente hipertenso se pueden agrupar en tres tipos:

1. Factores de riesgo demográficos, clínicos y de laboratorio.

Sexo masculino.

Edad (edad de riesgo, varón  $> 55$  años y mujer  $> 65$  años).

Diabetes.

Colesterol total, Colesterol no HDL.

Tabaquismo (activo o pasado).

Ácido úrico.

Sobrepeso – obesidad.

Menopausia precoz.

Sedentarismo.

Factores psico-sociales y socioeconómicos.

Frecuencia cardiaca en reposo  $> 80$  latidos por minuto.

Historia familiar de hipertensión de inicio precoz ( $< 35$  años de edad)

Historia de enfermedad cardiovascular prematura (varones  $< 55$  años y mujeres  $< 65$  años) en familiares de primer grado.

2. Lesión subclínica de órgano diana (En DOMH/HMOD: hypertension mediated organ damage, guía ESH 2023 (52).

Rigidez arterial: presión de pulso  $\geq 60$  mmHg en pacientes mayores,

Velocidad de onda de pulso carótido-femoral  $> 10$  m/s.

Hipertrofia VI en ecocardiograma.

Hipertrofia VD en ecocardiograma.

Microalbuminuria (30-300 mg/24 h), o cociente albúmina/creatinina elevado (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol).

ERC moderada con FGe  $> 30-59$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Índice tobillo-brazo < 0,9.

Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila

### 3. Enfermedad cardiovascular o renal establecida

Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, AIT. Enfermedad coronaria: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria. Presencia de placas ateromatosas en pruebas de imagen.

Insuficiencia cardíaca, incluida insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Enfermedad arterial periférica. Fibrilación auricular.

ERC grave con FGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o proteinuria > 300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina preferiblemente matutina > 300 mg/g.

En cuanto al tratamiento de la HTA no farmacológico, el estilo de vida saludable puede prevenir o retrasar la aparición de la HTA y puede reducir el RCV. Las modificaciones en el estilo de vida no son solo eficaces como tratamiento antihipertensivo, sino que constituyen medidas de prevención cardiovascular y de enfermedad en general.

Las recomendaciones de estilo de vida saludable eficaces para controlar la HTA incluyen:

- Restricción del contenido de sal en la dieta a < 5 gramos al día.
- Evitar sobrepeso-obesidad, mantener o conseguir un IMC saludable entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Ejercicio físico regular, al menos 30 minutos de ejercicio físico aeróbico 5 a 7 días por semana ( $\geq$  150 minutos semanales)
- Dieta saludable, alimentos vegetales, frutos secos, pescado preferentemente azul, ácidos grasos insaturados (aceite de oliva), productos lácteos bajos en grasas, bajo consumo de carnes rojas, evitar alimentos de alto contenido en sal y alimentos ultraprocesados.
- No fumar.
- Eliminar o al menos restringir el consumo de alcohol; evitar el consumo rápido e intensivo.



## 2. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más prevalente a nivel global, se calcula que uno de cada tres adultos se ve afectado en el transcurso de su vida, alcanzando a más de mil millones de personas en el mundo. Se recomienda el cálculo del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos antes del inicio del tratamiento. En la práctica clínica diaria se utiliza para evaluar el riesgo cardiovascular global la escala SCORE. La hipertensión arterial a menudo se relaciona con otros factores de riesgo y la agrupación de dichos factores en un mismo individuo tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo cardiovascular. Se necesitan escalas de riesgo útiles y para ello deben de ser precisas, bien calibradas y las variables para calcularlo deben de estar accesibles en la historia médica.

Para ello este estudio busca saber si la tabla de riesgo cardiovascular SCORE predice con precisión la aparición de eventos cardiovasculares en una población mediterránea con hipertensión arterial e identificar otras variables relacionadas con la predicción del evento cardiovascular y la mortalidad.





### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. Hipótesis**

Las escalas de riesgo cardiovascular son herramientas útiles en la práctica clínica diaria como base de decisión del tratamiento preventivo. En este estudio nos planteamos la siguiente hipótesis:

En prevención primaria, la escala de riesgo SCORE posee una buena capacidad predictiva en población mediterránea con hipertensión y su utilidad clínica es por tanto adecuada.

#### **3.2. Objetivos.**

##### **3.2.1. Objetivo principal.**

El objetivo del presente estudio es evaluar el valor predictivo y la utilidad clínica de la escala de riesgo SCORE para prevenir cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en los pacientes con hipertensión arterial (HTA)

##### **3.2.2. Objetivo secundario.**

Identificar otras variables relevantes que mejoren o empeoren el poder predictivo de la escala SCORE en población mediterránea con hipertensión arterial.



## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño**

Este estudio observacional de cohortes incluyó pacientes del estudio de la cohorte ESCARVAL-RISK7(56,57) un estudio de cohorte prospectivo en personas con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes mellitus), pero sin ECV establecida. Este estudio se diseñó con el objetivo de investigar la asociación entre los principales factores de riesgo de ECV y la incidencia de ECV en una cohorte de pacientes de la práctica clínica real (58).

### **4.2. Población de estudio**

El registro ESCARVAL-RISK incluyó a 73.302 personas de ambos sexos que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio: 30 años o más; sin ECV conocida; que acudieron a su centro de salud local para recibir atención rutinaria y que tuvieran al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ECV: hipertensión, diabetes mellitus o hipercolesterolemia. La hipertensión se definió como una presión arterial tomada en la consulta igual o superior a 140/90 mmHg o más, un diagnóstico registrado de hipertensión (código I10 de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)) o el uso de fármacos antihipertensivos (58).

Los pacientes incluidos fueron reclutados en los centros de atención primaria gestionados por el sistema público de salud de la Comunidad Valenciana. Cada usuario del sistema nacional de salud tiene un identificador único de paciente a través del cual se puede acceder a su historia clínica electrónica (58).

Para el presente estudio (58), se incluyó el subgrupo de pacientes con hipertensión. Se excluyó a pacientes con valores perdidos para alguna de las variables necesarias para el cálculo del riesgo cardiovascular mediante la escala SCORE para países de bajo riesgo; pacientes con comorbilidades graves que limitan la esperanza de vida a menos de cinco años; otras enfermedades que podrían, a criterio de los investigadores, distorsionar los resultados del estudio; pacientes que participaban en un ensayo clínico; o cualquier otro factor mental o social que el equipo de investigación creyera que podría interferir con el seguimiento. Para pacientes diabéticos se realizó un ajuste adicional, tal y como proponen los autores de la publicación

original de SCORE. Se multiplicó el riesgo obtenido en la escala por cuatro en las mujeres y por 2 en los varones con diabetes (58).

### **4.3. Variables de estudio**

El sistema de información sanitaria de la Comunidad Valenciana cuenta con una historia clínica electrónica en la que se registran las principales variables epidemiológicas, datos de exploración antropométrica y clínica, factores de riesgo de ECV, comorbilidades, datos de electrocardiogramas, analíticas de sangre y orina, y los tratamientos farmacológicos prescritos. Para nuestro estudio, se extrajeron las siguientes variables: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), antecedentes médicos y quirúrgicos, tratamientos farmacológicos, consumo de tabaco, tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y colesterol total (mg/dl). A continuación, calculamos el riesgo de experimentar un evento cardiovascular utilizando la escala SCORE para países de bajo riesgo, siguiendo la metodología de trabajo propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología (53,58)

### **4.4. Seguimiento**

El seguimiento incluyó el tiempo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Los participantes fueron seguidos por medio de revisiones anuales de los registros hospitalarios hasta el primer ingreso por síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular, o hasta la muerte por cualquier causa. Se realizó una evaluación independiente para predecir la mortalidad por todas las causas y el combinado de los eventos cardiovasculares. Los datos de mortalidad se obtuvieron vinculando la base de datos de ESCARVAL al Registro de Defunciones de la Comunidad Valenciana, y el motivo de hospitalización se determinó en base a los códigos de la CIE asignados (novena revisión: CIE-9 410-414 para cardiopatía isquémica o CIE-9 430-438 para ictus y CIE-9 428 para insuficiencia cardíaca). El evento cardiovascular se consideró cuando el paciente presentó cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular (58).

#### **4.5. Ética y buenas prácticas clínicas.**

El estudio ESCARVAL- RISK se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica realizada con pacientes (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, modificada en octubre de 2013). El Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Centro de Investigación en Salud Pública aprobó el estudio. Todos los datos de los pacientes se recopilaron de la historia clínica electrónica en el sistema de información de salud; los datos se anonimizaron y se manejaron de acuerdo con la legislación vigente sobre protección de datos. Además, todos los investigadores con acceso a los datos del estudio firmaron un documento que garantizaba la confidencialidad de la información de los pacientes. El consentimiento informado de los pacientes no fue necesario para llevar a cabo el estudio (58).

Para el presente estudio, se incluyó el subgrupo de pacientes con hipertensión del estudio ESCARVAL-RISK. Al tratarse de un estudio retrospectivo, cumple con las normas éticas de investigación y los requerimientos legales necesarios para su desarrollo, respetando la normativa que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal y su tratamiento automatizado de acuerdo con la legislación vigente, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, de Protección de datos personales (59) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales(60).

#### **4.6. Análisis estadístico**

Se calculó la estadística descriptiva para el riesgo de ECV como porcentaje, según la escala SCORE. Las curvas de características operativas del receptor (ROC) se trazaron con el riesgo SCORE frente a la incidencia observada de eventos cardiovasculares o mortalidad por todas las causas. También se calculó la sensibilidad, la especificidad, el índice de Youden y los valores predictivos para diferentes puntos de corte (58). Se utilizó el valor máximo del índice de Youden para identificar el punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad. El cálculo del riesgo fue cuantitativo (riesgo de mortalidad cardiovascular a los 10 años) y cualitativo, según si el riesgo era inferior al 5% (57). Se evaluó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y la efectividad diagnóstica total para cada escala (porcentaje de clasificaciones correctas para cada evento observado). Finalmente, identificamos los pacientes que la escala había clasificado con precisión (es decir, clasificados como de bajo riesgo y que no experimentaron un evento, o

como de alto riesgo y que sí lo tuvieron), así como aquellos clasificados de manera inexacta. Se ajustaron modelos de regresión logística multivariable para calcular el odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para un paciente clasificado incorrectamente con la escala SCORE, de acuerdo con factores asociados con la capacidad predictiva de la escala (58).

Estos modelos no incluyeron las variables utilizadas para construir la escala SCORE, como la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total o el consumo de tabaco. Las variables explicativas en el modelo fueron el IMC; tratamiento con insulina, antidiabéticos orales, agentes hipolipemiantes o antihipertensivos, fármacos anticoagulantes; y comorbilidades como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, proteinuria, fibrilación auricular, enfermedad renal, retinopatía y síndrome metabólico. Los análisis se realizaron utilizando los programas estadísticos SPSS® v.18 y R v.3.5.0. (58).



## 5. RESULTADOS

La muestra total del registro ESCARVAL-RISK incluyó a 73.302 pacientes, de los cuales los 9.834 pacientes hipertensos sin ECV ni valores perdidos para el cálculo de la escala SCORE fueron seleccionados para participar en el presente estudio (58).

La tabla 1 muestra las características basales de la población estudiada. La edad media de la muestra fue de 56,1 años (desviación estándar [DE]: 5,6), el 49,9% de los pacientes incluidos eran mujeres, el 28,2% tenía antecedentes de diabetes mellitus y el 57,9% hipercolesterolemia. El colesterol total promedio fue de 215,2 mg/dl (DE: 41,0), la presión arterial sistólica media fue de 141,9 (DE: 18,6) y la presión arterial diastólica de 84,7 (DE: 10,9) mmHg (58).

**Tabla 1.**

Características basales de la población de estudio (N=9,834). Tomado de Sanz-García et al. (58).

Variable		
Edad, media en años (DE)	56,1	(5,6)
Sexo femenino, n (%)	4,903	(49,9)
Consumo de tabaco, n (%)	2,889	(29,4)
IMC, Kg/m <sup>2</sup> , media (DE)	30,3	(5,19)
<b>Historia clínica</b>		
Presión arterial sistólica, mmHg, media (DE)	141,9	(18,6)
Presión arterial diastólica, mmHg, media (DE)	84,7	(10,9)
Hipercolesterolemia, n (%) .Colesterol total, mg/dl, media (DE)	5,696	(57,9)
Diabetes mellitus, n (%)	2,770	(28,2)
Retinopatía, n (%)	36	(0,4)
Síndrome metabólico, n (%)	53	(0,5)
Microalbuminuria, n (%)	85	(0,9)
Fibrilación auricular, n (%)	26	(0,3)
<b>Tratamientos</b>		
Terapia antiplaquetaria n (%)	1337	(13,6)
Tratamiento anticoagulante, n (%)	602	(6,1)
Insulina, n (%)	147	(1,5)
Antidiabéticos orales, n (%)	1072	(10,9)
Agentes hipolipemiantes, n (%)	1997	(20,3)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; n: frecuencia; %: porcentaje en la muestra

El riesgo de sufrir un evento cardiovascular se calculó mediante SCORE para todos los pacientes incluidos. Después de 5 años de seguimiento, se registraron un total de 555 eventos cardiovasculares y 69 muertes (58).

Las tablas 2 y 3 muestran la sensibilidad y la especificidad de la tabla SCORE para la predicción de eventos cardiovasculares o mortalidad.

**Tabla 2.**

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para la predicción de eventos cardiovasculares en cada punto de corte SCORE. Tomado de Sanz-García et al. (58).

Punto de corte (%)	Sensibilidad	Especificidad	Indice Youden	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
1,0	0,88	0,36	0,24	0,01	1,00
1,5	0,75	0,55	0,3	0,01	1,00
2,0	0,65	0,66	0,31	0,01	1,00
2,5	0,57	0,72	0,29	0,01	1,00
3,0	0,35	0,81	0,16	0,01	0,99
3,5	0,30	0,85	0,15	0,01	0,99
4,0	0,25	0,87	0,12	0,01	0,99
4,5	0,23	0,89	0,12	0,02	0,99
5,0	0,22	0,91	0,13	0,02	0,99
5,5	0,17	0,94	0,11	0,02	0,99
6,0	0,12	0,97	0,09	0,03	0,99

**Tabla 3.**

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para la predicción de la mortalidad por todas las causas en cada punto de corte SCORE. Tomado de Sanz-García et al. (58).

Punto de corte (%)	Sensibilidad	Especificidad	Indice Youden	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
1,0	0,81	0,37	0,18	0,07	0,97
1,5	0,68	0,57	0,25	0,09	0,97
2,0	0,57	0,67	0,24	0,09	0,96
2,5	0,49	0,73	0,22	0,10	0,96
3,0	0,35	0,81	0,16	0,10	0,95
3,5	0,30	0,85	0,15	0,11	0,95
4,0	0,26	0,88	0,14	0,11	0,95
4,5	0,23	0,90	0,13	0,12	0,95
5,0	0,20	0,92	0,12	0,13	0,95
5,5	0,15	0,94	0,09	0,14	0,95
6,0	0,07	0,98	0,05	0,15	0,95

Como se puede observar en las tablas 2 y 3, los puntos de máxima sensibilidad y especificidad fueron 2,0% para la predicción de un evento cardiovascular (sensibilidad 65%, especificidad 66%) y 2,0% para la predicción de la mortalidad por todas las causas (sensibilidad 57%, especificidad 67%). El punto de corte utilizado en la práctica clínica del 5% tiene una especificidad alta (91% para los eventos cardiovasculares y 92% para la mortalidad por todas las causas) pero baja sensibilidad (22% para los eventos cardiovasculares y 20% para la mortalidad por todas las causas) (58).

La distribución de los pacientes con eventos en la muestra global, de acuerdo con el riesgo atribuido por las tablas SCORE, se muestra en la tabla 4. Como podemos observar, de los que sufrieron un evento cardiovascular o la muerte, el 80,4 y el 78,3%, respectivamente, habían sido clasificados como de bajo riesgo (58).

**Tabla 4.**

Clasificación de riesgo SCORE para la mortalidad cardiovascular: riesgo del 5% versus incidencia observada de eventos cardiovasculares y mortalidad total. Tomado de Sanz-García et al. (58).

	Total	Evento cardiovascular		Mortalidad total	
		Evento	Sin evento	Muerte	No exitus
Bajo riesgo <5%, n(%)	8,983 (91,3)	446(80,4)	8537 (92,0)	54 (78,3)	8,929(91,4)
Alto riesgo ≥5%, n(%)	851 (8,7)	109 (19,6)	742(8)	15 (21,7)	836 (8,6)
Total, n	9,834	555	9,279	69	9765

Nota: En las casillas se representa la distribución de los casos en función del riesgo (en filas) y la aparición del evento (cardiovascular o mortalidad) en columnas, expresado como n (frecuencia observada) y % (porcentaje por columnas).

La tabla 5 muestra los resultados de la regresión logística multivariable, informando OR e IC del 95% para la clasificación inexacta de SCORE basada en eventos cardiovasculares y muerte (58). La edad está analizada de forma continua, y los resultados indican que se produce mayor inexactitud de la predicción de SCORE, tanto para eventos cardiovasculares como para mortalidad total, en edades mayores. Concretamente, la edad media del grupo de inexactitud de eventos fue de 60 años, frente a los 55 años del grupo de aciertos. Análogamente para la mortalidad, las edades medias fueron 62 años y 55 años respectivamente.

**Tabla 5.**

Odds Ratios de error en la clasificación por SCORE de eventos cardiovasculares y mortalidad estimados por modelos logísticos multivariantes. Tomado de Sanz-García et al. (58).

	Inexactitud de la predicción de SCORE para eventos cardiovasculares		Inexactitud de la predicción de SCORE para la mortalidad por todas las causas	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Edad en años	1,2	1,227-1,274	1,8	1,687-1,836
Sexo femenino	0,7	0,553-0,774	0,5	0,403-0,566
Consumo de tabaco	1,3	1,099-1,611		NS
Exfumador	1,3	1,042-1,544		NS
IMC en Kg/m <sup>2</sup>		NS	1,0	1,025-1,061
Hipercolesterolemia	1,2	1,023-1,373		NS
Diabetes mellitus	9,6	8,233-11,127		--
Retinopatía	2,5	1,11-5,693	3,9	1,447-10,278
Tratamiento anticoagulante	1,8	1,463-2,267	3,2	2,514-4,163
N	9.834		8.852	
LRT (valor p)	2.180 (<0,001)		1.983 (<0,001)	
Nº predicciones inexactas	1.188		854	
AUC (IC del 95%)	0,851 (0,837-0,865)		0,906 (0,0897-0,914)	

AUC: área bajo la curva de características operativas del receptor; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; LRT: prueba de relación logarítmica; NS: no significativa; OR: odds ratio.

Las variables que redujeron el poder predictivo de la escala SCORE fueron la edad, el índice de masa corporal, la retinopatía y el tratamiento anticoagulante, mientras que ser mujer se asoció con mejor predicción de eventos de la escala (58).

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Valor predictivo de aparición de eventos cardiovasculares de la escala SCORE en pacientes con hipertensión arterial.

El presente estudio muestra que la tabla de riesgo cardiovascular SCORE no predice con precisión la aparición de eventos cardiovasculares en una población mediterránea no seleccionada con hipertensión arterial (58).

Las escalas de riesgo cardiovascular son herramientas útiles en la práctica clínica, pero un requisito indispensable para su uso generalizado es confirmar su validez (58). En el caso de la escala SCORE, ha sido ampliamente evaluada y la mayoría de los estudios han mostrado un buen poder de discriminación, con un área bajo la curva que varía de 0,70 a 0,80 (61-63).

En nuestro estudio (58), los puntos de máxima sensibilidad y especificidad fueron 2,0% para la predicción de un evento cardiovascular (sensibilidad 65%, especificidad 66%) y 2,0% para la predicción de la mortalidad por todas las causas (sensibilidad 57%, especificidad 67%) (Tablas 2 y 3). Además, de los que sufrieron un evento cardiovascular o la muerte, el 80,4 y el 78,3%, respectivamente, habían sido clasificados como de bajo riesgo (tabla 4).

Otros estudios realizados en España, como el de Baena-Diez et al. (64) encontraron que incluso con una capacidad discriminatoria aceptable, la escala SCORE sobreestimó significativamente la mortalidad cardiovascular observada (58). De hecho, la población española muestra comportamientos preventivos diferentes en comparación con los países del norte de Europa e incluso con los pacientes más cercanos al sur de Europa (65-67).

La escala SCORE fue diseñada para calcular el riesgo de mortalidad en una población sin ECV. Por lo tanto, algunos datos importantes no se consideran en la escala SCORE. El análisis multivariante para la predicción inadecuada de muerte o evento cardiovascular muestra que variables como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, enfermedad renal, enfermedad arterial periférica o síndrome metabólico aumentan la probabilidad de que la escala no prediga correctamente la morbilidad y la mortalidad. También se debe considerar que las escalas de riesgo están diseñadas para predecir eventos a los 10 años y no a los 5 años como se presenta en este estudio. A pesar de ello, necesitamos predicciones a corto plazo más exigentes que nos

permitan mejorar la actividad, intensificar las intervenciones, evitar la inercia terapéutica y mejorar la adherencia y el cumplimiento de los tratamientos. A la luz de nuestros resultados, la estimación del riesgo cardiovascular podría mejorarse agregando variables relevantes a las tablas de riesgo SCORE (58).

## **6.2. Predicción del riesgo cardiovascular y control global. SCORE, SCORE2, SCORE2-OP.**

Como se ha señalado anteriormente, recientemente, se ha publicado una actualización de la medición de riesgo SCORE, llamada SCORE2 (54) y SCORE2-OP (55). Responde a mitigar las limitaciones de la versión anterior: como la evaluación del riesgo incluyendo la morbilidad, la estimación del riesgo en la población anciana (con la escala SCORE2-OP) y mejora la precisión del riesgo de algunos factores de riesgo (58). Este es el caso de la hipercolesterolemia, teniendo en cuenta el parámetro colesterol no HDL en lugar del colesterol total. Sin embargo, no hay diferencias en los datos medidos para la hipertensión arterial y, por lo tanto, la estimación del riesgo centrada en este parámetro no parece cambiar particularmente la evaluación de la escala SCORE. Cuando se utilizó el método SCORE2 en lugar de SCORE, el 43,91% de la población de Europa del Este se clasificó con un mayor nivel de riesgo, lo que representa un aumento radical en el número de pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto (55); estos datos sugieren que esta nueva escala de riesgo podría cambiar las estimaciones descritas en nuestro estudio apoyado por SCORE (58). Además, el SCORE2 todavía tiene limitaciones, ya que no considera factores de riesgo difíciles de medir, como la dieta, la actividad física, el nivel socioeconómico o los antecedentes familiares. Tampoco tiene en cuenta otros datos que podrían estimarse mejor, como la enfermedad renal crónica. Para este último supuesto, un factor determinante en la subestimación del riesgo en algunos pacientes que también observamos en nuestro estudio, se han propuesto datos complementarios en SCORE2 con parámetros como la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina, que mejora la predicción del riesgo de ECV más allá de SCORE2 y SCORE2-OP (68). Matsushita et al. (69) en un estudio reciente en 2023, proponen datos complementarios en SCORE2 con parámetros como la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina, que, según su estudio, mide la predicción del riesgo de ECV mejor que las escalas SCORE2 y SCORE2-OP. Nuestros resultados apoyan la inclusión de variables que evalúen la función renal en la predicción del riesgo cardiovascular (58).

A continuación, se presentan diversos estudios poblacionales publicados recientemente (70-73), que han utilizado estas dos evoluciones del modelo SCORE: SCORE2, SCORE2-OP.

### **6.2.1. Validación SCORE2 y SCORE2OP en diferentes cohortes poblacionales**

Una estrategia clave en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es dirigir las intervenciones preventivas a las personas de alto riesgo. Las recientes guías europeas de prevención recomiendan el uso de los algoritmos actualizados de Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE2) y SCORE2-Personas Mayores (OP) para identificar a las personas aparentemente sanas con mayor riesgo de ECV en un plazo de 10 años. En comparación con el SCORE1 original, el SCORE2 y el SCORE2-OP incluyen actualizaciones importantes, como la adaptación a las tasas de ECV contemporáneas, el ajuste de la mortalidad no ECV competitiva y la inclusión de resultados no mortales, con el objetivo final de una estimación precisa de la carga total de ECV. Sin embargo, se necesita una validación externa independiente y una evaluación de la utilidad clínica de los algoritmos SCORE2 y SCORE2-OP en grandes poblaciones contemporáneas, lo que también puede revelar diferencias regionales. Por lo tanto, el objetivo es investigar el valor predictivo y la utilidad clínica de los modelos de predicción SCORE2 y SCORE2-OP para eventos de ECV fatales y no fatales en individuos sin ECV establecida o diabetes mellitus en cohortes poblacional prospectiva grandes.

#### **6.2.1.1. El estudio European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk) (70).**

Este estudio realizado en población de Norfolk (Reino Unido), tiene como objetivo evaluar la discriminación, la calibración y la utilidad clínica de los SCORE2 y SCORE2-OP de bajo riesgo. La cohorte del estudio se extrajo del estudio de cohorte prospectivo European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk), que consta de hombres y mujeres de entre 39 y 79 años que viven en el Reino Unido. La cohorte es comparable con la población general del Reino Unido en cuanto a las mediciones de la presión arterial.

De acuerdo con los criterios de selección de los diferentes algoritmos, se evaluó SCORE2 en individuos de 40 a 69 años sin infarto de miocardio basal, angina de pecho, accidente cerebrovascular, otras enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas (como enfermedad arterial periférica, aneurismas aórticos y ataques isquémicos transitorios), enfermedad renal

crónica moderada o grave o diabetes mellitus. Los mismos criterios de exclusión se aplicaron a las personas de 70 a 79 años para evaluar el SCORE2-OP, excepto para la diabetes mellitus, ya que la diabetes mellitus es una variable predictora en el algoritmo SCORE2-OP. Dado que el Reino Unido está clasificado como un país de bajo riesgo en las guías de prevención de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), se aplicaron los algoritmos SCORE2 y SCORE2-OP para países de bajo riesgo. Se compararon las predicciones SCORE2 y SCORE2-OP con nuestro resultado primario de interés: el resultado compuesto de ECV de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Se definió la mortalidad por ECV correspondiente a SCORE2 y SCORE2-OP como muerte por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, incluido el aneurisma aórtico. Definimos la ECV no mortal como la hospitalización por infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. Los datos de los resultados de seguimiento se recopilaron hasta la primera aparición de un resultado de interés (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) o un evento mortal competitivo sin ECV (resultado competitivo). El seguimiento se limitó a un máximo de 10 años desde el inicio.

Las características basales se describieron por separado para hombres y mujeres de las poblaciones de estudio SCORE2 y SCORE2-OP, respectivamente, de la cohorte EPIC-Norfolk. El SCORE2 y el SCORE2-OP son modelos ajustados al riesgo que compiten entre sí, que estiman el riesgo de ECV a 10 años en función de los siguientes predictores: edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol no HDL, presión arterial sistólica, tabaquismo y, solo para el SCORE2-OP, diabetes.

Se evaluó el rendimiento predictivo de los algoritmos de bajo riesgo SCORE2 y SCORE2-OP. Se evaluó la discriminación, la calibración y la utilidad clínica.

- La discriminación, es decir, si los participantes con un mayor riesgo calculado de ECV tienen más probabilidades de experimentar eventos, se evaluó calculando el área bajo la curva (AUC) ROC (Características operativas del receptor) dependiente del tiempo
- La calibración, es decir, la concordancia entre las predicciones del modelo y los resultados observados, comparando el riesgo de ECV estimado individualmente SCORE2/SCORE2-OP con los resultados de ECV observados ajustados al riesgo individual y calculando la relación observado/esperado (O/E). Dado que la calibración puede depender del nivel de las estimaciones de riesgo, evaluamos la calibración para

individuos de diferentes edades, sexo y categorías de riesgo según la clasificación de los algoritmos SCORE2 y SCORE2-OP.

- Se evaluó la utilidad clínica de SCORE2 y SCORE2-OP mediante análisis de curva de decisión (ACD/DCA). En resumen, un ACD/DCA muestra si un modelo identifica correctamente qué pacientes desarrollarán y cuáles no desarrollarán enfermedad (eventos cardiovasculares) para un "umbral de tratamiento" determinado. En el caso de SCORE2 y SCORE2-OP, el umbral recomendado por las guías para iniciar el tratamiento es la categoría de riesgo II (2,5-7,5% si <50 años, 5-10% si es de 50-69 años y 7,5-15% si es de 70-79 años). Cuanto mejor sea el modelo, mayor será el beneficio dentro de este rango, lo que dará lugar a que más pacientes sean identificados adecuadamente para el tratamiento.
- El "beneficio neto" se expresó de dos maneras: como una medida ponderada del equilibrio entre el tratamiento adecuado de las ECV (verdaderos positivos) y el sobretreatmento (falsos positivos) y como intervenciones evitadas (verdaderos negativos). Un valor más alto indica un mayor beneficio. Específicamente, el DCA compara el beneficio neto del uso de los modelos de predicción SCORE2 y SCORE2-OP con una estrategia simple como considerar "todos" o "ninguno" de los pacientes elegibles para la prevención primaria de ECV. Dado que la utilidad clínica depende de la calibración, evaluamos la utilidad clínica en un modelo mejorado (recalibrado) corregido para la calibración en grande, actualizando la intercepción de las estimaciones de riesgo originales en función de la relación O/E de la cohorte de validación.

Se evaluó el riesgo CV predicho y el observado a 10 años mediante SCORE2-OP en hombres y mujeres. Categoría de riesgo I, <7,5%; II, 7,5-15%; y III, ≥15%.

Para el SCORE2, 19 560 personas (57% mujeres) tenían estimaciones del riesgo de ECV a 10 años del 3,7% [intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,6-3,7] frente al 3,8% observado (IC del 95%: 3,6-4,1) [relación observada (O)/esperada (E) 1,0 (IC del 95%: 1,0-1,1)]. El área bajo la curva (ABC/AUC) fue de 0,75 (IC del 95%: 0,74-0,77), con subestimación del riesgo en los hombres [O 1,4 (IC del 95%: 1,3-1,6)] y sobreestimación en las mujeres [O 0,7 (IC del 95%: 0,6-0,8)]. El análisis de la curva de decisión (ACD/DCA) mostró beneficio clínico. En cuanto a la escala SCORE2-OP en 3113 individuos (58% mujeres) predijeron eventos de ECV a 10 años en el 10,2% (IC del 95%: 10,1-10,3) frente al 15,3% observado (IC del 95%: 14,0-16,5) [relación O/E: 1,6 (IC del 95%: 1,5-1,7)]. El ABC/AUC fue de 0,63 (IC del 95%: 0,60-0,65) con subestimación del riesgo en todos los sexos y rangos de riesgo. El análisis de la curva de decisión mostró un beneficio clínico limitado.

En conclusión, en la cohorte estudiada, el modelo de bajo riesgo SCORE2 mostró una discriminación y calibración justas, con un beneficio clínico para las decisiones de inicio del tratamiento preventivo. Por el contrario, en individuos de 70 a 79 años, SCORE2-OP demostró una discriminación deficiente, un riesgo subestimado en ambos sexos y una utilidad clínica limitada.

Se destaca en el estudio que para las personas de mediana edad (40-69 años), el modelo SCORE2 funciona bien. Calcula con precisión el riesgo de enfermedad cardíaca y puede ayudar a los proveedores de atención médica a decidir quién debe recibir tratamiento preventivo. Sin embargo, para las personas mayores (70-79 años), el modelo SCORE2-OP no funciona tan bien. Este modelo subestima el riesgo de enfermedad cardíaca, por lo que podría no ser muy útil para determinar quién debe recibir tratamiento preventivo.

En relación a la utilidad clínica, el modelo original no mostró ningún beneficio clínico en la cohorte de validación, con menos pacientes correctamente identificados para el tratamiento CV en comparación con la estrategia de "tratar a todos". Después de la recalibración, SCORE2-OP tuvo un beneficio clínico ligeramente mayor en comparación con el escenario de "tratar a todos" en pacientes con riesgo  $>7,5\%$ , correspondiente a las categorías de riesgo II y III. Al tratar a pacientes con un riesgo estimado en la categoría II (7,5–15%), la reducción neta de las intervenciones fue de entre 0 y  $\sim 13$  por 100 pacientes, respectivamente. En consecuencia, asumiendo un modelo bien calibrado, el tratamiento de los pacientes sobre la base de la estimación SCORE2-OP reduciría el tratamiento innecesario hasta en un 13%. La utilidad clínica es especialmente importante en pacientes con categoría de riesgo II (7,5-15%), en los que no hay duda sobre si iniciar un tratamiento preventivo. Un beneficio más alto dentro de este rango significa que el uso del modelo da como resultado que más pacientes sean identificados adecuadamente para el tratamiento.

El escenario de "no tratar a ninguno" da como resultado un beneficio de 0. SCORE2-OP muestra un mayor beneficio neto para los umbrales  $>7,5\%$  (categorías de riesgo II y III).

El escenario de "tratar a todos" da como resultado 0 tratamientos evitados. SCORE2-OP da como resultado evitar entre el 0 y el 13% de los tratamientos innecesarios.

En conclusión, en este estudio, se validaron los algoritmos de riesgo SCORE2 y SCORE2-OP en una gran cohorte de población del Reino Unido del estudio EPIC-Norfolk. Los autores demostraron que el modelo SCORE2 tiene una capacidad discriminatoria justa a lo largo del

tiempo y una calibración adecuada, pero con ligeras subestimaciones del riesgo en los hombres y sobreestimaciones en las mujeres. Basar las decisiones clínicas en las estimaciones de SCORE2 mostró un importante beneficio clínico en umbrales predefinidos clínicamente relevantes. Por el contrario, el SCORE2-OP tuvo una escasa discriminación y subestimó el riesgo, tanto en hombres como en mujeres. Después de la recalibración, este modelo arrojó un beneficio clínico limitado para la toma de decisiones en individuos de edad avanzada.

### **6.2.2. Otros estudios de validación externa con SCORE2 y SCORE2-OP**

Los hallazgos del estudio de Van Thier et al. (70) en 2024, están en línea con las validaciones externas previas realizadas por los grupos SCORE2 y SCORE2-OP como parte del desarrollo de estos modelos (54). Tras el desarrollo del modelo SCORE2, se aplicó a 25 cohortes de validación externa en 15 países europeos (1 133 181 individuos, 43 492 eventos de ECV), y el estadístico C para la discriminación osciló entre 0,67 (0,65-0,68) y 0,81 (0,76-0,86). Una reciente validación externa realizada por Kist et al., en 2023 (71) en una cohorte multiétnica en los Países Bajos encontró una subestimación del riesgo para ambos sexos, con un estadístico C de 0,70 (0,69-0,71) para los hombres y de 0,72 (0,71-0,73) para las mujeres. Las relaciones O/E para hombres y los resultados de ABC/AUC se ajustan a este rango. El modelo SCORE2-OP se validó en seis cohortes (338 615 individuos, 33 219 eventos) después del desarrollo y mostró un estadístico C para la discriminación que osciló entre 0,63 (IC del 95%: 0,61-0,65) y 0,67 (IC del 95%: 0,64-0,69), comparable con nuestros resultados. Sin embargo, hasta donde sabemos, ninguno de estos estudios de validación para SCORE2, o SCORE2-OP, evaluaron la utilidad clínica.

Desde una perspectiva clínica, podría decirse que la utilidad clínica para la toma de decisiones médicas es la medida más importante de validación, ya que el objetivo de la analítica predictiva es optimizar la utilidad para la identificación del paciente, la toma de decisiones compartida y el inicio del tratamiento. Por lo tanto, el análisis de la curva de decisión (ACD/DCA) tiene un valor añadido a la hora de evaluar la eficacia en términos de posibles mejoras en los resultados de los pacientes. Por ejemplo, el escenario de "tratar a todos" es similar al concepto de polipíldora. Esta estrategia de «tratar a todos» daría lugar a importantes mejoras en la prevención de las ECV («verdaderos positivos»), aunque inevitablemente con un tratamiento excesivo («falsos positivos»). Los análisis de la curva de decisión demuestran si el uso de los modelos SCORE2 y SCORE2-OP conduce a un aumento en el beneficio neto, es decir, la relación entre verdaderos y falsos positivos, también evitar tratamientos innecesarios. Los umbrales de tratamiento se

refieren a los umbrales recomendados por las directrices actuales, pero también a la forma en que los médicos valoran los diferentes resultados para un paciente determinado. Como esta decisión a menudo está influenciada por una discusión entre el médico y el paciente, los umbrales pueden variar según las preferencias. Los análisis de la curva de decisión muestran que un umbral de riesgo en la categoría de riesgo II para el inicio del tratamiento, que se implementa comúnmente, el uso del modelo SCORE2 reduce el número de tratamientos innecesarios hasta en un 60%, sin perder el tratamiento en pacientes que desarrollarán eventos de ECV sin tratamiento. Sin embargo, en el caso de SCORE2-OP, el beneficio fue casi comparable al de "tratar a todos", con una reducción máxima del 13% de los tratamientos innecesarios, ya que el 81% de los pacientes se clasificaron como de riesgo alto o muy alto y, por lo tanto, se consideraron elegibles para el tratamiento.

Dado que las tasas de ECV han disminuido con el tiempo, se espera que la incidencia real de ECV sea menor dada la línea de base EPIC-Norfolk entre 1993 y 1997 (70). En consecuencia, es de esperar cierta subestimación de la ECV, como la encontrada en los hombres con SCORE2 y en ambos sexos con SCORE2-OP. En los datos de una investigación en población danesa (72), encontraron una relación O/E para el SCORE2 de 1,3 (también una ligera subestimación). Sin embargo, esto no es compatible con el hallazgo de que las estimaciones de riesgo de SCORE2 en mujeres están sistemáticamente sobreestimadas. Por lo tanto, para evitar tratamientos innecesarios, se debe tener precaución al iniciar automáticamente el tratamiento en mujeres con una estimación alta de SCORE2. Además, cuando se utilizan puntuaciones para comunicar información pronóstica a las personas mayores, es aconsejable evitar presentar una estimación baja de la SCORE2-OP como argumento independiente para retener los esfuerzos preventivos. Dadas las limitaciones del rendimiento predictivo de SCORE2-OP, es importante tener en cuenta los factores de riesgo individuales y otros factores de riesgo y modificadores de riesgo no incluidos en estos modelos en la toma de decisiones compartida sobre si iniciar o intensificar los tratamientos, para pacientes en todo el rango de riesgo CV.

Otros estudios de cohorte prospectiva realizados por Vishwanath et al. (73) en 2024, utilizando la escala SCORE2-OP estudian las puntuaciones de riesgo de enfermedad cardiovascular y demencia incidente y deterioro cognitivo en hombres y mujeres mayores, y muestran que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) también aumentan el riesgo de demencia. Se reclutaron un total de 19.114 participantes de una cohorte prospectiva de personas de 65+ años sin ECV o demencia conocidas. Al inicio del estudio se calcularon la puntuación de riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ASCVDRS), el SCORE2-OP

y la puntuación de riesgo de Framingham (PRF/FRS). El riesgo de demencia (según los criterios del DSM-IV) y el deterioro cognitivo (definido como una disminución de la desviación estándar de >1,5 en la cognición global, la memoria episódica, la velocidad psicomotora o la fluidez verbal con respecto al año anterior) se evaluaron mediante el cociente de riesgo.

Los resultados de este estudio muestran que, durante una mediana de seguimiento de 6,4 años, 850 individuos desarrollaron demencia y 4.352 deterioro cognitivo. Los hombres y las mujeres en el tercil ASCVDRS más alto tenían un 41% (IC del 95%: 1,08 a 1,85) y un 45% (1,11, 1,89) más de riesgo de demencia en comparación con el tercil más bajo, respectivamente. Del mismo modo, los hombres y las mujeres en el tercil SCORE2-OP más alto tuvieron un 64% (1,24, 2,16) y un 60% (1,22, 2,11) más riesgo de demencia en comparación con el tercil más bajo, respectivamente. Los hallazgos fueron similares, pero el riesgo fue ligeramente menor cuando se examinó el riesgo de deterioro cognitivo tanto para ASCVDRS como para SCORE2-OP. Sin embargo, el FRS solo se asoció con el riesgo de deterioro cognitivo entre las mujeres (terciles más altos vs. terciles más bajos: 1,13 [1,01-1,26]).

Como conclusión, estos hallazgos sugieren la utilidad de los ASCVDRS y SCORE2-OP en la práctica clínica, no solo para evaluar el riesgo futuro de ECV, sino también como posibles indicadores tempranos de deterioro cognitivo, incluso en hombres y mujeres mayores relativamente sanos (73).

Una serie de factores de riesgo modificables para la demencia también se asocian con el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Por ejemplo, los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares de hipertensión, obesidad y diabetes se asocian individualmente con un mayor riesgo de demencia. Sin embargo, estos factores de riesgo rara vez se presentan de forma aislada. Una revisión sistemática de 18 estudios en los que participaron >40.000 sujetos, informó de una clara relación entre un mayor número de factores de riesgo, que incluían factores de riesgo de ECV como la presión arterial, el colesterol, la hipertensión y un mayor riesgo de demencia. Un metaanálisis de seis de estos estudios indicó que la presencia de tres factores de riesgo modificables duplicaba el riesgo de demencia en comparación con tener un solo factor de riesgo (74)

Las calculadoras de riesgo de ECV, que incorporan múltiples factores de riesgo, producen una única puntuación de riesgo y son una herramienta estándar para identificar el riesgo cardiovascular de una persona durante un período específico. Existe cierta evidencia de que estas puntuaciones de riesgo de ECV también pueden estar asociadas con el deterioro cognitivo, especialmente en la edad mediana (75).

En el estudio de cohorte de longitudinal de Vishwanath et al, en 2024 (73), en participantes que tenían predominantemente 70 años o más, sin un evento previo de ECV o deficiencias cognitivas importantes, SCORE2-OP se asoció con un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo tanto en hombres como en mujeres. Estos resultados proporcionan una primera evidencia de que las puntuaciones de riesgo de ECV (SCORE2-OP) pueden utilizarse en el contexto de la evaluación del riesgo de demencia y deterioro cognitivo en adultos mayores relativamente sanos.

### **6.3. Estudios de cribado. Cohortes poblacionales: ESCARVAL y DANCAVAS.**

#### **6.3.1. El estudio ESCARVAL**

Nuestro estudio sobre validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial (58), que figura en el anexo al final del documento conteniendo el texto completo de la publicación, se ha realizado utilizando el Estudio Cardiometabólico Valenciano (ESCARVAL) (76).

Dentro de este estudio ESCARVAL, Pallares-Carratala et al., han estudiado las diferencias de género en el RCV, la HTA, así como la Inercia Diagnóstica en Atención Primaria (77).

Una de las principales causas de la falta de control preventivo de los FR CV es precisamente la inercia clínica, tanto diagnóstica como terapéutica. La inercia diagnóstica se define como la existencia en los registros de la historia clínica de valores diagnósticos, sin realizarse por el personal clínico registro diagnóstico ni intervención terapéutica. La inercia terapéutica hace referencia a los fallos del personal clínico en la iniciación, mantenimiento adecuado o intensificación del tratamiento cuando están indicados. La inercia y la falta de adherencia son las principales causas de no alcanzar un buen control de los FR de las ECV para los cuales se dispone de eficaces tratamientos.

La Inercia diagnóstica también se ha destacado por Orozco-Beltrán et al. (21), en la actualización PAPPS 2022 de las recomendaciones preventivas cardiovasculares.

La evidencia muestra que los objetivos de detección y control de los factores de riesgo cardiovascular no se están cumpliendo de manera efectiva y, además, los resultados difieren entre hombres y mujeres. Se han estudiado las diferencias de género en la inercia diagnóstica

en torno a los tres factores de riesgo cardiovascular más prevalentes: dislipemia, HTA y diabetes mellitus, y también evalúa las consecuencias sobre la incidencia de ECV con base en el estudio epidemiológico y de cohortes ESCARVAL (77,78).

El estudio de Carratalá-Munuera et al. (78), es un estudio epidemiológico ambispectivo de cohorte en la Comunidad Valenciana en el que se incluyeron participantes de la cohorte ESCARVAL, un estudio prospectivo en el que se reclutaron pacientes que acudieron a centros públicos de atención primaria de la Comunidad Valenciana, sin ECV clínica pero con al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: dislipemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus (diagnosticada o con indicadores de control anormalmente altos). Los pacientes elegibles fueron adultos que acudieron a los centros públicos de atención primaria de la Comunidad Valenciana entre 2008 y 2011, con hipertensión, dislipemia y/o diabetes y sin enfermedad cardiovascular. Las historias clínicas electrónicas de los participantes se utilizaron para recopilar las variables del estudio en un período de seis meses a partir de la inclusión. La inercia diagnóstica de HTA, dislipemia y/o diabetes se define como el registro de parámetros diagnósticos anormales, pero sin diagnóstico, en la historia clínica de la persona. Se realizó un seguimiento de la cohorte desde la fecha de inclusión hasta finales de 2019. Los resultados fueron eventos cardiovasculares, definidos como ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y muerte por cualquier causa. Los resultados de este estudio podrían orientar acciones para rectificar la estructura, organización y capacitación de los equipos de salud con el fin de corregir la desigualdad.

Este trabajo reitera que las ECV siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo y que Investigaciones previas han identificado diferencias en el manejo de estas enfermedades según el género. Corregir estas desigualdades podría ayudar a mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento tanto en hombres como en mujeres. Aunque las ECV afectan a una mayor proporción de mujeres que de hombres, todavía se considera una enfermedad de hombres. Diferentes estudios han demostrado que las mujeres son menos propensas a recibir tratamiento preventivo o recomendaciones conductuales según guías que los hombres con un riesgo similar. La intensificación del tratamiento y el logro de dianas terapéuticas son menos frecuentes en las mujeres. Esta tendencia puede deberse a diferencias relacionadas tanto con la presentación clínica como con la percepción de que las mujeres están "protegidas" contra las ECV hasta la menopausia.

Las ECV son susceptibles de prevención a través de intervenciones basadas en la población dirigidas a factores de riesgo modificables, como el consumo de tabaco, la obesidad, la inactividad física o el consumo excesivo de alcohol. En personas con alto riesgo cardiovascular, las medidas adicionales relacionadas con la detección temprana y el tratamiento de factores clásicos como la HTA, la diabetes y la dislipemia son cruciales. La prevalencia de estos FR es generalmente similar en hombres y mujeres, su presentación o efectos pueden ser cualitativa o cuantitativamente diferentes. Una mayor conciencia en la identificación y control de los FR de los individuos según la variable género podría mejorar la prevención de eventos cardiovasculares.

Las guías de práctica clínica actuales contienen estrategias para la prevención primaria de las ECV y el diagnóstico y tratamiento de la HTA, la diabetes, la dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular tanto en hombres como en mujeres.

Se diferencia la inercia diagnóstica de la inercia terapéutica en el caso de pacientes cuyas historias clínicas mostraban niveles sostenidos de presión arterial elevada pero no habían sido diagnosticados ni tratados de HTA. La inercia clínica es frecuente en patologías como la dislipemia y la HTA. Estudios previos han demostrado que este factor ha provocado el fracaso en el diagnóstico del 65,3% de las alteraciones lipídicas, y está presente en uno de cada tres casos de hipertensión arterial en la Comunidad Valenciana. Estos resultados resaltan la necesidad de un enfoque multifactorial para abordar esta problemática, incluyendo acciones sobre la estructura, organización y capacitación de los equipos de salud.

Existen diferencias de género en la inercia diagnóstica. La inercia clínica es frecuente en las patologías cardiovasculares crónicas, lo que pone de manifiesto la necesidad de un enfoque multifactorial para el abordaje del problema, incluyendo acciones dirigidas a la estructura, organización y formación de los equipos de salud para el control de los factores de riesgo cardiovascular en la incidencia de eventos cardiovasculares.

La variable de resultado primaria es la primera ocurrencia de un evento cardiovascular (morbimortalidad) durante el período de estudio, definido como un ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y muerte por cualquier causa. El análisis de las desigualdades de género derivadas de la inercia diagnóstica en los tres factores de riesgo cardiovascular más prevalentes y su relación con el riesgo de evento cardiovascular en la

población general podría informar las estrategias de prevención de ECV en grupos con factores de riesgo que no están siendo diagnosticados adecuadamente.

En la Comunidad Valenciana, con una población de 5 millones de habitantes, cada persona tiene una única Historia clínica electrónica que recoge todos los datos de la atención primaria, secundaria y terciaria, en el sistema, llamado ABUCASIS.

### **6.3.2. El estudio DANCAVAS. Resultados a cinco años.**

Lindholt et al. (79) en el estudio poblacional danés DANCAVAS de cribado CV del año 2022, han evaluado resultados a cinco años, los mismos que hemos utilizado en nuestro estudio (58).

El estudio DANCAVAS de evaluación de un programa de cribado de enfermedad cardiovascular subclínica realizado sobre 46611 hombres de 65-75 años de edad, tras 5 años de seguimiento, ha constatado diferencias en la mortalidad por cualquier causa en el grupo de 65-69 años (18,7 vs 20,9; RR 0.89 (IC95% 0.81-0.96)) respecto al grupo control, aunque sin diferencias en los pacientes de 70-75 años (30.3 vs 30.7; RR 1.01 (IC 95% 0.94-1.09)).

Los autores refieren que, aunque la incidencia de las enfermedades cardiovasculares ha disminuido en las últimas décadas, siguen siendo una de las principales causas de muerte y un desafío para la atención de la salud. Sin embargo, se estima que el 80% de los eventos cardíacos y accidentes cerebrovasculares son prevenibles, y entre el 25 y el 75% pueden prevenirse mediante la detección e intervención tempranas. Por lo tanto, las estrategias para prevenir eventos isquémicos en el cerebro, el corazón y las piernas y sus secuelas incapacitantes tienen un gran potencial para mejorar la salud pública.

La identificación de los pacientes con mayor riesgo que pueden beneficiarse de la intensificación de las medidas preventivas se ha reconocido como una prioridad importante durante décadas por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. y otros. Sin embargo, ha faltado evidencia que respalde los exámenes de detección basados en la población. El ensayo de detección Viborg Vascular (VIVA) realizado en 2017 por los mismos autores, también en población danesa (80), mostró que una invitación a someterse a pruebas de detección combinadas de aneurisma de aorta abdominal, enfermedad arterial periférica e hipertensión

dio como resultado una reducción relativa del 7 % en el riesgo general de muerte entre los hombres de 65 a 74 años de edad y proporcionó una prueba de concepto.

En el estudio DANCAVAS, los autores amplían este cribado combinado para incluir el cribado de siete afecciones. Se investigaron los efectos de invitar a los hombres a someterse a un cribado cardiovascular exhaustivo y avanzado sobre la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares.

El estudio fue un ensayo multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado, se compararon los resultados de los participantes que fueron invitados a someterse a exámenes cardiovasculares completos con los de un grupo de control de participantes que no fueron invitados a someterse a tales exámenes. El total de 46.611 hombres de 65 a 74 años de edad que participaron en el estudio, vivían en 15 municipios seleccionados de Dinamarca.

El programa de exámenes de detección incluyó tomografía computarizada sin contraste para detectar una puntuación de calcio en las arterias coronarias superior a la mediana específica por sexo y edad, fibrilación auricular y aneurismas aórticos e ilíacos; mediciones de la presión arterial tobillo-brazo para detectar la enfermedad arterial periférica y la HTA; y una muestra de sangre para detectar diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Se detallaron sobre los componentes de los exámenes de detección, los puntos de corte para las acciones preventivas y las acciones recomendadas

El resultado primario fue la muerte por cualquier causa. Se realizó seguimiento a los 5 y 10 años. Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados según la edad de los participantes (<70 o ≥70 años); antecedentes de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico, hipertensión y diabetes mellitus (sí o no para cada afección); y el uso actual de fármacos hipolipemiantes (sí o no). Los resultados secundarios fueron los siguientes: accidente cerebrovascular (todos, isquémicos, hemorrágicos y no especificados), infarto de miocardio, amputación por enfermedad vascular, disección aórtica, rotura aórtica y coste-efectividad. Posteriormente se definió un resultado compuesto post hoc de muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, dado el uso frecuente de este resultado compuesto en los ensayos clínicos.

Los parámetros explicativos incluyeron el porcentaje de participantes que se sometieron a exámenes de detección, inicio y adherencia a medicamentos preventivos (antiplaquetarios,

anticoagulantes, hipolipemiantes, antihipertensivos y antidiabéticos) y reparación electiva del aneurisma aórtico. Los resultados de inseguridad fueron hemorragia intracerebral y gastrointestinal grave, revascularización cardíaca, revascularización vascular periférica y reparación aórtica, incidencia de cáncer que se presentó al menos 6 meses después de la aleatorización, muerte dentro de los 30 días posteriores a la cirugía cardiovascular y un cambio en la calidad de vida después de la detección o el seguimiento. Otros resultados adicionales ("éticos") incluyeron el sobrediagnóstico y el sobretratamiento.

Los resultados positivos detectados en los participantes que se sometieron a exámenes de detección fueron los siguientes: una puntuación de calcio en las arterias coronarias superior a la puntuación mediana específica por edad y sexo; aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente, aorta abdominal infrarrenal y aneurismas ilíacos; fibrilación auricular; enfermedad arterial periférica; hipertensión; diabetes mellitus; e hipercolesterolemia

En relación al riesgo general de muerte, después de una mediana de seguimiento de 5,6 años, un total de 2106 hombres (12,6 %) en el grupo invitado y 3915 hombres (13,1 %) en el grupo control habían muerto (cociente de riesgos instantáneos, 0,95; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,90 a 1,00;  $p=0,06$ ). La incidencia acumulada de muerte a los 5 años fue de 10,6 % entre los participantes que se sometieron a exámenes de detección y de 10,9 % entre los que no lo hicieron. Los análisis de subgrupos sugirieron una diferencia según la edad, con una menor incidencia de muerte por cualquier causa entre los hombres del grupo invitado menores de 70 años, pero no entre los hombres mayores. No hubo diferencias apreciables según los demás subgrupos.

En cuanto a los resultados secundarios, el cociente de riesgos instantáneos para el accidente cerebrovascular en el grupo invitado, en comparación con el grupo control, fue de 0,93 (IC del 95%, 0,86 a 0,99); para el infarto de miocardio, 0,91 (IC del 95%, 0,81 a 1,03); para la disección aórtica, 0,95 (IC 95%, 0,61 a 1,49); y para la rotura aórtica, 0,81 (IC 95%, 0,49 a 1,35). El cociente de riesgos instantáneos para el resultado combinado de muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (definido post hoc) fue de 0,93 (IC 95%, 0,89 a 0,97).

Dentro de las variables explicativas estudiadas, el inicio de medicación preventiva con antiagregantes plaquetarios e hipolipemiantes fue más frecuente en el grupo invitado que en el grupo control, mientras que la prescripción de anticoagulantes, antihipertensivos y antidiabéticos fue similar en los dos grupos. La adherencia a los medicamentos prescritos

también fue similar en los dos grupos. La reparación electiva del aneurisma aórtico fue más común en los participantes que se sometieron a exámenes de detección, principalmente debido a la reparación electiva de los aneurismas de la aorta abdominal.

En el ensayo aleatorizado basado en la población, los hombres mayores a los que se invitó a someterse a exámenes cardiovasculares completos no tuvieron un riesgo significativamente menor de muerte que un grupo de control después de una mediana de seguimiento de 5,6 años. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% indica que los resultados plausibles oscilan entre ninguna reducción del riesgo y una reducción del 10%, por lo que no se puede descartar un beneficio clínicamente importante.

Los resultados de los análisis de subgrupos indican la posibilidad de un mayor beneficio de los exámenes de detección entre los participantes del grupo de edad más joven (65 a 69 años de edad). En comparación con los hombres del grupo de mayor edad, los hombres del grupo de menor edad se sometieron a exámenes de detección con mayor frecuencia, tenían menos probabilidades de tener antecedentes conocidos de enfermedades cardiovasculares y es posible que se beneficiaran más de los exámenes de detección (y del tratamiento preventivo posterior) debido a su menor uso inicial de dichos tratamientos, incluidos los agentes antiplaquetarios y las estatinas, y la mayor prevalencia de tabaquismo y mayor peso y presión arterial diastólica entre estos participantes. Sin embargo, este subgrupo fue uno de los múltiples subgrupos evaluados, sin ajuste por multiplicidad, y se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

El ensayo estuvo limitado por la inclusión de hombres solamente. En un estudio piloto en el que participaron 1016 mujeres y 1044 hombres, se encontró una prevalencia mucho menor de hallazgos clínicamente significativos en el cribado en las mujeres, especialmente con respecto a las puntuaciones altas de calcio en las arterias coronarias. Este hallazgo, combinado con la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares entre las mujeres, hizo que se centrara la atención para este estudio en los hombres. Se están llevando a cabo estudios adicionales de los eventos cardiovasculares entre mujeres, aunque el poder estadístico es limitado. Se habría esperado que el aumento del rango de edad para la elegibilidad en las mujeres (por ejemplo, de 70 a 79 años) aumentara la prevalencia de hallazgos anormales y disminuyera sustancialmente el porcentaje de participantes que se sometieron a exámenes de detección.

En el estudio anterior VIVA, realizado por el mismo grupo de investigación (80), en el que participaron 50.156 hombres de entre 65 y 74 años de edad, encontraron que el cribado del aneurisma de la aorta abdominal, la enfermedad arterial periférica y la hipertensión se asoció con una reducción relativa significativa del 7% en el riesgo general de muerte. Además del cribado más completo del ensayo DANCAVAS posterior, existen otras diferencias notables con el ensayo VIVA. Entre los participantes que fueron invitados a someterse a exámenes de detección, se iniciaron medidas preventivas en el 36,5% de los participantes en el ensayo DANCAVAS, en comparación con el 3,3% en el ensayo VIVA. Aunque se podría haber esperado que esta acción resultara en un mayor beneficio en los participantes que fueron invitados a someterse a exámenes de detección, la acción preventiva se inició en el ensayo DANCAVAS en un gran número de participantes con lesiones ateroscleróticas menos avanzadas (puntuación de calcio en las arterias coronarias por encima de la puntuación mediana específica por edad y sexo) que en el ensayo VIVA. Además, un porcentaje menor de hombres que fueron invitados a someterse a exámenes de detección en el ensayo DANCAVAS se sometieron a exámenes de detección que el porcentaje en el ensayo VIVA (63 % y 75 %, respectivamente).

Los posibles daños de los exámenes de detección también deben tenerse en cuenta en la evaluación de un programa de exámenes de detección. Se observó en este estudio DANCAVAS una incidencia ligeramente mayor de eventos hemorrágicos en el grupo invitado (en el que se prescribieron con mayor frecuencia antiagregantes plaquetarios) que en el grupo control (en 6,8% y 6,3%, respectivamente). Estos agentes antiplaquetarios también se suspendieron con mayor frecuencia en los participantes del grupo invitado, aunque no se dispone de datos sobre los motivos de la interrupción. La evidencia reciente sugiere que los agentes antiplaquetarios son ineficaces en la prevención primaria en personas mayores y con enfermedad arterial periférica asintomática, y, por lo tanto, ya no se considerarían indicados en muchos participantes a los que se prescribieron en el ensayo. También observaron una incidencia ligeramente mayor de muerte postoperatoria después de la reparación quirúrgica abierta en el grupo invitado.

En el estudio DANCAVAS no fue posible determinar los beneficios individuales de los exámenes de detección para cada una de las siete afecciones ni identificar subgrupos de participantes que probablemente se beneficiarían preferentemente de una prueba de detección determinada. No hubo diferencias significativas entre los grupos de ensayo en la prescripción de agentes anticoagulantes, antihipertensivos y antidiabéticos, pero las diferencias aparentes en la prescripción de estatinas y antiagregantes plaquetarios y en la reparación aórtica sugieren que

el cribado y la intervención para la calcificación de las arterias coronarias y los aneurismas fueron particularmente propensos a conducir a una acción preventiva.

Por cuestiones de diseño, el ensayo evaluó los efectos de ser invitado a someterse a exámenes de detección, en lugar de los efectos de los exámenes de detección reales. Debido a que solo el 62 % de los hombres que fueron invitados a someterse a exámenes de detección se sometieron a exámenes de detección, los resultados subestiman los efectos de los exámenes de detección reales. No se examinaron específicamente los resultados en los participantes que se sometieron a exámenes de detección debido a preocupaciones con respecto al sesgo de selección y al mayor riesgo reconocido entre las personas que no se adhieren a las intervenciones recomendadas.

Otras limitaciones del ensayo es que solo incluyó a hombres de entre 65 y 74 años de edad que vivían en Dinamarca. No está claro si estos resultados también se aplicarían a las mujeres, a otros grupos de edad, a las personas no blancas o a las personas que viven en países con diferentes sistemas de atención de la salud. El tratamiento fue proporcionado por los médicos de cabecera de los participantes en ambos grupos; todos los ciudadanos de Dinamarca tienen acceso gratuito a ese tratamiento. Se espera que el beneficio de los exámenes de detección varíe en función del acceso a la atención y del grado de uso del tratamiento preventivo adecuado en la atención primaria de rutina. Además, previamente se encontró que la detección de enfermedad cardiovascular incidente fue alta en un grupo de control similar; esto indica que el sistema de salud danés es relativamente eficiente en la detección de enfermedades cuando aparece la oportunidad, lo que podría no ser lo mismo en otros sistemas. Además, el seguimiento actual fue de una mediana de 5,6 años, pero el ensayo se basó en un seguimiento planificado de 10 años; Se está realizando un seguimiento a más largo plazo.

Como conclusión, en este ensayo aleatorizado basado en la población, en una mediana de seguimiento de más de 5 años, la invitación a someterse a un examen cardiovascular completo no redujo significativamente la incidencia de muerte por ninguna causa.

#### **6.4. Aspectos relevantes actuales y cuestiones emergentes.**

En el pasado, una buena puntuación de riesgo cardiovascular debía incluir solo una selección de variables clínicas o analíticas para que el índice fuera aplicable en cualquier contexto. Sin embargo, con el advenimiento de los registros médicos electrónicos comunes y el big data, la

estimación del riesgo cardiovascular debe optimizarse mediante la inclusión de la máxima cantidad de información a nuestra disposición. Por lo tanto, se necesitan más estudios sobre la evaluación del riesgo cardiovascular y su validación, junto con una buena codificación de los diagnósticos en los registros médicos electrónicos.

A la luz de los resultados de nuestro estudio en población mediterránea hipertensa, la estimación del riesgo cardiovascular podría mejorarse agregando variables relevantes a las tablas de riesgo SCORE. Los resultados obtenidos apoyan la inclusión de variables que evalúen la función renal en la predicción del riesgo cardiovascular. Se necesitan propuestas para mejorar la intervención multidisciplinar en la hipertensión arterial y otros factores de riesgo centrados en los centros sanitarios de nuestro entorno. Existe evidencia de reducción de la morbimortalidad que apoya estos cambios en la mejora de los parámetros para confirmar el riesgo y optimizar la terapia o el control de la tensión arterial en entornos distintos al nuestro (81). La información proporcionada por ESCARVAL (76) y otros estudios será imprescindible para los profesionales sanitarios de atención primaria en España y otros países con bajo riesgo cardiovascular.

A continuación, se exponen cuestiones y aspectos emergentes relevantes en relacionados con nuestro estudio (58), derivados de publicaciones seleccionadas de la literatura científica reciente, en especial de los años 2023 y 2024.

#### **6.4.1. Puntuaciones riesgo poligénico para rasgos cardiometabólicos y ancestros. Medicina de precisión.**

El estudio reciente realizado por Kember et al. (82) en 2024, en el que se calcularon las puntuaciones de riesgo poligénico para los rasgos cardiometabólicos, muestra la importancia de la ascendencia para la medicina predictiva de precisión.

La era de la medicina de precisión ha estado marcada por importantes esfuerzos para identificar los factores genéticos y ambientales que influyen en el riesgo de enfermedad, así como en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. El conocimiento anticipado de estos factores puede proporcionar un gran beneficio para la salud de las personas, ya que las estrategias preventivas y las terapias personalizadas pueden dirigirse a las personas con mayor riesgo. Los resultados de los estudios de asociación de genoma completo (EAGC/GWAS, por sus siglas en inglés) han puesto de relieve la naturaleza poligénica de las enfermedades más comunes y complejas, ya

que han identificado un gran número de loci con pequeños efectos genéticos. Por lo tanto, la puntuación de riesgo poligénico (PRP/PRS) se ha convertido en un factor prometedor para predecir el riesgo de enfermedad. PRP/PRS es la agregación matemática acumulativa del riesgo derivado de las contribuciones de muchas variantes de ADN en todo el genoma.

Diferentes estudios han demostrado la alta prevalencia de afecciones cardiometabólicas entre los adultos en los Estados Unidos, y juntas son la principal causa de mortalidad en todo el mundo. Los GWAS han identificado cientos de loci asociados con enfermedades comunes como la enfermedad de las arterias coronarias (EAC), obesidad, hipertensión (HTA) (medido usando la presión arterial sistólica [PAS] y la presión arterial diastólica [PAD]), y diabetes tipo 2 (DT2). Entre las personas a las que se les diagnostica una enfermedad (por ejemplo, DT2), también aumenta la prevalencia de comorbilidades como hipertensión, EAC, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Por lo tanto, para evaluar completamente el riesgo de enfermedad en un individuo, es esencial considerar también las condiciones comórbidas o secundarias relacionadas con la enfermedad primaria. Hay varios GWAS que han identificado asociaciones genéticas compartidas entre las condiciones cardiometabólicas, lo que demuestra la similitud en la arquitectura genética subyacente

En el estudio de Kember et al. (82), los autores generaron cinco puntuaciones de riesgo poligénico que representan la responsabilidad genética de las enfermedades cardiometabólicas y evaluaron su rendimiento en diferentes grupos de ascendencia en el Penn Medicine BioBank (PMBB), un biobanco que incluye ADN vinculado con registros médicos electrónicos. Para todos los PRS probados, identificaron una asociación estadísticamente significativa con el fenotipo primario en ambos grupos de ascendencia, según lo validado por la prueba de DeLong comparando el modelo nulo y el completo.

La diabetes tipo 2 exhibió consistentemente el tamaño del efecto más alto, lo que refleja el gran número de casos en los GWAS utilizados para generar este PRS y el conjunto de datos PMBB. Por el contrario, los PRS de hipertensión (DBP y PAS) mostraron un tamaño del efecto más débil. Los análisis PheWAS (Estudio de asociación de fenoma completo) se llevaron a cabo para explorar el panorama fenotípico más amplio asociado con cada PRS con un biobanco vinculado a EHR. Muchos de los fenotipos identificados podrían estar relacionados con efectos más amplios de factores de riesgo de enfermedades conocidas y comorbilidades establecidas. Por ejemplo, el riesgo de diabetes tipo 2 se asoció con la hipertensión, un rasgo conocido

Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRP/PRS,) se han derivado predominantemente de estudios de asociación de genoma completo (EAGC/GWAS,) realizados en individuos de

ascendencia europea. En este estudio se evaluaron en profundidad las PRS basada en GWAS de ascendencia múltiple para cinco fenotipos cardiometabólicos en el Penn Medicine BioBank (PMBB) seguida de un estudio de asociación de fenoma completo (PheWAS). Los hallazgos subrayan los beneficios potenciales de utilizar un panel de LD de ascendencia múltiple para la derivación de PRS en diversos antecedentes genéticos y demuestran la solidez general en todos los individuos. Los resultados también revelaron asociaciones significativas entre PRS y varias categorías fenotípicas como el PRS de CAD y el PRS de DT2. En particular, se observaron asociaciones como hiperlipemia, insuficiencia renal, fibrilación auricular, arterioclerosis coronaria, obesidad e hipertensión en diferentes PRS, con determinados tamaños de efecto y niveles de significación. El estudio subraya la necesidad de que la investigación futura priorice 1) la realización de GWAS en diversos grupos de ascendencia y 2) la creación de una metodología PRS cosmopolita que sea universalmente aplicable en todos los antecedentes genéticos. Estos avances fomentarán un enfoque más equitativo y personalizado de la medicina de precisión. En conclusión, es esencial explorar cómo se puede incorporar PRS junto con otros predictores de uso común, como los antecedentes familiares, las comorbilidades clínicas y los factores ambientales o de estilo de vida. Al combinar la PRS con las guías clínicas establecidas, podemos aspirar a una evaluación de riesgos más completa, lo que conduce a intervenciones personalizadas. Esta integración permitirá a los médicos tomar decisiones informadas basadas en un perfil de riesgo integral y personalizado para cada paciente, facilitando las intervenciones tempranas y las medidas preventivas que se adaptan a la composición genética y las necesidades de salud únicas de cada individuo

#### **6.4.2. Modelos de predicción universal en individuos con y sin ECV arteriosclerótica.**

Mok et al. (83) en 2024 han estudiado la predicción riesgo universal en individuos con o sin ECV arteriosclerótica. Postulan que existe la posibilidad de un enfoque universal de predicción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). Tras examinar el rendimiento de los predictores en personas con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) han desarrollado y validado un modelo de predicción de riesgo universal, a partir del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) con (n = 609) y sin (n = 8.529) ASCVD al inicio del estudio. Un modelo universal de predicción de riesgo con los predictores demostró una buena discriminación para ambos grupos y clasificación del riesgo, mostrando una excelente calibración, independientemente del estado de ASCVD. Este enfoque de predicción universal identificó a individuos sin ASCVD que tenían un riesgo más alto que algunos individuos con

ASCVD y fue validado externamente en 5.322 participantes en el MESA (Estudio Multiétnico de Aterosclerosis). En conclusión, el enfoque universal de predicción del riesgo funcionó bien en personas con y sin ASCVD. Este enfoque podría facilitar la clasificación del riesgo y el debate entre médicos y pacientes.

En nuestro país la Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA) ha fijado los estándares SEA 2024 para el control global del riesgo cardiovascular (84) con base en los índices SCORE2 y SCORE2-OP. El riesgo cardiovascular (RCV) a 10 años se distribuye en tres categorías (Bajo a moderado, Alto, Muy alto) en función de tres franjas de edad, de la siguiente manera:

Edad	Riesgo: Bajo a moderado:	Alto:	Muy alto:
< 50 años	< 2,5%	2,5% a < 7,5%	≥ 7,5%
50 - 69 años	< 5%	5% a < 10%	≥ 10%
≥ 70 años	< 7,5%	7,5% a < 15%	≥ 15%

Para el cálculo global del RCV debe realizarse una valoración global del paciente incluyendo además del valor del riesgo calculado con SCORE2, los factores modificadores del RCV.

#### **6.4.3. Factores de riesgo cardiovascular no convencionales y marcadores propuestos. Aspectos conexos.**

Cimmino et al. (85), en un estudio de 2023 caracterizan al factor de riesgo (FR) como un factor asociado a una mayor probabilidad de aparición de la enfermedad. Debe poseer dos características fundamentales: (1) asociación constante (frecuente) y (2) secuencia temporal plausible. Un factor etiológico o causal es una condición directamente implicada en el determinismo de la enfermedad. Debe cumplir con los siguientes requisitos: plausibilidad biológica, gradiente biológico de efectos, fuerza de asociación y especificidad de la asociación. A partir de esta afirmación, están surgiendo factores de riesgo no convencionales para definir mejor el perfil de riesgo cardiovascular. Se han realizado varios esfuerzos para explorar los nuevos factores de riesgo metabólicos y no metabólicos y cómo pueden afectar el resultado cardiovascular. Los FR metabólicos de las ECV son un concepto en evolución.

Corbi et al. (86) en 2024, han estudiado los receptores de estrógenos tipo B3AR, como biomarcadores en relación con la fisiopatología CV, el envejecimiento y el sexo/género. Destacan, como características relevantes: En las mujeres, los estrógenos disminuyen con la

menopausia y el envejecimiento lo que repercute profundamente en el corazón y la vasculatura, y la mayoría de sus beneficios cardiovasculares se pierden. Los estrógenos influyen en la actividad del receptor adrenérgico  $\beta$ -3 ( $\beta$ 3AR) tanto en las células del sistema cardiovascular como en las de los sistemas no cardiovasculares. El  $\beta$ 3AR puede explicar los efectos mediados por estrógenos en el sistema cardiovascular humano. Las diferencias de sexo se identifican sistemáticamente en la determinación de la prevalencia, manifestación y respuesta a las terapias en varios trastornos sistémicos, incluidos los que afectan al sistema cardiovascular (CV), el músculo esquelético y el sistema nervioso. Estas diferencias suelen ser más notables a medida que envejecemos. Por ejemplo, las mujeres premenopáusicas experimentan un menor riesgo de ECV que los hombres de la misma edad. Mientras que a una edad avanzada, con la menopausia y posteriormente, el riesgo de ECV y resultados adversos aumenta exponencialmente en las mujeres, superando al de los hombres. Sin embargo, este efecto parece revertirse en enfermedades como la hipertensión pulmonar, donde las mujeres tienen hasta siete veces más probabilidades que los hombres de desarrollar una forma idiopática de la enfermedad con síntomas que se desarrollan diez años antes que sus homólogos masculinos. Explicar esto es algo complejo. Sin embargo, en las últimas décadas se han identificado varios factores y mecanismos, incluido el papel de las hormonas sexuales, en particular los estrógenos y sus receptores relacionados. Además, también se ha sugerido un papel emergente en estas diferencias sexuales para los receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ AR), que son reguladores esenciales de la fisiología de los mamíferos. De hecho, se ha demostrado que los  $\beta$ AR interactúan con los receptores de estrógeno (RE), lo que proporciona una demostración más de su participación en la determinación de las diferencias sexuales. El subtipo  $\beta$ 3AR, muestra importantes actividades en el tejido adiposo, con nuevos e interesantes papeles en la regulación de la función de los cardiomiocitos y las células vasculares. En la señalización de  $\beta$ 3AR y los RE se presentan efectos específicos dependientes del sexo y la edad de estos sistemas receptores (86)..

Vasileiadis et al. (87), en un estudio de 2023, han presentado una revisión actualizada de la evidencia en la descripción de la HTA en los exámenes por imágenes del corazón como biomarcador de imagen investigando el daño a órganos diana relacionado con la HTA. Los autores postulan que uno de los daños más comunes en los órganos diana hipertensivos es la cardiopatía hipertensiva (CH/HHD), incluida la hipertrofia ventricular izquierda, que progresa gradualmente y conduce a la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo y, finalmente, a la insuficiencia cardíaca terminal. En cuanto a su prevalencia y a la necesidad de un diagnóstico precoz, la evaluación del examen por imágenes cardíacas es de gran importancia. La ecocardiografía se ha utilizado como técnica de imagen estándar para evaluar la HHD durante

años, proporcionando una evaluación precisa de la geometría del ventrículo izquierdo, junto con la función sistólica y diastólica. Sin embargo, hoy en día existe un creciente interés por la resonancia magnética cardiovascular (RMC). A pesar de la importancia del uso de la ecocardiografía en la práctica clínica diaria, numerosos estudios han demostrado la superioridad de la RMC como técnica de imagen con fines clínicos y de investigación, principalmente debido a su fortaleza para proporcionar un área de visión ilimitada, así como a la identificación y cuantificación del tipo y extensión de la fibrosis miocárdica. Es de destacar la importancia de la imagen cardíaca en la población hipertensa, con especial interés en la imagen de RMC.

La epidemia de HTA y el daño a órganos diana relacionado, como la HHD, han indicado la necesidad y el uso de diferentes técnicas de imagen. El establecimiento de la ecocardiografía en las últimas décadas iluminó los cambios morfológicos y fisiopatológicos asociados con la HHD. La evaluación exhaustiva de la HVI y de la función sistólica y diastólica proporciona una mejor evaluación de la población hipertensa y ayuda a los médicos a tomar decisiones para el manejo del seguimiento de estos pacientes.

Además, la RMC es un examen de imagen relativamente nuevo e interesante, ya que no está obstruido por ventanas acústicas y proporciona las medidas más precisas y repetibles de la función y la masa del VI, especialmente en la población obesa. La RMC también ofrece la diferenciación de diferentes tipos de miocardiopatías de una manera más precisa y detallada y, por lo tanto, la identificación específica de la HHD. Lo más importante es que la RMC detecta la fibrosis miocárdica incluso en la enfermedad primaria, y se utiliza como una herramienta útil para predecir eventos CV mortales y no mortales. La RMC puede ser un examen diagnóstico de mayor costo y complejidad, pero ofrece imágenes con detalles significativos que pueden conducir a un mejor y más fácil diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Por lo tanto, la RMC podría implementarse en la práctica clínica diaria en el futuro, especialmente si los científicos pudieran superar los deméritos potencialmente modificables de esta técnica. Sin embargo, las directrices para el uso de la CMR no se han actualizado desde 2004. Además, esta investigación carece de evidencia sobre el uso de la RMC en la población hipertensa y su diferencia en comparación con la ecocardiografía. Las investigaciones futuras deben centrarse en cómo se debe evaluar la HHD en la población hipertensa mediante ecocardiografía o RMC, y con qué técnica y cuándo se debe realizar el seguimiento.

Piani et al. (88), han realizado una revisión sistemática sobre el papel diagnóstico y pronóstico de la molécula CD93 del sistema de complemento y su asociación con FR CV y ECV, desde una perspectiva de proteómica y genómica. El cluster de diferenciación (CD) 93 (receptor de subcomponente C1qR1 o C1qRp de la proteína del complemento 1q) es una glicoproteína

transmembrana que también puede estar presente en forma soluble (sCD93). Estudios recientes han investigado el papel de esta proteína en las enfermedades cardiovasculares (ECV). La revisión sistemática que presentan tiene como objetivo evaluar las asociaciones entre CD93 y factores de riesgo cardiovascular (CV) y enfermedad tanto a nivel proteómico como genómico. Se investigaron las asociaciones entre los niveles de proteína CD93 o polimorfismos genéticos CD93 y el desarrollo o prevalencia de FR CV (HTA, dislipidemia y obesidad) y ECV (insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular isquémico). Los estudios aún no permiten tener una respuesta definitiva a la pregunta de si el CD93 puede tener valor diagnóstico y pronóstico en la ECV.

La ECV es el resultado de la disfunción de las células endoteliales vasculares, que con frecuencia es causada por múltiples factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión y la hiperlipidemia. Estos factores son la expresión tanto del estilo de vida como de las características genéticas. El progreso en genética molecular ha dado lugar a la identificación de nuevos genes de susceptibilidad que no habían sido implicados previamente en la etiología de la ECV, como el Cluster of Differentiation (CD).

Aunque inicialmente se estudió como un receptor C1q, también se ha demostrado que CD93 ejerce funciones independientes de C1q tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Además, aunque CD93 se expresa principalmente en células endoteliales, su expresión también se demostró en neuronas, células citotrofoblásticas, monocitos, neutrófilos, células B, células asesinas naturales y plaquetas. En la literatura reciente se han estudiado las asociaciones entre los niveles de sCD93 y los polimorfismos genéticos de CD93; y la incidencia de FR CV y ECV.

El CD93 participa en las primeras etapas embrionarias, la regulación inmune, incluida la eferocitosis, la adhesión celular, la proliferación y migración endotelial, la angiogénesis y el metabolismo de los lípidos. La mayoría de estas funciones son cruciales para el inicio y desarrollo de los procesos arterioscleróticos. Una alteración del metabolismo de los lípidos que conduce a la hiperlipemia es el factor de riesgo más importante para la arteriosclerosis. De hecho, el primer movimiento de esta enfermedad es el atrapamiento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la túnica íntima arterial. Estas partículas lipídicas son fagocitadas por los macrófagos, y en esta fase, la disfunción de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, incluido el sistema del complemento, puede ser perjudicial y acelerar los procesos arterioscleróticos. Se ha demostrado que la eferocitosis, la capacidad de los macrófagos para limpiar las células apoptóticas, desempeña un papel crucial en la formación, dimensión y estabilidad de la placa. La disfunción endotelial y la alteración de la angiogénesis también

pueden inducir el desarrollo y la progresión de la aterotrombosis. Dado que la arteriosclerosis representa el signo distintivo de la ECV y se ha demostrado que el CD93 regula varios procesos que, si se deterioran, pueden inducir el inicio o la progresión del ateroma, parece evidente por qué el CD93 ha ganado un interés cada vez mayor en la investigación cardiovascular.

Aralica et al. (89), en un estudio publicado en 2023 destacan la importancia de la medicina de laboratorio en la HTA. La medicina de laboratorio es esencial en el diagnóstico inicial de la HTA y también en su seguimiento. Se refieren principalmente a los análisis rutinarios de sangre y orina para el diagnóstico y seguimiento de la HTA primaria y sus afecciones asociadas, como el daño orgánico mediado por hipertensión asintomática, la enfermedad renal crónica y los trastornos hipertensivos del embarazo. Además, los riesgos a largo plazo no mortales y mortales de eventos cardiovasculares (CV) en la HTA se evalúan en función de los datos clínicos y de laboratorio. La medicina de laboratorio también está involucrada en el manejo de la HTA, especialmente en el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los medicamentos antihipertensivos pueden interferir con los resultados de las pruebas de laboratorio. Los diuréticos, especialmente las tiazidas, pueden afectar las concentraciones de sodio en sangre y orina, o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden afectar los biomarcadores sanguíneos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Su disfunción desempeña un papel fundamental en el aldosteronismo primario (AP), el trastorno endocrino más común en la hipertensión secundaria, que representa solo una pequeña proporción de la HTA en términos relativos, pero una proporción sustancial de hipertensos en términos absolutos, afectando a la población más joven y conllevando un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad CV. En el cribado del AP, la relación aldosterona/renina sigue contribuyendo enormemente al aumento de la incidencia de la enfermedad, a pesar de ciertos límites. En conclusión, la medicina de laboratorio está involucrada en la detección, el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico de la hipertensión arterial. Es de gran importancia comprender los factores preanalíticos y analíticos que influyen en el resultado final del laboratorio.

El diagnóstico de laboratorio de la HTA, en la HTA primaria, desempeña un papel importante en la estratificación del riesgo de eventos CV adversos y vasculares periféricos, en la evaluación del daño orgánico mediado por HTA asintomática (DOMH/HMOD) y en la determinación del abordaje terapéutico para cada paciente concreto.

Las pruebas de laboratorio rutinarias para la evaluación básica de la HTA incluyen:

Sangre: Hemograma completo (hemoglobina, hematocrito). Perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL). Electrolitos (potasio, sodio). Pruebas de función hepática (proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, GGT). Metabolitos (glucosa, HbA1c, creatinina, ácido úrico). TFGe.

Orina: Prueba cualitativa con tira reactiva de orina y examen microscópico. Relación albúmina-creatinina

SCORE2 y SCORE2-OP no consideran algunos factores de riesgo adicionales que pueden alterar el riesgo general de ECV a 10 años. Uno de los factores de riesgo de ECV, independiente de la presencia de HTA, es el ácido úrico. Su concentración por encima de 360  $\mu\text{mol/L}$  afecta a la clasificación del riesgo de ECV a 10 años. Recientemente se ha demostrado que otras pruebas de laboratorio que se consideraron significativas son menos útiles para la estratificación del riesgo de los pacientes, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Se necesitan más estudios para aclarar el papel de los marcadores cardíacos como el péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP) y la troponina de alta sensibilidad (hsTn) en la reclasificación de las puntuaciones de riesgo a 10 años.

En conclusión, el diagnóstico de laboratorio no puede revelar la causa de la HTA primaria, pero sí otros factores de riesgo que, junto con la hipertensión, influyen directamente en el abordaje terapéutico. El efecto de la terapia también se hace accesible a través de parámetros de laboratorio medibles.

En cuanto a la HTA y enfermedad renal crónica (ERC), la graduación de la ERC se basa casi exclusivamente en dos parámetros de laboratorio, el FGe (categorías 1 a 5) y la albuminuria (categorías 1 a 3), y se utiliza para predecir la progresión de la propia enfermedad.

Como se ha comentado, Cimmino et al. (85), han investigado diversos FR CV emergentes no convencionales, metabólicos y no metabólicos, tanto los modificables como los no modificables; y cómo se relacionan con las ECV, los cuales deben identificarse y manejarse adecuadamente para la prevención cardiovascular.

Las ECV modifican significativamente la calidad de vida de los pacientes con un tremendo impacto económico. Está bien establecido que los factores de riesgo cardiovascular (FR CV) aumentan la probabilidad de eventos cardíacos fatales y no fatales. Estos FR se clasifican en modificables (tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, diabetes, consumo excesivo de alcohol, dieta rica en grasas, sal y calorías, reducción de la

actividad física) y no modificables (sexo, edad, antecedentes familiares, de enfermedad cardiovascular previa). Por lo tanto, la prevención de las ECV se basa en la identificación y el manejo tempranos de los FR modificables cuyo impacto en el resultado de la ECV se realiza ahora mediante el uso de modelos de evaluación del riesgo CV, como la Puntuación de Riesgo de Framingham, las Ecuaciones de Cohorte Agrupadas o la SCORE2. Sin embargo, en los últimos años, los factores emergentes no tradicionales (metabólicos y no metabólicos) parecen afectar significativamente esta evaluación. Es importante definir estos factores emergentes y describir los posibles mecanismos por los que podrían contribuir al desarrollo de ECV.

A pesar de los enormes avances en la prevención y el tratamiento, las ECV siguen siendo las principales causas de mortalidad y las principales causas de discapacidad en los países industrializados, con un enorme impacto en los sistemas sociales y económicos. Desde que se iniciaron las primeras observaciones del Estudio del Corazón de Framingham en 1948, varios otros estudios epidemiológicos han confirmado el impacto de los llamados factores de riesgo CV convencionales, como la edad, la presión arterial, los niveles de glucosa en sangre, el perfil lipídico y el tabaquismo, como determinantes principales del desarrollo de la enfermedad CV y el resultado clínico. A partir de todos estos datos, las guías actuales de prevención cardiovascular mediante el algoritmo SCORE definen el riesgo de eventos fatales y no fatales en un período de 10 años. El logro de metas para todos los FR modificables es el *primum movens* en la prevención. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos realizados para promover un estilo de vida saludable y mantener los factores de riesgo cardiovascular en el objetivo, en 2019 se estima que 17,9 millones de personas murieron por ECV, lo que representa el 32% de todas las muertes mundiales. De estas muertes, el 85% estuvieron relacionadas con ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, la expectativa optimista de los cardiólogos de reducir la carga de ECV debido a la mejora de las estrategias de prevención y el tratamiento de los factores de riesgo modificables no se ha cumplido en gran medida. Se deben tener en cuenta varios aspectos para explicar las razones de tal fallo. En diciembre de 2022, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) anunció la publicación de "La carga global de las enfermedades cardiovasculares y el riesgo: una brújula para la salud futura". En este documento, se analizaron 18 condiciones CV específicas y 15 factores de riesgo en 21 regiones del mundo para proporcionar una visión general actualizada de la carga global de ECV. Este documento incluye datos de 204 países, analizando los principales factores de riesgo de ECV modificables a nivel mundial, cómo contribuyen a la carga de enfermedad y estrategias recientes de prevención. Según este análisis, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el estilo de vida alimentario y la contaminación del aire fueron las principales causas de ECV en todo el mundo. Se incluyeron un total de 15 riesgos principales de enfermedades CV y se dividieron en tres categorías: ambientales (contaminación

del aire, contaminación del aire en el hogar, bajas y altas temperaturas); metabólica (presión arterial sistólica, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, índice de masa corporal, glucosa plasmática en ayunas, disfunción renal); y conductual (dieta, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física). Este informe también ha evaluado los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), analizando los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura y los años vividos con discapacidad. Como principal resultado de este análisis, la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte CV, con hasta 9,44 millones de muertes en 2021 y 185 millones de AVAD. La HTA sigue siendo el FR modificable asociado principalmente a las muertes CV prematuras, con hasta 10,8 millones de muertes CV y 11,3 millones de muertes en total en 2021. Una evaluación del estilo de vida dietético ha considerado los alimentos poco consumidos, como frutas, fibra, verduras y alimentos consumidos en exceso, como carnes, sodio y bebidas endulzadas con azúcar. Este análisis revela una asociación de 6,58 millones de muertes CV y 8 millones de muertes en general en 2021. Sin embargo, los factores de riesgo convencionales evaluados en este último documento, es posible que solo se expliquen una parte de la carga de la enfermedad cardiovascular. En los últimos años, varios estudios epidemiológicos y experimentales han relacionado el desarrollo de ECV con factores de riesgo nuevos y emergentes, como los niveles de homocisteína y vitamina D, la microbiota intestinal, la apnea del sueño, la duración del sueño, la concentración plasmática de ácido úrico, la contaminación atmosférica y el cambio climático, como ya se afirma en el documento del ACC. Se evalúa cómo estos FR emergentes no convencionales se relacionan con las ECV y cómo deben manejarse para la prevención cardiovascular. Se destaca en especial la contaminación del aire, FR de diversas ENT incluyendo la HTA y las ECV.

En los últimos años se ha desarrollado una evaluación del riesgo cardiovascular. Las expectativas optimistas en el manejo de los factores de riesgo tradicionales, como la HTA, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y el tabaquismo, para reducir la carga de las ECV no se han cumplido en gran medida. Los médicos e investigadores se han dado cuenta claramente de que los factores de riesgo tradicionales pueden explicar solo una parte de la ocurrencia de eventos agudos en la población general.

Otros FR no metabólicos con implicaciones fisiopatológicas afectan al sistema cardiovascular como, entre otros, la contaminación del aire, y la duración del sueño pueden modificar el resultado cardiovascular; por lo tanto, deben ser considerados y cuantificados en la definición del riesgo cardiovascular.

Las conclusiones que se resaltan en este estudio son que la percepción de los FR de las ECV está evolucionando. La evidencia actual indica claramente que, más allá de los FR tradicionales /convencionales, la comunidad médica debería comenzar a considerar diferentes factores no

convencionales y sustitutos que pueden inducir cambios fisiopatológicos relacionados con la ECV y el resultado. Las últimas directrices de las sociedades internacionales siguen sin añadir estos factores emergentes y sustitutos a la puntuación disponible para la evaluación del riesgo cardiovascular y definir mejor los países en riesgo teniendo en cuenta también su estado de contaminación climática y atmosférica. Por lo tanto, los investigadores deben hacer un gran esfuerzo para generar un algoritmo novedoso que, combinando factores de riesgo convencionales y no convencionales, pueda ser más preciso para la puntuación de riesgo cardiovascular.

Ricciardi et al. (90) en 2023 han estudiado los FR y los mecanismos inmunoinflamatorios que conducen a la arteriosclerosis, poniendo el foco en el papel de la disbiosis de la microbiota oral como factor de riesgo cardiovascular. Recientemente, respecto a las enfermedades cardiovasculares (ECV), los investigadores han centrado su atención en las alteraciones de la microbiota intestinal y oral, investigando el posible papel de su disbiosis en la patogénesis y/o progresión de las ECV. En este sentido, se ha demostrado que la disfunción endotelial, una característica importante de la ECV, también puede ser inducida por la infección periodontal crónica, debido a una condición proinflamatoria sistémica, como sugiere el aumento de los niveles plasmáticos de proteínas de fase aguda, IL-6 y fibrinógeno. Además, las disfunciones pueden ser promovidas por la invasión bacteriana directa del endotelio. La revisión de Ricciardi et al., (90) informa de la evidencia actual sobre el posible papel de la disbiosis de la microbiota oral y los componentes inmunoinflamatorios relacionados en la fisiopatología de la arteriosclerosis y las ECV asociadas. Se concluye que la integración del muestreo de microbiota oral en la práctica clínica puede dar lugar a una evaluación más precisa del riesgo CV en los pacientes e incluso modificar su pronóstico.

En las últimas décadas se ha intentado investigar nuevos factores que se correlacionen con la inflamación endotelial y que puedan ser parcialmente responsables del llamado "riesgo cardiovascular residual". En particular, se ha prestado más atención a la microbiota humana, ya que las placas de ateroma trombosadas de pacientes sometidos a tromboendarterectomía han dado positivo para agentes microbianos seleccionados de las poblaciones bacterianas orales o intestinales.

La arteriosclerosis ahora también se reconoce como una afección inflamatoria subaguda de la pared de los vasos caracterizada por la infiltración de macrófagos y células T que interactúan con los endotelios.

La proteína C reactiva (PCR) ha sido identificada como el mejor marcador de inflamación, con escasa especificidad. Se ha desarrollado una prueba diagnóstica de alta sensibilidad (as) o

ultrasensible (us, u) para la PCR (PCRus/hsCRP, High Sensitivity C Reactive Protein) que es capaz de medir los niveles de la proteína ligeramente por encima de los valores de referencia en un contexto inflamatorio crónico de bajo grado. Varios estudios han demostrado que un aumento de la PCRus se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, lo que podría sugerir su uso como predictor de eventos clínicos independientemente de los niveles de colesterol. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar ninguna relación entre la inflamación crónica de bajo grado detectada por PCRus y el aumento de la RCV. No obstante, en algunas guías se incluye la PCRus entre los factores pronósticos, especialmente en pacientes de riesgo intermedio.

Existe una evidencia clínica de la contribución de la disbiosis de la microbiota oral a la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas: y sus mecanismos moleculares. A lo largo de los años, entre las afecciones de la cavidad oral, se ha subrayado especialmente la importancia de la periodontitis (la enfermedad inflamatorio-infecciosa del periodonto con etiología polimicrobiana).

Un aspecto muy importante de la enfermedad periodontal es la asociación entre la periodontitis y la enfermedad aterosclerótica.

La rigidez arterial como marcador sustituto de ECV y arteriosclerosis en pacientes con artritis y enfermedades del tejido conectivo ha sido estudiada por Triantafyllis et al. (91) en una reciente revisión narrativa.

El aumento del riesgo cardiovascular (CV) entre los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, como las artritis y las enfermedades del tejido conectivo, ha sido ampliamente documentado. Desde un punto de vista fisiopatológico, la inflamación sistémica en el contexto de la enfermedad puede conducir a disfunción endotelial, arteriosclerosis acelerada y cambios estructurales en las paredes de los vasos, que, a su vez, se asocian con una morbimortalidad CV exagerada. Sin embargo, los datos sobre los métodos apropiados de cribado CV para pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas son escasos, y los algoritmos tradicionales pueden llevar a una subestimación del verdadero riesgo CV. La razón de esto es que estos cálculos se desarrollaron para la población general y, por lo tanto, no tienen en cuenta el efecto de la carga inflamatoria, así como otros factores de riesgo CV asociados a enfermedades crónicas (ENT). En los últimos años, diferentes grupos de investigación, han examinado el valor de diferentes marcadores sustitutos CV. En particular, la rigidez arterial ha sido examinada minuciosamente en varios estudios, mostrando un alto valor diagnóstico y predictivo para la ocurrencia de eventos CV. Con este fin, la revisión narrativa que presentan los autores muestra una serie de estudios que examinan la rigidez arterial aórtica y periférica como marcadores sustitutos de la

enfermedad CV por todas las causas y la arteriosclerosis en pacientes con artritis reumatoide y psoriásica, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la esclerosis sistémica. Además, se discuten las asociaciones de la rigidez arterial con parámetros clínicos, de laboratorio y específicos de la enfermedad.

Se ha encontrado que las enfermedades inflamatorias sistémicas, como las artritis, las enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis, están asociadas con un mayor riesgo cardiovascular (CV), así como con mayores tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a CV. En particular, para las enfermedades reumáticas prototipo, como la artritis reumatoide (AR/RA), la magnitud de este exceso de riesgo parece ser comparable a la reportada para los pacientes con diabetes mellitus.

La evidencia acumulada también ha demostrado un aumento de la morbilidad y mortalidad CV en otras afecciones reumáticas, como la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren y varias artritis (es decir, gota, artritis psoriásica [AP]) y vasculitis. En este sentido, la inflamación crónica es un modulador bien reconocido de la función endotelial y la rigidez arterial, lo que conduce a una aterosclerosis acelerada y, posteriormente, a tasas más altas de eventos CV

La RA es modificable y puede predecir de forma independiente el riesgo CV en la población general. Se puede medir utilizando varios métodos, como la oscilometría (velocidad de la onda de pulso [PWV]; estándar de oro), ecocardiografía (es decir, el índice de rigidez aórtica [AoSI], la distensibilidad aórtica, el análisis de la onda de pulso (es decir, el índice de aumento 75 [Aix@75]) y el módulo elástico presión-deformación (PSEM). Medición de la rigidez aórtica a través de la velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral (cfPWV). L: distancia entre las arterias carótida y femoral,  $\Delta t$ : tiempo necesario para que la onda de pulso viaje entre los dos puntos de medición.

En la población general, el riesgo cardiovascular se puede calcular a través de las puntuaciones de evaluación tradicionales incluyendo el SCORE. Sin embargo, estas puntuaciones tienden a subestimar el riesgo CV en el caso de las enfermedades reumáticas sistémicas, ya que no se tienen en cuenta los aspectos asociados a la enfermedad, como la carga inflamatoria acumulada, los efectos de los glucocorticoides (y otros medicamentos) y la reducción de la condición física de los pacientes. No obstante, las calculadoras de riesgo adicionales que se recomiendan para su uso en pacientes con AR (como el multiplicador de 1,5 SCORE) no predijeron el riesgo CV con mayor precisión que las calculadoras de riesgo de enfermedad CV (ECV) desarrolladas para la población general.

Del mismo modo, existe la necesidad de biomarcadores adicionales que puedan ayudarnos a lograr una evaluación más precisa del verdadero riesgo CV.

La arteriosclerosis y la relación bilateral entre cáncer y enfermedades cardiovasculares (ECV) ha sido revisada por Gallucci et al. (92) en 2024.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer son las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La evidencia epidemiológica reciente señala que las enfermedades cardiovasculares (ECV/CVD) y el cáncer tienen factores de riesgo (FR) compartidos y que el 40% de los casos de cáncer son promovidos por factores ambientales, los más importantes de los cuales son los FR cardiovascular manejables (FRCV) bien conocidos, como el tabaquismo, el consumo de alcohol y un estilo de vida poco saludable relacionado con la obesidad. Una puntuación de alto riesgo para ECV arterioesclerótica (ECVA/ASCVD) predice el desarrollo futuro de neoplasias, así como la presencia de calcificaciones coronarias en las tomografías computarizadas (TC). La evidencia de que el cáncer y la ASCVD compartan idénticos FR sugiere la existencia de mecanismos patogénicos comunes en los que la inflamación crónica desempeña un papel importante. Entre los pacientes que reciben terapia con estatinas, la inflamación evaluada por la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-us/-u/-as), un marcador de un sistema inmune innato activado, es un predictor más fuerte para el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y muerte que el colesterol LDL. Estas observaciones en un gran número de pacientes respaldan los resultados de ensayos clínicos con agentes antiinflamatorios como los anticuerpos monoclonales contra interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 y la colchicina en pacientes con ASCVD. Los datos indican reducción de la incidencia de cáncer en pacientes con gota tratados con colchicina, lo que indica la importancia de la inflamación y la inmunidad innata en el desarrollo de tumores.

Se ha producido un cambio de paradigma en la aterogénesis: La visión histórica de un único agente causal que induce la arteriosclerosis (ya sean lipoproteínas o inflamación) se ha elevado a la consideración de un complejo proceso metabólico-inmune en el que un interruptor metabólico de las células endoteliales (CE/EC) inicia el proceso inflamatorio que involucra a muchas células inmunes y vasculares. Además, la complejidad de los desafíos para las CE también se ha expandido en las últimas décadas, y las sustancias nocivas o las tensiones hemodinámicas anormales se ensamblan en el concepto de exposoma. Es intrigante la actividad camaleónica de las células vasculares (CE, pericitos, células musculares lisas y células inmunitarias (células dendríticas, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, neutrófilos polimorfonucleares (PMN)) que adaptan sus fenotipos al escenario multifacético de la arteriosclerosis.

Cada vez se reconoce más que la causalidad de las ECV incluye intrincadas interacciones entre factores poligénicos e influencias ambientales. No obstante, a diferencia de los FR clásicos de las ECV, actualmente faltan herramientas prácticas y universalmente reconocidas para incorporar los impactos ambientales (como la contaminación abiótica de la atmósfera), socioeconómicos (incluida la privación social, el acceso limitado a una dieta saludable, las oportunidades de actividad física regular y la atención médica subóptima) y psicológicos (como el estrés, los trastornos del sueño, la ansiedad y la depresión) en el manejo individual de los pacientes. A medida que avanza la biomedicina de precisión y la ciencia genómica amplía nuestra comprensión de los sistemas biológicos y las redes moleculares subyacentes a las ECV, es probable que desarrollemos herramientas para abordar estas complejidades. Los nuevos métodos, como el fenotipado inmunitario y la caracterización "multiómica" del epigenoma, el transcriptoma, el metaboloma y el microbioma, son prometedores para acelerar el descubrimiento de biomarcadores e identificar a las personas con mayor riesgo. En la actualidad, sólo podemos considerar su presencia como "modificadores" del riesgo determinado por los parámetros clásicos y modular en consecuencia, si es posible, el plan de tratamiento para cada paciente. Lo que observamos clínicamente, de hecho, es que con el tiempo, el panorama de la arteriosclerosis ha cambiado.

Hoy en día, los FRCV tradicionales pueden fallar en la predicción de la ECV en el paciente individual.

Los factores de riesgo compartidos. La obesidad, la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, la dislipidemia, la inactividad física y el sedentarismo, las dietas poco saludables, el abuso de alcohol, la alteración de la respuesta inmunitaria, el remodelado metabólico y la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (HCPI/CHIP) son factores de riesgo tanto para la ECV como para el cáncer y representan los diferentes epifenómenos de las características comunes que subrayan las dos enfermedades no transmisibles (ENT) más frecuentes.

Diversos estudios pueden predecir futuros eventos clínicos en las ECV relacionados con la aterosclerosis. Ejemplos: variantes genéticas, biomarcadores e imagen.

1 Variantes genéticas. Para superar las limitaciones de los estudios observacionales y de cohortes, se está utilizando la genética para definir mejor las relaciones de causa y efecto entre los FRCV y los eventos CV. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) a gran escala han identificado numerosas variantes genéticas asociadas con varios perfiles cardiometabólicos y FR. De estos descubrimientos surgieron los estudios de aleatorización mendeliana que se derivan de la base de datos GWAS existente a gran escala y utilizan las diferencias genéticas

presentes en la población de estudio como un "experimento natural" para mejorar las inferencias sobre la relación causa-efecto entre los FR CV hipotéticos y los eventos CV derivados de estudios observacionales previos.

2 Los biomarcadores de arteriosclerosis y su aplicación a la estimación de riesgo de ECV. Las características de biomarcador ideal de arteriosclerosis incluirían el ser: Seguro y fácil de medir; Fidedigno; Sensible y específico; Capaz de discriminar a los pacientes sanos de los enfermos; Capaz de predecir futuros eventos cardiovasculares; Debe expresarse al principio de la progresión de la enfermedad; Se puede aplicar al diagnóstico, la estadificación y el pronóstico; Costo-eficiente para el seguimiento; Modificable con tratamiento.

3 Técnicas de imagen para el estudio de la arteriosclerosis en localizaciones vasculares más accesibles como las arterias carótidas y de las extremidades inferiores, utilizando métodos no invasivos, principalmente ecografía. También el estudio de la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias (CAC) y otras localizaciones.

Se destaca la necesidad de desarrollar nuevos métodos de diagnóstico capaces de identificar las etapas de la historia natural de la arteriosclerosis subclínica. También, revisar los datos traslacionales y clínicos sobre la ECVA/ASCVD y el cáncer y el impacto de estos datos en las ECV y la cardiooncología de precisión, con un enfoque en la identificación de los FR CV y las estrategias preventivas.

#### **6.4.4. Enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. Interconexiones.**

En este apartado se presentan perspectivas novedosas en la enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV) específica y se describe el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

Xu et al. (93), presentan un trabajo sobre perspectivas novedosas en la enfermedad renal crónica (ERC) y Enfermedad cardiovascular (ECV), publicado en 2024, describiendo el Síndrome Cardio-Renal (SCR) como relación de ECV específica con Enfermedad Renal Crónica (ERC).

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a > del 10% de la población adulta mundial y aumenta significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), que sigue siendo la principal causa de muerte en esta población. El desarrollo y la progresión de la ECV, en comparación con la población general, es prematuro y acelerado, y se manifiesta como enfermedad de las arterias

coronarias, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte cardíaca súbita. La ERC y la enfermedad cardiovascular se combinan para causar síndrome cardiorenal (SCR) multimórbido debido a las contribuciones de factores de riesgo compartidos, como la hipertensión sistólica, la diabetes mellitus, la obesidad y la dislipemia. La activación neurohormonal adicional, la inmunidad innata y la inflamación contribuyen al deterioro cardíaco y renal progresivo, lo que refleja la fuerte interacción bidireccional entre estos sistemas de órganos. Una fisiopatología molecular compartida, que incluye inflamación, estrés oxidativo, senescencia y fluctuaciones hemodinámicas, caracteriza a todos los tipos de SRC. Esta revisión destaca la evolución del paradigma y los avances recientes en nuestra comprensión de la biología molecular del SCR, esbozando el potencial de las terapias específicas de la enfermedad y la detección de enfermedades con biomarcadores.

Ha sido descrito por Vondenhoff et al. (94), un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), en un artículo de revisión publicado en 2024.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es muy prevalente en pacientes que padecen enfermedad renal crónica (ERC). El riesgo de que los pacientes con ERC desarrollen ECV se manifiesta ya en las primeras etapas del desarrollo de la ERC. El impacto de la disminución de la función renal en el aumento del riesgo cardiovascular y los mecanismos subyacentes son complejos y multifactoriales. Esta revisión discute el impacto de (a) los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como el tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes y la hipertensión, así como (b) los mecanismos fisiopatológicos y moleculares específicos de la ERC asociados con un mayor riesgo cardiovascular. Estos últimos incluyen toxinas urémicas, modificaciones postraduccionales y lípidos urémicos, activación e inflamación de las células inmunitarias innatas, estrés oxidativo, disfunción de las células endoteliales, aumento de la coagulación y alteración de las respuestas plaquetarias, calcificación vascular, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y activación simpática, así como anemia. Desentrañar la compleja interacción de los diferentes factores de riesgo, especialmente en el contexto de las subcohortes de pacientes, ayudará a encontrar nuevos enfoques terapéuticos para reducir el aumento del riesgo cardiovascular en esta cohorte de pacientes vulnerables.

Factores de riesgo (FR) tradicionales y prevención de ECV en la ERC:

Los factores de riesgo cardiovascular (FR CV) tradicionales contribuyen a la ECV en la ERC y, por lo tanto, también son un foco de las guías de prevención y tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC.

La enfermedad renal crónica (ERC) es muy prevalente en la sociedad moderna y está fuertemente asociada a un mayor riesgo cardiovascular.

Aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica:

La mortalidad cardiovascular aumenta con la disminución de la función renal (esta última expresada como la tasa de filtración glomerular estimada, TFGe), también después de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, lo que indica la ERC como un factor de riesgo independiente de ECV. En general, la ECV es la principal causa de muerte en pacientes con ERC.

Hipertensión arterial (HTA). La HTA puede ser el resultado y la causa del desarrollo y la progresión de la ERC, creando así un círculo vicioso. En el Ensayo de Intervención de la Presión Arterial Sistólica (SPRINT), se investigó el impacto de diferentes objetivos de presión arterial, más agresivos (120 mm Hg sistólica) versus más moderados (140 mm Hg sistólicos), en los eventos cardiovasculares en adultos no diabéticos. En el estudio, el 28% de los pacientes tenían una TFGe de 20-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Al intensificar el control de la presión arterial, hubo una disminución notable en la mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares en este subgrupo. En general, muestra que el valor objetivo de la presión arterial en pacientes con ERC siempre debe determinarse individualmente de acuerdo con los criterios conocidos y, si es necesario, ajustarse continuamente en el curso de la enfermedad.

Mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en la ERC. Más allá de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, se han identificado mecanismos fisiopatológicos y moleculares específicos de la ERC que pueden contribuir a un mayor riesgo de ECV en la ERC.

### **6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio.**

Debemos reconocer las limitaciones del presente estudio. Se trata de un registro obtenido con datos de la práctica clínica real; sin monitorización externa que controle la validez en la entrada de datos en la historia clínica electrónica. Para minimizar el posible error, los médicos que colaboraron en el estudio realizaron cursos en habilidades cardiovasculares y en el uso de la historia clínica electrónica (95).

Para evitar un eventual sesgo de registro, los criterios de valoración primarios dependientes del evento cardiovascular o la muerte por cualquier causa se obtuvieron del conjunto mínimo de datos básicos del alta hospitalaria, la historia clínica electrónica y el registro nacional de mortalidad. Aunque los datos de laboratorio no están centralizados, los laboratorios del estudio

pertenecen al sistema sanitario público de la Comunidad Valenciana y han superado sus correspondientes auditorías.

La principal fortaleza del estudio radica en su alta potencia, por el elevado tamaño muestral, y se ha llevado a cabo en la práctica clínica habitual, asegurando validez externa; de esta manera, se minimiza el error aleatorizado al inferir los resultados en la población que suele acudir a los centros de salud. Además, la fuente de información se extrae de un único registro electrónico que integra toda la información sanitaria de los pacientes.

Cabe señalar que, además de la valoración prevista a 10 años de eventos CV y mortalidad tanto general como por causa de ECV, en diversos estudios de cohorte poblacional se vienen realizando evaluaciones de resultados a los 5 años, como en nuestra investigación con base en el estudio ESCARVAL.

#### **6.6. Implicaciones prácticas.**

La práctica clínica diaria y la demanda asistencial en Atención Primaria se han visto colapsados tras la pandemia de COVID19, por un lado, nos enfrentamos a la inexistencia de especialistas suficientes en Atención Primaria que aseguren al relevo generacional y por otro lado uno de los grandes retos al que nos vamos a enfrentar los profesionales sanitarios desde ya, es la sociedad de la inmediatez en el sector de la salud. Podemos poner para ello un ejemplo: ¿Cómo vamos a conseguir y estimular desde nuestras consultas que un paciente obeso e hipertenso, baje 15 kg con dieta y actividad física cuando tiene al alcance una medicación, los llamados Agonistas del GLP-1 que lo permite realizar sin esfuerzo? Por todo ello necesitamos ser lo más eficientes en nuestras consultas en la gestión de la enfermedad cardiovascular y de los factores de riesgo. Necesitamos predicciones a corto plazo más exigentes que nos permitan mejorar la actividad, intensificar intervenciones, evitar la inercia terapéutica y mejorar la adherencia y el cumplimiento de los tratamientos. La estimación del riesgo cardiovascular podría mejorarse añadiendo variables relevantes a las tablas de riesgo SCORE. Desde la aparición de registros de historia médica electrónica y con la actual gestión del dato con herramientas de big data, la estimación del riesgo cardiovascular podría y debería poder optimizarse mediante la inclusión de la máxima cantidad de información a nuestra disposición.

Por lo tanto, se necesitan más estudios sobre la evaluación del riesgo cardiovascular y su validación, junto con una buena codificación de los diagnósticos de los registros médicos electrónicos.

Por último, otro posible enfoque en cuanto a las implicaciones prácticas de los resultados podría generar un debate en la comunidad de profesionales sanitarios sobre si es aconsejable seguir añadiendo variables o repensar el enfoque medicalizado a la prevención cardiovascular. Por un lado, empezamos a disponer de herramientas cada vez más potentes para el análisis de datos y se podría valorar si añadiendo determinadas variables la estimación del riesgo cardiovascular mejoraría o no. Es cierto que lo que se busca son escalas que sean fáciles, rápidas y en las que el profesional tenga de manera lo más accesible la información que necesita para calcularlo. Pero por otro lado hay que repensar el modelo de prevención cardiovascular medicalizado y analizar si se está trabajando correctamente el abordaje de la cronicidad y la adherencia terapéutica como medidas para optimizar el control (21). Hay otra serie de actuaciones que se deberían realizar para mejorar el control del riesgo cardiovascular de los pacientes y que suelen quedar en segundo plano: actividades preventivas, individualizar el tiempo de atención, favorecer el empoderamiento del paciente, formar en educación sanitaria, comprobar adherencia terapéutica del paciente e inercia clínica del profesional, uso de la telemedicina como refuerzo en el seguimiento y monitorización, trabajar en equipo de manera multidisciplinar, implicar a la comunidad y tener por último en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos y sociales del propio paciente.

## **6.7. Líneas futuras.**

Para la prevención primaria de ECV en pacientes con HTA en los centros de salud por el equipo multidisciplinar de AP, la capacidad predictiva de tablas de riesgo SCORE para ECV y mortalidad por todas las causas es limitada. Se esperan nuevos modelos predictivos o desarrollos del SCORE como los mencionados SCORE2 y SCORE2-OP con mejores cualidades discriminativas y capacidades predictivas, además de mejorar su validez externa y evitación de sesgos de registro. Igualmente, es procedente el realizar una interconexión de todas las bases de datos sociosanitarios que incluyan todos los FR biopsicosociales integrados tanto a nivel poblacional como individualizado.

También se precisa una adecuada prevención de la HTA en todos los niveles de prevención incluyendo de modo especial la prevención primordial de la HTA en su condición de FR de ECV además de como enfermedad tributaria de prevención primaria.

Se precisan políticas públicas orientadas a las ENT como prioridad de interés general, en especial para las personas y la comunidad, con suficiente financiación pública y adecuada prestación del sistema de salud público, siguiendo las indicaciones de la OMS y los objetivos ODS citados, de fomento y prestación de actividades de promoción de la salud y preventivas en sus diversos niveles de prevención con atención específica a la prevención primordial de las ECV (y demás ENT) en el sistema público de salud, a través de programas de salud de los equipos de AP en los centros de salud. Con especial consideración a las fases del ciclo vital y grupos de edad y con adecuada perspectiva de sexo/género.

En conclusión, se precisa como prioridad de Salud Pública de interés general potenciar la realización de estos estudios (ESCARVAL) en los equipos de AP en un proceso constante de mejora integral e integrada, incluyendo entre otros factores las fuentes de datos, la optimización de la toma de decisiones clínicas, las actividades preventivas en todos sus niveles y el perfeccionamiento continuo de la capacidad predictiva.

## 7. CONCLUSIONES

1. Las tablas de riesgo SCORE tienen una capacidad predictiva limitada para ECV y mortalidad por todas las causas en pacientes del ámbito de atención primaria con hipertensión arterial.
2. El valor de riesgo recomendado para iniciar tratamiento farmacológico (5%) presentó una especificidad del 92% para la muerte y del 91% para los eventos cardiovasculares, y una sensibilidad del 20% para la muerte y del 22% para los eventos cardiovasculares.
3. La escala clasificó al 80,4% de los pacientes que sufrieron un evento cardiovascular, y al 78,3% de los que murieron, como de bajo riesgo.
4. Las variables que redujeron el poder predictivo de la escala SCORE fueron la edad, el índice de masa corporal, la retinopatía y el tratamiento anticoagulante, mientras que ser mujer se asoció con mejor predicción de eventos de la escala.
5. Se necesitan diferentes herramientas para guiar un enfoque integral y holístico para la prevención primaria de ECV en pacientes hipertensos.



## 8. REFERENCIAS

1. INEbase. INE Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>
2. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
4. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2022;39(4):174-94.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
6. Bertomeu-González V, Soriano Maldonado C, Bleda-Cano J, Carrascosa-Gonzalvo S, Navarro-Perez J, López-Pineda A, et al. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2019;290:80-6.
7. OMS. Enfermedades no transmisibles y sus factores de riesgo [Internet]. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/preventing-noncommunicable-diseases>
8. United Nations. SDG Actions Platform [Internet]. Department of Economic and Social Affairs [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://sdgs.un.org/partnerships>
9. OMS. Ambient (outdoor) air pollution [Internet]. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
10. Roös P. Regenerative-Adaptive Design for Sustainable Development: A Pattern Language Approach. 1st. ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2021.

11. Leal Filho, W., Azul, AM, Brandli, L., Lange Salvia, A., Wall, T. (Eds). Encyclopedia of the UN Sustainable Development Goals. [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019-2024 [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.springer.com/series/15893>
  
12. Boyle A. Climate Change, Sustainable Development, and Human Rights. En: Kaltenborn M, Krajewski M, Kuhn H, (eds). Sustainable Development Goals and Human Rights. Interdisciplinary Studies in Human Rights. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 171-89.
  
13. Kurz R. UN SDGs: Disruptive for Companies and for Universities? [Internet]. En: Idowu, S., Schmidpeter, R., Zu, L. (eds). The future of the UN Sustainable Development Goals CSR, Sustainability, Ethics & Governance. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2020 [citado 16 de julio de 2024] p. 279-90. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21154-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21154-7_14)
  
14. Gamez MJ. Objetivos y metas de desarrollo sostenible [Internet]. Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo sostenible. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
  
15. United Nations. THE 17 GOALS | Sustainable Development [Internet]. [citado 16 de julio de 2024]. Disponible en: <https://sdgs.un.org/es/goals>
  
16. Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana [Internet]. Generalitat Valenciana [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: <https://pegv.gva.es/va/>
  
17. Social Determinants of Health. Healthy People 2030 [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. Office of Disease Prevention and Health Promotion [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: <https://health.gov/healthypeople/priority-areas/social-determinants-health>
  
18. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, et al. Social determinants of cardiovascular disease. *Circ Res.* 2022;130(5):782-99..
  
19. Chaturvedi A, Zhu A, Gadela NV, Prabhakaran D, Jafar TH. Social determinants of health and disparities in hypertension and cardiovascular diseases. *Hypertension.* 2024;81(3):387-99.
  
20. Healthy Aging [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. Office of Disease Prevention and Health Promotion [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: <https://health.gov/our-work/national-health-initiatives/healthy-aging>

21. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Gil Guillén VF, Cebrián Cuenca AM, Martín Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2022. *Aten Primaria*. 2022;54:102444
22. Moreno Caballero B, Castell Alcalá MV, Gutiérrez Misis A. Prevención cardiovascular en Atención Primaria en situación de crisis: estudio comparativo multicéntrico antes, durante y después de la pandemia por SARS-COVID-19. *Aten Primaria*. 2024;56(1):102778.
23. Isath A, Koziol KJ, Martinez MW, Garber CE, Martinez MN, Emery MS, et al. Exercise and cardiovascular health: A state-of-the-art review. *Progr Cardiovas Dis*. 2023;79:44-52.
24. Arena R, Hall G, Laddu DR, Phillips SA, Lavie CJ. A tale of two pandemics revisited: Physical inactivity, sedentary behavior and poor COVID-19 outcomes reside in the same Syndemic City. *Progr Cardiovas Dis*. 2022;71:69-71.
25. Sallis R, Young DR, Tartof SY, Sallis JF, Sall J, Li Q, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med*. 2021;55(19):1099-105.
26. Warburton DER, Bredin SSD. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol*. 2016;32(4):495-504.
27. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, et al. Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Med Sci Sports Exer*. 2019;51(3):499-508.
28. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical Activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2453-60.
29. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e002495.
30. Arena R, McNeil A, Street S, Bond S, Laddu DR, Lavie CJ, et al. Let us talk about moving: reframing the exercise and physical activity discussion. *Curr Prob Cardiol*. 2018;43(4):154-79.
31. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of physical activity and trajectories of physical activity with cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovas Ther*. 2023;21(2):87-96.

32. Jekauc D, Gürdere C, Englert C, Strobach T, Bottesi G, Bray S, et al. The contribution and interplay of implicit and explicit processes on physical activity behavior: empirical testing of the physical activity adoption and maintenance (PAAM) model. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1239.
33. McEachan R, Taylor N, Harrison R, Lawton R, Gardner P, Conner M. Meta-Analysis of the Reasoned Action Approach (RAA) to understanding Health Behaviors. *Ann Behav Med*. 2016;50(4):592-612.
34. Makram OM, Nwana N, Nicolas JC, Gullapelli R, Pan A, Bose B, et al. Favorable neighborhood walkability is associated with lower burden of cardiovascular risk factors among patients Within an Integrated Health System: The Houston Methodist Learning Health System Outpatient Registry. *Curr Prob Cardiol*. 2023;48(6):101642.
35. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al. Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Diabetes Among Adults Aged 20 to 79 Years, United States, 1980-2012. *JAMA*. 2014;312(12):1218-26.
36. Auchincloss AH, Mujahid MS, Shen M, Michos ED, Whitt-Glover MC, Diez Roux AV. Neighborhood health-promoting resources and obesity risk (the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Obesity*. 2013;21(3):621-8.
37. Koohsari MJ, Nakaya T, Hanibuchi T, Shibata A, Ishii K, Sugiyama T, et al. Local-area walkability and socioeconomic disparities of cardiovascular disease mortality in Japan. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e016152.
38. Creatore MI, Glazier RH, Moineddin R, Fazli GS, Johns A, Gozdyra P, et al. Association of neighborhood walkability with change in overweight, obesity, and diabetes. *JAMA*. 2016;315(20):2211-20.
39. Lopez-Jaramillo P, Lopez-Lopez JP, Tole MC, Cohen DD. Increasing muscular strength to improve cardiometabolic risk factors. *Clín Invest Arterioscler*. 2023;35(3):144-54.
40. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808.

41. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-37.
42. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Prac*. 2014;105(2):141-50.
43. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(1):37-45.
44. Mainous AG, Tanner RJ, Anton SD, Jo A. Grip Strength as a Marker of Hypertension and Diabetes in Healthy Weight Adults. *Am J Prev Med*. 2015;49(6):850-8.
45. Grøntved A, Ried-Larsen M, Møller NC, Kristensen PL, Froberg K, Brage S, et al. Muscle strength in youth and cardiovascular risk in young adulthood (the European Youth Heart Study). *Br J Sports Med*. 2015;49(2):90-4.
46. Tarp J, Støle AP, Blond K, Grøntved A. Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62(7):1129-42.
47. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):325-30.
48. Camacho PA, Otero J, Pérez M, Arcos E, García H, Narvaez C, et al. The spectrum of the dyslipidemia in Colombia: The PURE study. *Int J Cardiol*. 2019;284:111-7.
49. Gaibor-Santos I, Garay J, Esmeral-Ordoñez DA, Rueda-García D, Cohen DD, Camacho PA, et al. Evaluación del perfil cardiometabólico en profesionales de salud de Latinoamérica. *Clín Investig Arterioscler*. 2021;33(4):175-83.
50. Gosmanova EO, Cushman WC. 17 - The Natural History of Untreated Hypertension. En: Bakris GL, Sorrentino MJ, Laffin LJ, editores. *Hypertension (Fourth Edition)* [Internet]. New Delhi: Elsevier; 2024 [citado 21 de julio de 2024]. p. 209-19. (A Companion to Braunwald's Heart Disease). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323883696000177>

51. Shaver N, Beck A, Bennett A, Wilson BJ, Garritty C, Subnath M, et al. Screening for hypertension in adults: protocol for evidence reviews to inform a Canadian Task Force on Preventive Health Care guideline update. *Syst Rev.* 2024;13(1):17.
52. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874.
53. 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(11):987-1003.
54. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54.
55. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-67.
56. Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, et al. Correction: Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS One.* 2018;13(9):e0205047.
57. Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186196.
58. Sanz-Garcia FJ, Quesada JA, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Prieto-Castello MJ, et al. Validez en la predicción de riesgo de la escala SCORE en una población mediterránea con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc).* 2024;162(3):112-7.
59. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos

personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/ 46/ CE (Reglamento general de protección de datos).

60. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE-A-2018-16673.
61. Aspelund T, Thorgeirsson G, Sigurdsson G, Gudnason V. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease and coronary heart disease in Iceland with results comparable with those of the Systematic Coronary Risk Evaluation project. *Eur J Cardiovasc Preven Rehabil.* 2007;14(6):761-8.
62. Jørstad HT, Colkesen EB, Minneboo M, Peters RJ, Boekholdt SM, Tijssen JG, et al. The Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) in a large UK population: 10-year follow-up in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(1):119-26.
63. Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, Cheong KC, Hiong TG, van der Graaf Y, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):211-8.
64. Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, et al. Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESKO Cohorts. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(4):274-82.
65. Lindroth M, Lundqvist R, Lilja M, Eliasson M. Cardiovascular risk factors differ between rural and urban Sweden: the 2009 Northern Sweden MONICA cohort. *BMC Public Health.* 2014;14(1):825.
66. De La Cruz-Sánchez E, Aguirre-Gómez L. Health related lifestyle and preventive medical care of rural Spanish women compared to their urban counterparts. *J Immigr Minor Health.* 2014;16(4):712-8.
67. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc).* 2005;125(13):481-6.
68. Csenteri O, Jancsó Z, Szöllösi GJ, Andréka P, Vajer P. Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. *Open Heart.* 2022;9(2):e002087.

69. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(1):8-16.
70. van Trier TJ, Snaterse M, Boekholdt SM, Scholte op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, et al. Validation of Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-Older Persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(2):182-9.
71. Kist JM, Vos RC, Mairuhu ATA, Struijs JN, Peet PG van, Vos HMM, et al. SCORE2 cardiovascular risk prediction models in an ethnic and socioeconomic diverse population in the Netherlands: an external validation study. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2023 [citado 21 de julio de 2024];57: 101862. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00039-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00039-1/fulltext)
72. Mortensen MB, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin Eligibility for Primary Prevention of Cardiovascular Disease According to 2021 European prevention guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol.* 2022;7(8):836-43.
73. Vishwanath S, Hopper I, Chowdhury E, Wolfe R, Freak-Poli R, Reid CM, et al. Cardiovascular disease risk scores and incident dementia and cognitive decline in older men and women. *Gerontology.* 2023;70(2):143-54.
74. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey KJ. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e022846.
75. Sedaghat S, Lutsey PL, Ji Y, Empana JP, Sorond F, Hughes TM, et al. Association of change in cardiovascular risk factors with incident dementia. *Alzheimers Demen.* 2023;19(5):1821-31.
76. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Redon J, Pita-Fernandez S, Navarro-Pérez J, Pallares V, et al. Rationale and methods of the cardiometabolic valencian study (escarval-risk) for validation of risk scales in mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health.* 2010;10(1):717.
77. Pallares-Carratala V, Carratala-Munuera C, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, et al. Characterizing diagnostic inertia in arterial hypertension with a gender perspective in primary care. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [citado 21 de

julio de 2024];9: 874764. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.874764/full>

78. Carratala-Munuera C, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Alfonso-Sanchez JL, Pallarés-Carratalá V, et al. Gender inequalities in diagnostic inertia around the three most prevalent cardiovascular risk studies: Protocol for a population-based cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4054.
79. Lindholt JS, Søgaaard R, Rasmussen LM, Mejlidal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Eng J Med*. 2022;387(15):1385-94.
80. Lindholt JS, Søgaaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10109):2256-65.
81. Jafar TH, Tan NC, Shirore RM, Allen JC, Finkelstein EA, Hwang SW, et al. Integration of a multicomponent intervention for hypertension into primary healthcare services in Singapore—A cluster randomized controlled trial. *PLOS Med*. 2022;19(6):e1004026.
82. Kember RL, Verma SS, Verma A, Xiao B, Lucas A, Kripke CM, et al. Polygenic risk scores for cardiometabolic traits demonstrate importance of ancestry for predictive precision medicine. *Pac Symp Biocomput*. 2024;29:611-26.
83. Mok Y, Dardari Z, Sang Y, Hu X, Bancks MP, Mathews L, et al. Universal Risk Prediction for Individuals With and Without Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(5):562-73.
84. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36(3):133-94.
85. Cimmino G, Natale F, Alfieri R, Cante L, Covino S, Franzese R, et al. Non-Conventional Risk Factors: “Fact” or “Fake” in Cardiovascular Disease Prevention? *Biomedicines*. 2023;11(9):2353.

86. Corbi G, Comegna M, Vinciguerra C, Capasso A, Onorato L, Salucci AM, et al. Age and sex mediated effects of estrogen and B3-adrenergic receptor on cardiovascular pathophysiology. *Exp Gerontol*. 2024;190:112420.
87. Vasileiadis K, Antza C, Kotsis V. The depiction of hypertension in heart imaging examinations: An up-to-date review of the evidence. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:789-96.
88. Piani F, Tossetta G, Cara-Fuentes G, Agnoletti D, Marzioni D, Borghi C. Diagnostic and prognostic role of CD93 in cardiovascular disease: A systematic review. *Biomolecules*. 2023;13(6):910.
89. Aralica M, Šupak-Smolčić V, Honović L, Franin L, Šonjić P, Šimac M, et al. Laboratory medicine in arterial hypertension. *Biochem Med (Zagreb)*. 2023;33(1):010501.
90. Ricciardi RM, Cipollone A, D'Ardes D, Di Giacomo D, Pignatelli P, Cipollone F, et al. Risk factors and immunoinflammatory mechanisms leading to atherosclerosis: focus on the role of oral microbiota dysbiosis. *Microorganisms*. 2023;11(6):1479.
91. Triantafyllias K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertias G, Schwarting A. Arterial stiffness as a surrogate marker of cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with arthritides and connective tissue diseases: A literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1870.
92. Gallucci G, Turazza FM, Inno A, Canale ML, Silvestris N, Farì R, et al. Atherosclerosis and the bidirectional relationship between Cancer and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside—Part 1. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4232.
93. Xu C, Tsihlis G, Chau K, Trinh K, Rogers NM, Julovi SM. Novel perspectives in chronic kidney disease-specific cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2658.
94. Vondenhoff S, Schunk SJ, Noels H. Increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Herz*. 2024;49(2):95-104.
95. Gil-Guillén V, Hermida E, Pita-Fernandez S, Palazon-Bru A, Orozco-Beltran D, Carratala-Munuera C, et al. A cardiovascular educational intervention for primary care professionals in Spain: Positive impact in a quasi-experimental study. *Br J Gen Pract*. 2015;65(630):e32-40.

**ANEXO: ARTÍCULO “VALIDEZ EN LA PREDICCIÓN DE RIESGO DE LA ESCALA SCORE EN UNA POBLACIÓN MEDITERRÁNEA CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL”**

Sanz-Garcia FJ, Quesada JA, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Prieto-Castello MJ, Marhuenda-Amorós D, Micó Pérez RM, Navarro Cremades F, Cordero A, Bertomeu-Gonzalez V, Arrarte V. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with arterial hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2024 Feb 9;162(3):112-117. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.09.009. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37925274.

