



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Anny Altagracia
Romero Secin

Tesis doctoral

Impacto pronóstico de las
lesiones subclínicas en órgano
diana en los pacientes del
estudio IBERICAN

Santiago de Compostela, 2024



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESE DE DOUTORAMENTO

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS
LESIONES SUBCLÍNICAS EN
ÓRGANO DIANA EN LOS PACIENTES
DEL ESTUDIO IBERICAN**

Anny Altagracia Romero Secin

Directores:

Sergio Cinza Sanjurjo
Víctor Manuel Arce Vázquez

Tutor:

Víctor Manuel Arce Vázquez

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ENDOCRINOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2024





CONFLICTO DE INTERÉS

Yo, Anny Altagracia Romero Secin, declaro no tener ningún tipo de conflicto de interés, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en este trabajo.

Así mismo, y con la presente, declaro la autoría de la mayoría de las figuras y tablas. En el anexo 8.4, se adjuntan solicitudes y autorizaciones de las figuras y tablas elaboradas por otro autor.

En Santiago de Compostela, 01 de marzo de 2024.

*A mi familia, Olegario, César y Gabriela,
gracias por vuestro apoyo, comprensión y paciencia.
Este trabajo es un reflejo de la perseverancia y
compromiso con vosotros y con mi profesión.*

Agradecimientos

Agradecer a todos los que me han acompañado, apoyado e incentivado durante estos años para realizar este trabajo de investigación. Agradezco de corazón a cada uno de vosotros que, con una conversación telefónica, mensajes o tomando un café, me han regalado su tiempo, para incentivar me a seguir adelante.

Mi eterno agradecimiento al Dr. Sergio Cinza Sanjurjo, investigador principal del estudio IBERICAN y director de esta tesis, porque me ha proporcionado todas las herramientas y conocimientos para realizar esta tesis. Tu orientación, apoyo, paciencia y compromiso han sido fundamentales y de un valor incalculable para este logro académico. Eres un gran ejemplo para todos. Gracias Sergio por ser un mentor excepcional.

Al Dr. Víctor Manuel Arce Vázquez, tutor y director de esta tesis, por el tiempo y esfuerzo que ha dedicado para revisar y mejorar este trabajo.

Al Dr. Miguel Ángel Prieto, coordinador nacional del estudio IBERICAN, por motivarme a dar el paso para realizar la tesis. Tu constante apoyo, ánimo y comprensión han sido vital para este arduo viaje. Has sido un faro de luz en los momentos de incertidumbre. Gracias.

También agradecer a los pacientes e investigadores del estudio IBERICAN, por vuestra colaboración, compromiso y profesionalidad para llevar a cabo este trabajo de investigación.

A mis profesores y mentores, por su sabiduría, guía y sostén, que han sido fundamental en mi desarrollo académico como personal.

A mis padres, cuyo amor incondicional han sido mi mayor inspiración y fortaleza a lo largo de este viaje académico. A mis hermanos, suegra y cuñados porque siempre estáis dispuestos a colaborar en cada uno de mis proyectos y aventuras.

Olegario, gracias por que me dejas ser yo misma en todo momento, motivándome a dar el siguiente paso. Mi compañero de vida. Este viaje no podría haberlo hecho sin ti.

Mis hijos, César y Gabriela, mi fortaleza y sostén. Pensar en vosotros, estar con vosotros, me estimula día a día a ser mejor persona y profesional. Sois mi mejor proyecto.

A mis amigos y compañeros de Atención primaria, porque día a día compartimos alegrías y desafíos. Gracias por ser amables conmigo en los días más duros.

Gracias a Dios por tantas oportunidades y desafíos que diario se me presentan. Por ser mi guía en los momentos turbios y poner personas en mi camino que me aligeran el paso.

Gracias.



Anny Romero Secin

Comunicaciones a Congresos

1. Miguel Ángel Prieto Díaz, Anny Altagracia Romero Secin, Daniel Rey Aldana, Enrique José Gamero de Luna, Irene Lluch Verdú I, Sergio Cinza Sanjurjo. Lesión de órgano subclínica en hipertensos incluidos en el estudio IBERICAN. 27ª Reunión Nacional SEH-LELHA. Murcia, 22-24 septiembre 2022.
2. Miguel Ángel Prieto Díaz, Anny Altagracia Romero Secin, Rodrigo Abad Rodríguez, Rubén Sánchez Rodríguez, José Miguel Álvarez Cabo, María Montserrat Rueda Cuadrado. Prevalencia de lesión de órgano subclínica en pacientes hipertensos incluidos en el estudio IBERICAN. 5ª Jornadas Interautonómicas de SEMERGEN, Asturias, Cantabria y Castilla y León. Ribadesella, 5 y 6 de mayo de 2023.
3. Eva Espíldora de Ancos, Ma del Carmen Botella García, Juan Castillo Meroño, Pablo Gregorio Baz Rodríguez, Miguel Ángel Prieto Díaz, Francisco Javier Alonso Moreno. Lesión de órgano subclínica en los hipertensos incluidos en el Estudio IBERICAN. 6ª Jornadas de Residentes y Tutores SEMERGEN. Toledo, 1-3 marzo 2018.
4. Anny Altagracia Romero Secin, María José Beltrán Poveda, María Luisa Carretero Díaz, Susana Martínez Palli, José Manuel Ramírez Torres, Jorge de Nicolás Jiménez, et al. Prevalencia de lesión de órgano subclínica y factores de riesgo cardiovascular. Estudio IBERICAN. 12ª Jornadas Nacionales Cardiovasculares SEMERGEN. Modalidad virtual, 12-17 abril 2021.
5. Anny Altagracia Romero Secin, Sergio Cinza Sanjurjo, Vicente Pallarés Carratalá, Eduardo Carrasco Carrasco, Francisco Valls Roca, José María Fernández Toro, Daniel Rey Aldana, et al. Lesión de órgano subclínica en los hipertensos incluidos en el estudio IBERICAN. 11ª Jornadas Nacionales Cardiovasculares SEMERGEN. Cuenca, 12 y 13 abril 2019.
6. Antonio Alonso Verdugo, Amelia González Gamarra, Juan Jesús García Fernández, José María Fernández Toro, Miguel Turégano Yedro. Lesión subclínica de órgano diana (LOS) en los pacientes con síndrome metabólico (SM). 14º Congreso Andaluz de Médicos de AP SEMERGEN. Punta Umbría (Huelva), 30 de mayo al 1 junio 2019.
7. Anny Altagracia Romero Secin, Ana María Piera Carbonell, José Luis Llisterri Caro, Teresa Rama Martínez, Javier Benítez Rivero, Ana Moyá Amengual, et al. Target organ damage in hypertensive patients of the IBERICAN Study. 29º European meeting on Hypertension and cardiovascular protection. Milán (Italia), 21-24 Junio 2019.

8. Anny Altagracia Romero Secin, Ana María Piera Carbonell, Amelia González Gamarra, Rafael Manuel Micó Pérez, Gabriela Delia Rosa Zambrana Calví, Virginia Lasso Oria, Carlos Piñeiro Díaz, et al. Target organ damage in diabetic patients of the IBERICAN study. 29º European meeting on Hypertension and cardiovascular protection. Milán (Italia), 21-24 Junio 2019.

Abreviaturas

AIT:	ataque isquémico transitorio
ARIC:	Atherosclerosis Risk in Communities
AP:	atención primaria
CAC:	cociente albúmina/creatinina
CCAA:	comunidades autónomas
CE:	comité de ética
CEIC:	Comité de Ética de Investigación Clínica
c-HDL:	colesterol de lipoproteínas de alta densidad
c-LDL:	lipoproteínas de baja densidad
CI:	cardiopatía isquémica
CRIC:	Chronic Renal Insufficiency Cohort
CV:	cardiovasculares
DE:	desviación estándar
DM:	diabetes mellitus
EAP:	enfermedad arterial periférica
ECG:	electrocardiograma
ECV:	enfermedad cardiovascular
ESC:	Sociedad Europea de Cardiología
FA:	fibrilación auricular
FC:	frecuencia cardíaca
FEVI:	fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FGe:	filtrado glomerular estimado
FRCV:	factores de riesgo cardiovascular
HR:	Hazard ratio
HbA1c:	Hemoglobina glicosilada
HTA:	hipertensión arterial
HVI:	hipertrofia ventricular izquierda
IBERICAN:	Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal
IC:	insuficiencia cardíaca
IC95%:	intervalo de confianza al 95%
IMC:	índice de masa corporal

ITB:	índice tobillo-brazo
LOMH:	lesiones de órgano subclínicas mediadas por hipertensión arterial
MESA:	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
OPS-OMS:	Organización Panamericana de la Salud
OR:	odds ratio
ORa:	odds ratio ajustada
PA:	presión arterial
PAD:	presión arterial diastólica
PAS:	presión arterial sistólica
PP:	presión de pulso
PREDIMED:	PREvención con DIeta MEDiterránea
RCV:	riesgo cardiovascular
RIACE:	Renal Insufficiency And Cardiovascular Events
RIQ:	rango entre cuartiles
SCORE:	Systematic Coronary Risk Estimation
SEMERGEN:	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SNS:	Sistema Nacional de Salud
THIN:	Health Improvement Network
TOPCAT:	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

Índice

1	INTRODUCCIÓN	33
1.1	IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	33
1.2	LAS LESIONES SUBCLÍNICAS EN EL CONTINUUM CARDIOVASCULAR.....	34
1.2.1	Relevancia de la PP >60 mmHg en el continuum cardiovascular.....	36
1.2.2	Relevancia de la albuminuria en el continuum cardiovascular	36
1.2.3	Relevancia de la FGe 30-59 ml/min en el continuum cardiovascular.....	38
1.2.4	Relevancia de la HVI en el continuum cardiovascular	39
1.2.5	Relevancia de la ITB <0,90 en el continuum cardiovascular.....	40
1.3	EL ESTUDIO IBERICAN.....	41
1.4	¿QUÉ ASPECTOS NO TIENEN TODAVÍA RESPUESTA?	42
2	OBJETIVOS PLANTEADOS	45
2.1	HIPÓTESIS	45
2.2	OBJETIVO PRINCIPAL	45
2.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS	45
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	49
3.2	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	49
3.3	SELECCIÓN DE PACIENTES	50
3.4	RECOGIDA DE INFORMACIÓN	51
3.5	VARIABLES DEL ESTUDIO	53
3.6	DEFINICIÓN DE LAS LESIONES DE ÓRGANO DIANA MEDIADA POR HIPERTENSIÓN.....	56
3.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
4	RESULTADOS	61
4.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....	61
4.2	PREVALENCIA LOMH EN LA MUESTRA	61
4.3	ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LA PREVALENCIA LOMH CON EL RESTO DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS	62
4.3.1	Análisis de la frecuencia de las LOMH con variables epidemiológicas y clínicas.....	62

4.3.2	Análisis de la frecuencia de PP >60mmHg con variables epidemiológicas y clínicas	64
4.3.3	Análisis de la frecuencia de albuminuria con variables epidemiológicas y clínicas	66
4.3.4	Análisis de la frecuencia de FGe 30-59 ml/min con variables epidemiológicas y clínicas	67
4.3.5	Análisis de la frecuencia de HVI con variables epidemiológicas y clínicas	69
4.3.6	Análisis de la frecuencia de ITB <0,90 con variables epidemiológicas y clínicas	71
4.4	ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE NUEVAS LOMH EN PACIENTES SIN AFECTACIÓN EN LA VISITA DE INCLUSIÓN	73
4.4.1	Riesgo de incidencia de LOMH en general	73
4.4.2	Riesgo de incidencia de Presión de Pulso >60mmHg	75
4.4.3	Riesgo de incidencia de albuminuria	77
4.4.4	Riesgo de incidencia de FGe 30-59ml/min	79
4.4.5	Riesgo de incidencia de HVI	81
4.4.6	Riesgo de incidencia de ITB <0,90.....	83
4.5	ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE NUEVAS LOMH EN PACIENTES CON LESIONES PRESENTES EN LA VISITA DE INCLUSIÓN	83
4.6	RESUMEN DE RESULTADOS	83
5	DISCUSIÓN.....	87
5.1	PRESIÓN DE PULSO >60 MMHG.....	89
5.2	ALBUMINURIA	90
5.3	FGE 30-59 ML/MIN.....	91
5.4	HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA	92
5.5	ÍNDICE TOBILLO BRAZO <0,9.....	93
5.6	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	94
5.6.1	Selección de la muestra y validez externa de la muestra.....	94
5.6.2	Medición de las variables clínicas y validez interna de la muestra	95
5.6.3	Impacto de las limitaciones del estudio	95
6	CONCLUSIONES	99
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
8	ANEXOS.....	125
8.1	ÍNDICE DE FIGURAS.....	125
8.2	ÍNDICE DE TABLAS	127
8.3	TABLAS DE ANEXO	129
8.4	AUTORIZACIÓN DE USO DE TABLAS Y FIGURAS	141

8.5 INFORME DE DICTAMEN FAVORABLE DEL CEI DEL HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS	147
8.6 CERTIFICADO INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL ESTUDIO IBERICAN CON NORMAS DE PUBLICACIONES.	149
8.7 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	163
8.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	167
8.9 CUESTIONARIO DE DIETA MEDITERRÁNEA	169
8.10 CUESTIONARIO PACT-Q.....	171

Resumen

Resumen

IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS LESIONES SUBCLÍNICAS EN ÓRGANO DIANA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO IBERICAN

Objetivos: Analizar qué factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y variables epidemiológicas se asocian más directamente con la prevalencia e incidencia de lesiones de órgano subclínicas mediadas por hipertensión arterial (LOMH).

Material y métodos: IBERICAN es un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico, actualmente en fase de seguimiento de los pacientes. El objetivo principal del estudio es determinar la frecuencia, incidencia y distribución de los FRCV en la población adulta española atendidos en atención primaria. Se analizaron como LOMH la presión de pulso (PP) >60 mmHg, índice tobillo-brazo (ITB) <0,90, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), filtrado glomerular estimado (FGe) 30-60ml/min y albuminuria, definida como cociente albúmina-creatinina >30 mg/g. El análisis para estimar qué variables se asocian con la presencia de cada LOMH se realizó mediante un análisis multivariante de regresión logística no condicional que incluyó como variables de ajuste la edad, sexo y los FRCV (hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, sedentarismo y obesidad medida por índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura) y se presentan los resultados como *odds ratio* (OR) y las OR ajustadas (ORa) por las variables de cada tabla y el IC95% (ORa [IC95%]). El análisis predictor de nuevos casos de LOMH se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de riesgos proporcionales (Cox) para obtener los hazard ratio (HR) y sus correspondientes IC95% (HR [IC95%]) y se comparó mediante la prueba de rango logarítmico, para ajustar por sexo, edad, HTA, DM, consumo de alcohol, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, dislipemia, nivel socioeconómico, nivel educación, situación laboral (activa) y hábito tabáquico.

Resultados: Se reclutaron un total de 8.066 pacientes válidos para el análisis. El 25,5% (24,5%-26,4%) de los pacientes presentaban alguna LOMH, siendo la PP >60 mmHg la más frecuente (16,8%), seguida de la albuminuria (7,6%) y el FGe 30-60ml/min (7,4%). La HVI (3,9%) y el ITB <0,90 (1,8%) fueron las menos frecuentes. Las LOMH fueron más frecuentes en varones (32,1%) de mayor edad (69 años). El riesgo de prevalencia de alguna LOMH fue mayor con la edad (OR [IC95%]: 1,09 [1,06-1,10]), varones (OR [IC95%]: 1,20 [1,06-1,35]), y sujetos con obesidad (OR [IC95%]: 1,16 [1,01-1,33]), HTA (OR [IC95%]: 1,71 [1,50-1,94]) y DM (OR [IC95%]: 1,57[1,38-1,80]). El riesgo de incidencia de LOMH fue mayor en varones (HR [IC95%]: 1,28 [1,03-1,58]), con la edad (HR [IC95%]: 1,11 [1,10-1,12]), y en sujetos con obesidad (HR [IC95%]: 1,46 [1,08-1,97]), e HTA (HR [IC95%]: 1,47 [1,18-1,82]). Los pacientes con albuminuria en la visita basal presentaron un incremento del riesgo de

incidencia de FGe 30-59 ml/min (3,17 [1,45-6,70]), y PP >60mmHg (2,21 [1,03-4,66]); y los sujetos con PP >60mmHg en la visita basal presentaron un incremento del riesgo de incidencia de FGe 30-59ml/min (2,04 [1,31-3,20]).

Conclusiones: Tanto la prevalencia como la incidencia de LOMH en pacientes a seguimiento en consultas de atención primaria en España es mayor en sujetos varones, de mayor edad, con obesidad, HTA y DM. La asociación entre las tres LOMH más frecuentes (PP >60mmHg, albuminuria y FGe 30-59ml/min) tienen un efecto sinérgico en el desarrollo entre ellas.

Abstract

Abstract

PROGNOSTIC IMPACT OF SUBCLINICAL TARGET ORGAN LESIONS IN PATIENTS IN THE IBERICAN STUDY

Objectives: To analyze which cardiovascular risk factors (CVRF) and epidemiological variables are most directly associated with the prevalence and incidence of hypertension-mediated organ damage (HMOD).

Material and methods: IBERICAN is a prospective, multicenter cohort study, currently in the patient follow-up phase. The main objective of the study is to determine the frequency, incidence, and distribution of CVRF in the Spanish adult population treated in primary care. The HMOD included were pulse pressure (PP) >60 mmHg, ankle brachial index (ABI) <0.90, left ventricular hypertrophy (LVH), estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30-60ml/min y albuminuria, defined as albumin-creatinine ratio >30 mg/g. The analysis to estimate which variables are associated with the presence of each HMOD was carried out using a multivariate analysis of non-conditional logistic regression that included as adjustment variables age, sex and CVRF hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking, sedentary lifestyle and obesity measured by body mass index and waist circumference) and the results are presented as odds ratio (OR) and adjusted OR (aOR) for the variables in each table and the 95% CI. (aOR [95%CI]). The predictive analysis of new cases of LOMH was a survival analysis using the Kaplan-Meier method and the proportional hazards regression model (Cox) to obtain the hazard ratios (HR) and their corresponding 95% CI (HR [95% CI]) and was compared using the log-rank test, to adjust for sex, age, hypertension, alcohol consumption, physical activity, obesity, abdominal obesity, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, socioeconomic level, education level, work status (active) and tobacco habit.

Results: A total of 8,066 patients were recruited for the analysis. 25.5% (24.5%-26.4%) of patients had some HMOD, with PP >60 mmHg being the most common (16.8%), followed by albuminuria (7.6%) and eGFR 30-60ml/min (7.4%). LVH (3.9%) and ABI <0.90 (1.8%) were the least common. HMOD were more frequent in older men (32.1%) (69 years). The risk of prevalence of any HMOD was higher with age (OR [95% CI]: 1.09 [1.06-1.10], men (OR [95% CI]: 1.20 [1.06-1.35], and subjects with obesity (OR [95% CI]: 1.16 [1.01-1.33), high blood pressure (OR [95% CI]: 1.71 [1.50-1.94) and DM (OR [95%CI]: 1.57[1.38-1.80]). The risk of HMOD incidence was higher in men (HR [95% CI]: 1.28 [1.03-1.58]), with age (HR [95% CI]: 1.11 [1.10-1.12]), and in subjects with obesity (HR [95% CI]: 1.46 [1.08-1.97]), and hypertension (HR [95% CI]: 1.47 [1.18-1.82]). Patients with albuminuria at the baseline visit had an increased risk of incidence of eGFR 30-59 ml/min (3.17 [1.45-6.70]), and PP

>60mmHg (2.21 [1.03 -4.66]); and subjects with PP >60mmHg at the baseline visit had an increased risk of incidence of eGFR 30-59ml/min (2.04 [1.31-3.20]).

Conclusions: Both the prevalence and incidence of HMOD in patients followed up in primary health care in Spain is higher in older, male subjects with obesity, HTN and DM. The association between the three most frequent HMOD (PP >60mmHg, albuminuria and eGFR 30-59ml/min) has a synergistic effect on the development of each other.

Resumo

Resumo

IMPACTO PRONÓSTICO DAS LESIÓNS DE ÓRGANOS DIANA SUBCLÍNICOS NOS PACIENTES DO ESTUDO IBÉRICO

Obxectivos: Analizar que factores de risco cardiovascular (FRCV) e variables epidemiolóxicas se asocian máis directamente coa prevalencia e incidencia de lesións orgánicas subclínicas mediadas pola hipertensión arterial (LOMH).

Material e métodos: IBERICAN é un estudo de cohorte multicéntrico prospectivo, actualmente en fase de seguimento do paciente. O obxectivo principal do estudo é determinar a frecuencia, incidencia e distribución dos FRCV na poboación adulta española atendida en atención primaria. Analizáronse como LOMH a presión de pulso (PP) >60 mmHg, índice nocello-braquial (INB) <0,90, hipertrofia ventricular esquerda (HVI), taxa de filtración no glomérulo estimada (FGe) 30-60ml/min y albuminuria, definida como cociente albúmina-creatinina >30 mg/g. A análise para estimar que variables están asociadas á presenza de cada LOMH realizouse mediante unha análise multivariante de regresión loxística non condicional que incluíu como variables de axuste idade, sexo e FRCV (hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, estilo de vida sedentario e obesidade medidos polo índice de masa corporal e a circunferencia da cintura) e os resultados preséntanse como odds ratio (OR) e OR axustado (aOR) para as variables de cada táboa e o IC do 95 % (aOR). [IC 95%]]. A análise predictiva de novos casos de LOMH foi unha análise de supervivencia mediante o método de Kaplan-Meier e o modelo de regresión de riscos proporcionais (Cox) para obter os cocientes de risco (HR) e o seu correspondente IC do 95% (HR [IC 95%]) e Comparouse mediante a proba do log-rank, para axustar por sexo, idade, HTA, consumo de alcohol, actividade física, obesidade, obesidade abdominal, diabetes, dislipidemia, nivel socioeconómico, nivel educativo, estado laboral (activo) e hábito de tabaco.

Resultados: Un total de 8.066 pacientes válidos foron recrutados para a análise. O 25,5% (24,5%-26,4%) dos pacientes tiña algo de LOMH, sendo o PP > 60 mmHg o máis frecuente (16,8%), seguido da albuminuria (7,6%) e a FGe 30-60 ml/min. (7,4%). A HVE (3,9%) e o INB <0,90 (1,8%) foron os menos frecuentes. LOMH foron máis frecuentes nos homes de maior idade (32,1%) (69 anos). O risco de prevalencia de calquera LOMH foi maior coa idade (OR [IC 95%]: 1,09 [1,06-1,10], homes (OR [IC 95%]: 1,20 [1,06-1,35) e suxeitos con obesidade (OR [IC 95%]: 1,16 [1,01-1,33), presión arterial alta (OR [IC 95%]: 1,71 [1,50-1,94) e diabetes mellitus (OR [IC 95%]: 1,57 [1,38-1,80). O risco de incidencia de LOMH foi maior nos homes (HR [IC 95%]: 1,28 [1,03-1,58]), coa idade (HR [IC 95%]: 1,11 [1,10-1,12]) e en suxeitos con obesidade (HR [IC 95%]: 1,46 [1,08-1,97]) e hipertensión arterial (HR [IC 95%]: 1,47 [1,18-1,82]). Os pacientes con albuminuria na visita inicial tiñan un

maior risco de incidencia de eGFR 30-59 ml/min (3,17 [1,45-6,70]) e PP > 60 mmHg (2,21 [1,03 -4,66]); e os suxeitos con PP > 60 mmHg na visita inicial tiñan un maior risco de incidencia de eGFR 30-59 ml/min (2,04 [1,31-3,20]).

Conclusións: Tanto a prevalencia como a incidencia de LOMH nos pacientes seguidos nas consultas de atención primaria en España é maior en homes maiores con obesidade, hipertensión arterial e diabetes mellitus. A asociación entre os tres LOMH máis frecuentes (PP >60 mmHg, albuminuria e eGFR 30-59 ml/min) ten un efecto sinérxico no desenvolvemento mutuo.

1

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El grupo de enfermedades del sistema circulatorio fueron la principal causa de mortalidad en España en el año 2022, representando el 26,0% de los fallecimientos y una tasa de mortalidad de 252,2 fallecidos por cada 100.000 habitantes (1). Por sexos, las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la primera causa de muerte entre las mujeres (261,9 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los varones (242,1 muertes por cada 100.000), por detrás de los tumores (1). Representan, así mismo la segunda causa de años de vida perdidos detrás de los tumores (2).

Desde el punto de vista de la carga asistencial las ECV suponen en la Unión Europea una media de 656 visitas (1.024, en España) por 1000 habitantes a atención primaria y 356 consultas hospitalarias (184, en España) por 1000 habitantes, además de 22 hospitalizaciones por 1000 habitantes (14, en España) (3).

Aunque las tasas de mortalidad estandarizadas llevan descendiendo de manera mantenida en nuestro país desde mediados de la década de los 70 del siglo pasado, el número de muertes anuales no ha parado de crecer debido al incremento de la esperanza de vida y a la mayor supervivencia de las enfermedades crónicas, ocasionando un gran impacto sociosanitario (4). La tendencia decreciente, en tasas estandarizadas, objetivada en nuestro país es coincidente con la observada en otros países de elevados recursos y obedece a las mejoras en la prevención primaria, con la modificación en los estilos de vida y la reducción de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y, a las mejoras en los tratamientos, fundamentalmente intervencionistas en la fase aguda de los eventos (5).

Esta tendencia tiene un coste económico para el conjunto de la Unión Europea de 155 mil millones de €, que representa el 11% del gasto sanitario. Esta cantidad incluye tanto los costes hospitalarios, que representan el 51%, y los costes en fármacos (20%) (3).

La base fisiopatológica fundamental de la ECV es la aterosclerosis, un proceso largo y silente sobre el que van actuando los FRCV hasta desarrollar la ECV pasando, durante el continuo cardiovascular, por lesiones asintomáticas intermedias o lesiones de órgano subclínicas mediadas por hipertensión arterial (LOMH) (6). El amplio conocimiento sobre este continuum de la ECV ha permitido implantar programas de prevención y control que, modificando los estilos de vida, actuando sobre los FRCV y mejorando la asistencia clínica, en especial a la fase aguda de la ECV, han propiciado un descenso en las tasas de mortalidad estandarizadas en las últimas décadas en nuestro país (5). Sin embargo, la prevalencia de los principales FRCV se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas: la hipertensión arterial (HTA) ha pasado del 11,18% en 1993 al 19,10% en el año 2020, la

hipercolesterolemia del 8,17% al 15,29% y la diabetes mellitus (DM) del 4,09% al 7,51%, según la serie histórica de la Encuesta Nacional de Salud (7).

La prevalencia de las enfermedades relacionadas con la ECV y la muerte debida a esta sería menor que la actualmente objetivada, si se produjese una reducción de las prevalencias de los FRCV atendiendo al cumplimiento de las guías de práctica clínica (8).

Es, sin embargo, una constante el diferente grado de control de las ECV entre países e incluso en los mismos países, de manera que existen grandes desigualdades en la prevención y tratamiento de estas enfermedades (9,10). En el caso español, las tasas estandarizadas de mortalidad debido a las ECV presentan importantes diferencias geográficas, oscilando desde cifras superiores a las 150 muertes por 100.000 habitantes entre enero y mayo (Asturias: 165,1 y Galicia: 156,1) a inferiores a las 80 muertes por 100.000 habitantes (Melilla: 78,1 e Illes Balears: 79,3) (1) y una importante variabilidad geográfica en la atención, por ejemplo, al infarto agudo de miocardio (11).

Son múltiples los estudios epidemiológicos existentes, con especial referencia al primigenio de Framingham, que ha aportado una robusta información sobre el desarrollo de las ECV. Sin embargo, tanto los resultados de la cohorte de Framingham como de otros estudios están desarrollados en poblaciones con algunas características diferentes a las de la población española atendida en atención primaria, por lo que no son necesariamente extrapolables en su totalidad. En consecuencia, el conocimiento y análisis en el tiempo de todos los estadios del continuum cardiovascular, como son los FRCV, la LOMH y la ECV establecida (12), nos permitirá un mejor abordaje de las estrategias de prevención, control y asistencia a los pacientes desde ese ámbito asistencial.

1.2 LAS LESIONES SUBCLÍNICAS EN EL CONTINUUM CARDIOVASCULAR

Los algoritmos que estiman el RCV son imprecisos y aunque los pacientes con mayor RCV estimado o con LOMH tienen mayor incidencia de desarrollar eventos cardiovasculares (CV), lo cierto es que los algoritmos les atribuían un RCV estimado basal bajo o no presentaban ninguna LOMH. En un análisis realizado sobre la cohorte de Framingham por Bourdillon et al mostró que, aunque los pacientes con albuminuria presentaron hasta 3 veces más eventos CV y los pacientes con calcio coronario hasta 6 veces más eventos CV, hasta el 64% de los pacientes con eventos tenían un RCV estimado bajo o intermedio, el 46% de los pacientes no tenían calcio coronario y el 96% tenían un índice tobillo-brazo (ITB) normal (13).

El estudio RIACE (*Renal Insufficiency And Cardiovascular Events*), de Orsi et al, observó que 2/3 de la muestra analizada (n=15.773) clasificaban con muy alto y 1/3 como alto RCV según las guías de 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). En esta muestra sólo el 1% de los pacientes clasificaban como riesgo intermedio. Atendiendo a si clasifican en elevado RCV por la presencia de 3 o más FRCV, ECV o la asociación con LOMH, los pacientes con LOMH eran los que presentaban mayor incidencia de eventos CV,

independientemente de la coexistencia de ECV (14). Por lo tanto, podemos afirmar que los algoritmos que actualmente se utilizan para estimar el RCV de los pacientes son imprecisos, con numerosos falsos positivos y negativos, esto nos obliga a identificar variables que, introducidas en estos algoritmos, mejoren su capacidad pronóstica.

Clásicamente, se han considerado la LOMH un paso intermedio entre la presencia de FRCV y el desarrollo de ECV. Su presencia define a los pacientes con mayor RCV ya que presentan mayor incidencia de ECV frente a los pacientes que no presentan estas lesiones (15) pero, además, se ha descrito que el tratamiento correcto e intensivo sobre los FRCV, fundamentalmente HTA (16) y DM (17–19), regresa estas lesiones con una reducción de la incidencia de ECV asociada a las mismas.

Entre los FRCV más importantes para el desarrollo de LOMH destaca la HTA (20), de ahí el nombre que actualmente se utiliza para designar este grupo de patologías. La HTA, junto a la variabilidad circadiana, se ha mostrado como el mejor predictor del desarrollo de LOMH, incluso superando a los marcadores de estrés oxidativo e inflamación orgánica desde etapas muy temprana de la enfermedad, incluso en sujetos sanos (21). Muestra de ello es que la prevalencia de cualquier LOMH varía entre el 8%, en sujetos sin HTA, y el 22%, en individuos HTA sin tratamiento (22).

Así mismo, los FRCV no tienen el mismo impacto en todas las LOMH. La HTA parece que tiene un papel más relevante en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (23), albuminuria (23) y en el deterioro del filtrado glomerular estimado (FGe) (22).

Por otro lado, desde el punto de vista pronóstico, también en pacientes con ECV parece que la presencia de algunas LOMH condiciona peor pronóstico. El trabajo de Wang et al incluyó 1.818 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca (IC), de los cuales el 41,5% de ellos presentaban albuminuria. Los resultados del trabajo mostraron que los pacientes con albuminuria tenían mayor tasa de ingresos por IC, mortalidad CV y mortalidad total, riesgo que fue más elevado con niveles más altos de albuminuria y proteinuria (24). Similares resultados se observaron en pacientes con enfermedad coronaria e ITB <0,90 (25).

Aunque no todos los trabajos son igualmente concluyentes en esta línea. El trabajo de Tripepi et al, utilizando 1.352 pacientes de la cohorte CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) observaron que, si bien la presencia de HVI modificaba ligeramente el riesgo en la incidencia de mortalidad total y nuevos casos de IC, esa modificación del riesgo era muy poco relevante desde el punto de vista clínico (26).

A continuación, analizaremos la evidencia conocida sobre la asociación particular de cada LOMH en el continuum cardiovascular.

1.2.1 Relevancia de la PP >60 mmHg en el continuum cardiovascular

La presión de pulso (PP) se ha descrito como LOMH en las Guías de abordaje de la HTA de 2013, justamente el año anterior a poner en marcha el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal) (27). La mayor parte de la información disponible analiza la PP como una variable causal, relacionada con la presión arterial (PA), y que la han asociado con otras LOMH como la albuminuria y la enfermedad renal crónica (28). Sin embargo, la información generada desde su inclusión en las Guías de 2013, identificándola como LOMH asociada a la rigidez arterial ha aportado información muy útil.

La PP >60mmHg se ha considerado como LOMH porque grandes cohortes de pacientes sanos, como el *Campania Salute Network* que incluyó 6.907 pacientes libres de ECV y enfermedad renal, describieron una mayor incidencia de eventos CV, mortales y no mortales, asociada a la PP (29,30). Este pronóstico, además se ha estudiado con más detalle para conocer qué representación fisiopatológica podría tener, y se ha descrito que la PP representa el incremento de la rigidez arterial y que esta se asocia a peor pronóstico CV y renal (31).

A pesar de la información disponible, y que la PP se considera un marcador de rigidez y daño vascular (32), la información todavía no es concluyente, ya que otras cohortes comunitarias, como *Northern Shanghai*, describieron que la velocidad de la onda de pulso predecía mejor el daño vascular y renal, mientras que la PP predecía mejor el daño cardíaco (33).

Por otro lado, la PP debido a su evidente relación con la HTA, también se ha descrito su asociación con otras LOMH, posiblemente es de la que más información se ha obtenido a este respecto. Así, se ha descrito una estrecha asociación con la albuminuria es superior a la de la propia HTA (34), sin embargo, no se ha descrito en detalle el papel de cada una de ellas.

1.2.2 Relevancia de la albuminuria en el continuum cardiovascular

El estudio de la asociación de albuminuria con otros FRCV ha aportado en las últimas décadas mucha información, de tal forma que los dos principales FRCV asociados con esta LOMH son la HTA (35) y la DM (36).

En el caso de la HTA no sólo se ha asociado con el diagnóstico de la enfermedad, sino que también se ha observado una relación lineal entre las cifras de PA y de PP con el riesgo de desarrollar albuminuria (31). Los análisis realizados en nuestra muestra también la mostraron una asociación entre la PP y el cociente albúmina-creatinina (37). De hecho, en pacientes con HTA resistente se ha observado una prevalencia del 84% (38). Esta asociación descrita con la PA clínica se ha confirmado, incluso confirmando una más estrecha relación, con las mediciones ambulatorias de tanto de la PA, como de otros parámetros como el perfil circadiano o la variabilidad de la PA (39).

Paralelamente, se ha descrito que la corrección o control de la PA ambulatoria y la reducción de la variabilidad de la misma se asocian con menor incidencia de albuminuria, pero también su reducción si ya está presente (40).

Aunque clásicamente se ha considerado que el grado de control de la DM se ha asocia a mayor riesgo de albuminuria (36), actualmente que cada vez se generaliza más la utilización de monitores de glucemia que aportan un perfil diario de glucemias, así como la variabilidad de las mismas, permiten confirmar que no sólo el grado de control de la DM condiciona mayor riesgo de albuminuria, sino que la mayor variabilidad de la glucemia también incrementa el riesgo (41).

Inversamente, la mejora en el control de la DM podría reducir la presencia de albuminuria. En este sentido, el estudio THIN (*Health Improvement Network*) que incluye 11.125 pacientes con DM permitió confirmar que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, con reducción de la DM o incluso eliminación de esta, presentaban menos progresión e incluso regresión de la enfermedad renal (42).

A pesar de la evidencia descrita, desde el punto de vista clínico, es habitual observar diferentes grados de albuminuria para sujetos con tiempos similares de evolución o grado de control de la HbA1c en rangos similares, por lo que se muchos autores han hipotetizado la posibilidad de que la carga genética, sin ser causa, puede actuar de modulador del daño renal por la DM (43). Recientemente el trabajo realizado a partir de la información del *UK Biobank* mostró que la información genética condiciona el 24-60% de la prevalencia de la albuminuria y el 41% de la proteinuria (44).

Por otro lado, el análisis por géneros en varios estudios ha mostrado que la albuminuria es menos prevalente en mujeres, independientemente de la presencia de HTA y DM (45,46), pero la progresión de la enfermedad renal es más rápida en las mujeres (45). Estas diferencias por géneros han sido explicadas por algunos autores por las diferencias existentes en FRCV como la presencia de obesidad o la composición corporal (47), que son muy diferentes entre géneros y que podría condicionar el desarrollo de LOMH y la incidencia de ECV. Precisamente la obesidad ha mostrado, en estudios mendelianos, asociarse con la albuminuria con mayor prevalencia a medida que se incrementa el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-cadera (48) así como el perímetro de cintura (49).

Además de los descritos, otro FRCV asociado con la albuminuria ha sido la frecuencia cardíaca (FC). Tanto en pacientes con DM (50), como en pacientes sin DM ni ECV (51), se ha observado que la mayor FC se correlaciona con mayor prevalencia de albuminuria.

En cuanto a la asociación con otras LOMH, ya se ha comentado anteriormente la asociación entre PP y albuminuria (34,37), pero también se ha descrito mayor incidencia de HVI en pacientes con albuminuria, tanto en pacientes con HTA como con DM (52).

Desde el punto de vista del pronóstico CV en la incidencia de eventos CV se ha analizado el papel de la albuminuria tanto en pacientes con HTA o con DM. El metaanálisis de Hong et

al, analizó su efecto a partir de 9 estudios que incluían un total de 19,893 pacientes con HTA y concluyeron que la presencia de albuminuria incrementaba la incidencia de eventos CV y la tasa de mortalidad por cualquier causa (53).

En pacientes con DM, se realizó un estudio en la cohorte Danesa (69,532 pacientes con DM sin ECV diagnosticada), en la que se observó una mayor incidencia de cardiopatía isquémica (CI), ictus isquémico y mortalidad por cualquier causa (54). Además, se han realizado análisis similares en sujetos aparentemente sanos, en los que se estimó el RCV utilizando SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), aunque todavía en estudios con limitado tamaño muestral. Un ejemplo es el trabajo de Szabóová et al que, con 187 sujetos aparentemente sanos, observaron que la presencia de microalbuminuria condicionaba una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (55).

Finalmente, también disponemos de información pronóstica de la albuminuria en pacientes con ECV. Por un lado, se ha descrito que la presencia de albuminuria en pacientes con IC asocia peor pronóstico CV con una mayor tasa de hospitalización por IC y mortalidad (56), datos que el estudio TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*) confirmó para varones, mientras que en mujeres sólo observaron un incremento de la mortalidad total (57). En el contexto de la enfermedad aterosclerótica, también la presencia de albuminuria en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) condicionó mayor tasa de eventos CV (58).

1.2.3 Relevancia de la FGe 30-59 ml/min en el continuum cardiovascular

Al igual que el resto de LOMH que presentamos en este trabajo, la HTA es el principal FRCV en el desarrollo de FGe 30-50 ml/min, con una prevalencia que alcanza el 3% en pacientes de reciente diagnóstico (22) y del 44,9% en pacientes con HTA refractaria (38).

Otros FRCV implicados son la DM y la obesidad que en estudios mendelianos se ha descrito un efecto independiente de cada uno de ellos en la prevalencia de FGe 30-50 ml/min y con una relación continua con el IMC y el índice cintura-cadera (48). De igual forma que hemos descrito en la albuminuria, también en deterioro del FGe causado por la DM está modulado por la carga genética de los pacientes, mostrando mayor sensibilidad o resistencia al daño renal en función de los diferentes genes, que cada vez son mejor conocidos (43).

Por otro lado, el síndrome metabólico, que representa una agrupación de los anteriores FRCV descritos, también se ha asociado con deterioro del FGe (20), lo cual podemos considerar la hipótesis que mientras la HTA puede asociarse con todas las LOMH, los trastornos metabólicos como la obesidad, DM, la hipercolesterolemia o la dislipemia aterogénica pueden asociarse más con el daño renal.

El análisis por géneros tanto en estudios observacionales como en metaanálisis de ensayos clínicos mostró que la prevalencia de FGe < 60 ml/min es más prevalente en mujeres (45,46), y que la progresión de la enfermedad renal es más rápida en la mujer (45,46), ha

mostrado asociación y una elevada coexistencia con otras LOMH como la PP >60mmHg (37) o la HVI, tal y como describió el estudio *Framingham Offspring* (n=2.258).

El papel pronóstico del FGe ha sido ampliamente estudiado y se ha descrito que existe una estrecha correlación entre el FGe y la presencia de lesiones en las coronarias (59). Incluso, desde valores próximos a la normalidad (FGe 60-69 ml/min) se ha descrito un empeoramiento del pronóstico CV, tal y como describieron Atalike et al, sobre los 3.066 pacientes de la cohorte *Framingham Offspring Study*, que observaron un incremento de la incidencia de eventos CV en este perfil de pacientes (60).

Potro otro lado, la coexistencia con otras LOMH descrita anteriormente, tiene una implicación pronóstica con un significativo empeoramiento y mayor incidencia de eventos CV y renales (61).

1.2.4 Relevancia de la HVI en el continuum cardiovascular

La HVI es otra de las LOMH característicamente implicadas con la HTA. Así, mientras no ha sido descrita en sujetos normotensos, su prevalencia se eleva al 14% en pacientes con HTA (22) y al 56,5% en HTA refractaria (38). Estudios realizados con la PA ambulatoria mostraron que la variabilidad de la PA, aquí sí incluso en sujetos normotensos, mostró ser un buen predictor de HVI (39), al igual que se ha comentado en la albuminuria. Para completar el estudio de asociación entre HTA e HVI, el tratamiento y correcto control de la PA y reducción de su variabilidad se ha asociado a regresión de la HVI (40), lo que podría justificar la reducción del RCV asociado a ambos parámetros (62).

Además de la HTA, la DM también muestra una relación estrecha con la HVI. A diferencia de la HTA, en este caso sí se han descrito alteraciones estructurales en estadios previos a la DM, en los que ya existe un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono y será un marcador de RCV en estos pacientes (63).

En relación con ambos FRCV, pero también con la propia HVI, la obesidad no asociada a trastornos metabólicos se ha relacionado con la HVI (64), incluso previamente al desarrollo de daño renal, siendo una de las lesiones más precoces, de forma más precoz incluso a las alteraciones metabólicas propias de la obesidad. En estadios más avanzados, que podrían ser representados. El síndrome metabólico, que podría representar estadios más avanzados de la obesidad y sus trastornos metabólicos, se ha descrito mayor prevalencia de HVI y fibrilación auricular (FA) que se completarían en estadios más avanzados con IC, cardiopatía e ictus isquémicos en fases avanzadas del mismo (65); lo que confirmaría el valor predictivo del RCV de la HVI en estos pacientes.

Finalmente, podemos afirmar que existen otros FRCV que podrían tener asociación con la HVI. Tanto la PP >60mmHg (37) como la FC podrían tener asociación con la mayor prevalencia de HVI, todavía no disponemos de evidencia suficiente para confirmar esta relación (66).

En el caso del valor pronóstico de la HVI podría ser más complicado teniendo en cuenta que puede ser diagnosticada tanto por ecocardiograma como por electrocardiograma (ECG) y, además, en esta segunda por diferentes criterios, lo que puede complicar todavía más analizar el valor pronóstico. A pesar de ello, los estudios realizados y sus metaanálisis son contundentes en describir una asociación entre la HVI definida por cualquiera de los criterios electrocardiográficos con mortalidad total (67) e ictus isquémico (68). En el caso particular de los criterios de *Cornell* y de *Sokolow-Lyon* podrían ser más predictores de mortalidad CV (67). Por otro lado, la comparación entre ambas técnicas parece que beneficia al ecocardiograma, menos accesible a Atención Primaria (AP), que identifica mayor prevalencia de HVI y es predictor de las complicaciones CV (69). Esta asociación pronóstica se ha confirmado en todas las etnias (70).

También fuera de la HTA, la HVI juega un papel pronóstico, con estudios como el de Tanaka et al que siguieron una cohorte de 4.970 pacientes a lo largo de 9 años, describiendo mayor incidencia de eventos CV en pacientes con HVI diagnosticada por ECG (71). En estos casos, parece que son otros mecanismos fisiopatológicos, como los inflamatorios, los que regularían el desarrollo de HVI y el posterior incremento de eventos CV (72), aunque esta hipótesis está poco estudiada.

1.2.5 Relevancia de la ITB <0,90 en el continuum cardiovascular

La HTA también parece que condiciona mayor riesgo de ITB <0,90 con una prevalencia del 6% en sujetos hipertensos (22) y, al igual que las anteriores LOMH, la PA en 24h, y su variabilidad se asociaron con progresión del ITB (73). Sin embargo, el caso de esta LOMH es diferente a las anteriormente descritas, más vinculadas con trastornos hemodinámicos y metabólicos, ya que tiene una estrecha vinculación con la EAP y siendo ambas, reflejo de la aterosclerosis en las arterias periféricas (74).

El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) (n=12.320) describió que los pacientes con dislipemia aterogénica tenían mayor riesgo de ambas patologías (75), siendo la primera de las LOMH presentadas en este trabajo que ha mostrado asociación con los trastornos lipídicos.

Además de que se ha descrito mayor incidencia de isquemia crítica de extremidades inferiores y amputación por isquemia en pacientes con ITB <0,90 (74), esta LOMH se ha asociado en estudios retrospectivos a mayor riesgo de infarto de miocardio (76). Esta asociación ha sido también confirmada en metaanálisis realizados en base a estudios observacionales (77).

En AP, Félix-Redondo et al analizaron en 2.665 pacientes sin ECV el riesgo asociado a la medicina de ITB en este nivel asistencial, y observaron que los valores patológicos se asociaban a mayor incidencia de ictus isquémico, CI y mortalidad CV (78), lo que permitía reclasificar la estimación del RCV especialmente en los pacientes de riesgo intermedio (78).

Por otro lado, la coexistencia de ITB patológico en pacientes con ECV, como la CI, se asoció a peor pronóstico CV (79,80).

Por otro lado, el estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) ha estudiado el valor pronóstico del ITB y confirmaron la asociación con la IC con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, sin efecto predictor sobre la IC con FEVI preservada (81).

Respecto al valor pronóstico del ITB, parece que, entre los valores patológicos, los inferiores a 0,90 tienen mejor valor predictor que las cifras $>1,40$ (77,80). Además, el valor pronóstico del ITB podría ser superior a otras determinaciones clásicas, como la diferencia de PA entre brazos (82).

Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre algunas LOMH de diversos tratamientos llegados al mercado en los últimos años para la DM, con excepción del daño renal y la HVI, y que han mostrado beneficio CV en los pacientes, a pesar de que todavía se desconoce el mecanismo de ese beneficio (83).

1.3 EL ESTUDIO IBERICAN

La AP de salud ocupa un lugar privilegiado para conocer el estado de salud de la población, detectar inequidades y poner en marcha investigaciones y acciones tendentes a reducirlas; a pesar de lo cual son pocos los estudios llevados a cabo, en nuestro país, con base en los médicos de familia y la AP de salud (84). Es en este contexto donde la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) ha puesto en marcha el proyecto: Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal - Estudio IBERICAN (85).

El estudio IBERICAN es un estudio longitudinal en la que más de 500 médicos de AP han reclutado y realizan el seguimiento de 8.066 pacientes. Los sujetos han sido reclutados por sus médicos de familia independientemente de la presencia de FRCV y ECV, por lo que la cohorte la componen desde sujetos totalmente sanos hasta pacientes con una importante carga de enfermedad. El seguimiento se realiza anualmente registrando tanto la presencia de nuevos FRCV, LOMH y ECV, como los resultados de la exploración física y análisis de sangre y orina realizados en ese año. Este diseño junto al hecho de que el seguimiento se realiza en AP permite que se produzcan muy pocas pérdidas en el seguimiento.

El objetivo general planteado en el estudio es conocer la prevalencia, incidencia y distribución geográfica de los FRCV y de las ECV en población adulta española asistida en AP.

1.4 ¿QUÉ ASPECTOS NO TIENEN TODAVÍA RESPUESTA?

Por todo lo expuesto anteriormente, la primera limitación de toda la evidencia disponible es que las LOMH se han estudiado en dos contextos muy concretos del continuum CV, como son los pacientes con HTA y DM, o bien ambas patologías simultáneamente. Por otro lado, poco a nada se sabe de la interrelación entre las diferentes LOMH con excepción de las dos lesiones renales que se sabe están estrechamente relacionadas.

Por otro lado, tampoco se ha analizado si entre cada FRCV y cada LOMH existe una relación más concreta o estrecha más allá de la mayor asociación entre ellas, ya que los estudios se han centrado en determinados grupos de pacientes y el desarrollo o coexistencia de alguna LOMH concreta, o como mucho dos de ellas, desconociendo el efecto global de cada FRCV con cada LOMH.

Por último, el desconocimiento con otros FRCV menos “clásicos” como el nivel educativo o económico, o la obesidad, sedentarismo, dieta, consumo de alcohol o tabaquismo con cada LOMH es totalmente desconocido. Incluso la hipercolesterolemia se ha estudiado muy poco con las LOMH, en particular aquellas directamente relacionadas con la aterosclerosis como son el ITB $<0,90$ o la PP >60 mmHg.

Por este motivo, entendemos que un estudio longitudinal en el que se registran todos los FRCV, así como los hábitos de vida simultáneamente y la existencia y la incidencia de nuevas LOMH puede permitir analizar con más detalle el verdadero papel de cada FRCV en el desarrollo de LOMH, en general, y de cada una de ellas en particular y su asociación individual con cada FRCV, así como los hábitos de vida, neutralizando el efecto confusor del resto.

2

Objetivos Planteados

2 OBJETIVOS PLANTEADOS

2.1 HIPÓTESIS

La existencia de otros FRCV puede estar condicionando el desarrollo de LOMH ya que, a la vista de la evidencia, la HTA y la DM no justifican ni explican el desarrollo de las LOMH en los pacientes. Además, teniendo en cuenta el efecto fisiopatológico de ambos FRCV, asumiendo que todas las LOMH son más probables en pacientes con cualquiera de los dos FRCV, es esperable que algunas estén más estrechamente relacionadas que otras con cada uno de estos FRCV.

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar qué FRCV y variables epidemiológicas se asocian más directamente con la prevalencia e incidencia de las LOMH, en general, y con cada una de ellas en particular.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Paralelamente, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

1. Describir la prevalencia e incidencia de cada LOMH en una muestra de pacientes en práctica clínica.
2. Analizar si existe una mayor coexistencia entre LOMH siendo más probable el desarrollo de unas en relación con la presencia de otras.

3

Material y Métodos

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El Estudio IBERICAN es un estudio de cohortes, multicéntrico en el que se ha reclutado en AP una muestra de sujetos con/sin FRCV que están siendo objeto de seguimiento anualmente, durante un periodo mínimo de 10 años. Desde el pasado 31 de octubre de 2018 se ha finalizado el reclutamiento de la muestra y, actualmente, se está realizando el seguimiento de la cohorte con visitas anuales (86).

El estudio IBERICAN se ha planteado con la finalidad de analizar la prevalencia e incidencia de DM, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad, así como la aparición de eventos CV nuevos o recurrentes, LOMH o complicaciones CV en individuos que ya padecen ECV, en sujetos atendidos en el Sistema Nacional de Salud (SNS) (86).

El estudio IBERICAN es un estudio longitudinal, prospectivo. Para la presente tesis se han utilizado tanto los datos correspondientes a la visita de inclusión, para el análisis de prevalencias, como en el seguimiento hasta el 31 de julio de 2023, para el análisis de incidencias.

Inicialmente el registro de los eventos incidentes lo realiza el investigador de campo, que a continuación remitirá al Comité de Eventos una copia anonimizada del informe de ingreso o asistencia motivada por el evento, para que decida definitivamente si se considera evento incidente a efectos de análisis estadístico del objetivo principal del estudio IBERICAN. El comité de eventos lo constituyen 4 médicos de familia, con experiencia en investigación clínica, que recibirán los informes anonimizados de ingreso o asistencia de los pacientes que han sufrido el evento incidente. Tomarán las decisiones en base a los criterios establecidos (ver apartado 3.5. Variables del Estudio), de forma consensuada y por unanimidad.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos de Madrid el 21 de febrero de 2013 (C.P. IBERICAN-C.I. 13/047-E) y está registrado en <https://clinicaltrials.gov> con el número NCT02261441.

3.2 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Ante los diferentes objetivos planteados en el estudio IBERICAN, se ha planteado el tamaño muestral para el objetivo que precise una muestra de mayor tamaño. El objetivo más exigente es la incidencia de eventos, y la elaboración del modelo predictivo multivariado para explicar cuáles son las variables predictoras independientes de la incidencia de eventos.

El modelo multivariado más adecuado para predecir el riesgo de evento en función de los FRCV es una regresión de Cox. Entre todas las variables registradas para cada paciente, se han registrado diez posibles variables independientes: edad, sexo, hipercolesterolemia, tabaquismo, HTA, DM, dieta, ejercicio, condición social y estrés psicosocial.

Para calcular el tamaño muestral en base al “nº de eventos por variable”, vamos a considerar un mínimo de 10-15 eventos por cada variable independiente del modelo (87), que es lo recomendado para la mayoría de los modelos predictivos (88). Esto supone que, para el modelo de Cox propuesto, se necesitarían un mínimo de 100 eventos.

Según diversos estudios españoles la tasa de incidencia de ECV, incluyendo muerte cardiaca súbita, infarto, angina inestable, accidente vascular cerebral y accidente isquémico transitorio, y suponiendo que no hubiera solapamiento entre eventos, estimando a la baja podría estar en unos 650 casos por 100.000 hombres y en unos 300 casos por 100.000 mujeres, es decir, unos 4,75 eventos por 1000 habitantes/año (89–93). Se precisan, por lo tanto, entre 4.200-6.300 pacientes, lo que permitiría prever entre 10-15 eventos por variable. El tamaño muestral objetivo planteado fue, en base a estos cálculos, de 7.000 pacientes con potencia estadística suficiente para prever 14 eventos por variable, incluyendo un 15% de pérdidas.

El reclutamiento de los pacientes se cerró con un tamaño muestral final de 8.112 pacientes (de los cuales finalmente fueron válidos para el análisis 8.066 pacientes). Si tenemos en cuenta todas las estimaciones anteriormente descritas, este tamaño muestral permite predecir 19 eventos por cada variable en los 5 años de seguimiento inicialmente previstos (actualmente se está haciendo seguimiento a 10 años) y tiene potencia estadística suficiente para responder a los objetivos, primario y secundarios, planteados en el estudio.

3.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

En el Estudio IBERICAN participan 531 médicos de AP distribuidos en las 17 comunidades autónomas españolas. Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico que se iniciaba en los primeros 5 días laborales tras ser dado de alta el investigador, quién debía seleccionar consecutivamente a los primeros pacientes de ambos sexos citados en sus consultas que tenían entre 18 y 85 años, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) Usuario del SNS, 2) Residente en España en los últimos 5 años, 3) Incluido en el cupo del médico investigador, 4) Firma de consentimiento informado y 5) Que no presente ninguno de los criterios de exclusión. Estos criterios de exclusión fueron: 1) Cambio de residencia habitual a otra ciudad o país en los próximos 6 meses, 2) Patología terminal o esperanza de vida reducida en los próximos 5 años, 3) Dificultad manifiesta para el seguimiento en atención primaria, y 4) Negativa por parte del individuo a formar parte de la cohorte inicialmente o a continuar formando parte de esta en el seguimiento.

El reclutamiento de los pacientes se realizó de forma constante y mantenida entre abril de 2014 y octubre de 2018, como podemos observar en la **Figura 1** (86). Para el presente trabajo se han analizado los datos de seguimiento introducidos en el cuaderno de recogida de datos electrónico hasta 31 de julio de 2023.

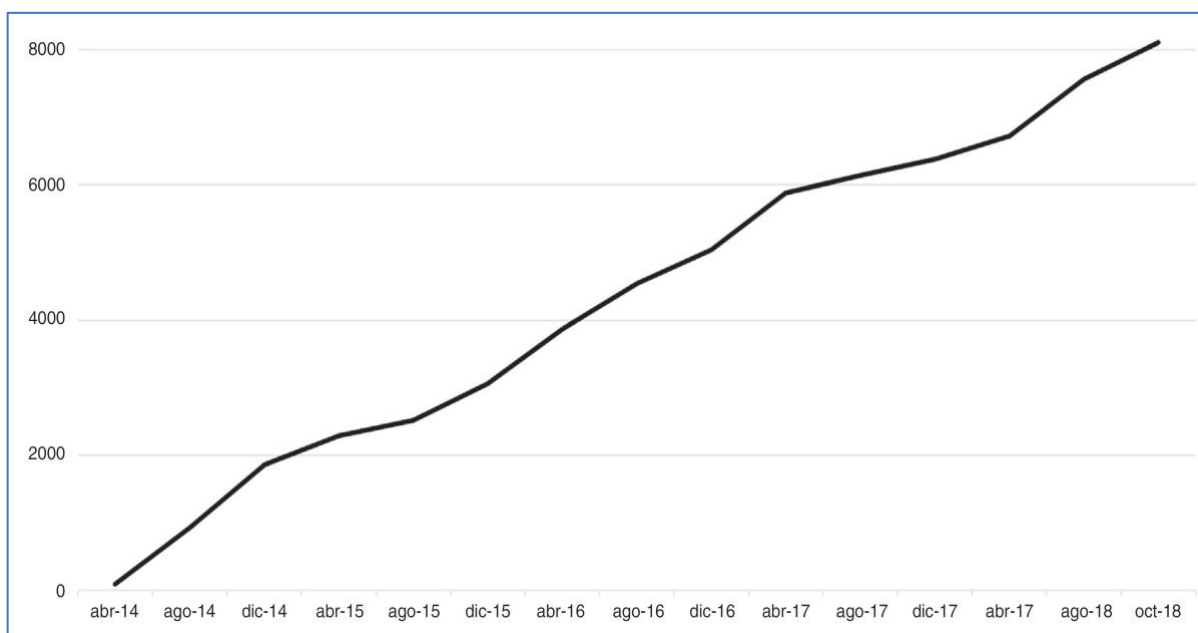


Figura 1. Distribución temporal del número de pacientes reclutados (86). Adaptado con permiso de autor.

3.4 RECOGIDA DE INFORMACIÓN

La información ha sido recogida por el médico de AP del cupo al que pertenecían los pacientes incluidos. En la **Tabla 1** se presenta la distribución geográfica de los médicos participantes. El número de pacientes incluidos por cada médico de media fue 15,7 (16,5) pacientes y una mediana de 10 pacientes (RIQ: 1-138) pacientes; lo que representa un promedio de 17,3 pacientes por 100.000 habitantes; con un rango entre 3,5 y 43,7 pacientes por 100.000 habitantes en el caso de Navarra y Melilla respectivamente.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una exploración convencional, recogiendo datos sociodemográficos (sexo, edad, hábitat, nivel de educación, nivel económico familiar, situación laboral actual), hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol), antecedentes familiares de ECV precoz y antecedentes personales (HTA, DM, dislipemia, CI, FA, IC, EAP, enfermedad cerebrovascular), parámetros clínicos (peso, talla, IMC, perímetro de cintura, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), PP y FC), recogida de información acerca de la presencia o no de cada FRCV, así como de su tratamiento. Como pruebas complementarias se registraron la determinación analítica

(hemograma, bioquímica y análisis de orina) y un ECG, que fueron consideradas válidas cuando se le realizaron en los últimos 6 meses antes de la inclusión del sujeto. El manejo y abordaje terapéutico de los sujetos se realizó de acuerdo con los criterios clínicos del médico investigador.

La medición de parámetros de la exploración física se realizó utilizando el aparataje disponible en la consulta de AP participante en el centro, de acuerdo a los protocolos establecidos en las guías de práctica clínica para su medición. Los parámetros analíticos registrados son los aportados por los laboratorios de referencia en cada área sanitaria cuyo trabajo está protocolizado y sometido a los controles de calidad de los centros del Servicio Público de Salud de cada Comunidad Autónoma.

Los investigadores introdujeron los datos de los pacientes en un cuaderno de recogida de datos electrónico diseñado con reglas de coherencia internas y rangos para controlar las incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y la tabulación de los datos.

Tabla 1. Distribución del número de investigadores y pacientes por Comunidad Autónoma (86). Adaptado con permiso de autor.

Comunidad Autónoma	Investigadores		Pacientes		Habitantes	Pacientes por 100.000 habitante
	n	%	n	%		
Andalucía	72	13,6	1.289	16,0	8.426.405	15,3
Aragón	15	2,8	118	1,5	1.320.794	8,9
Cantabria	11	2,1	99	1,3	581.684	17,0
Castilla La Mancha	32	6,0	598	7,4	2.035.505	29,4
Castilla y León	43	8,1	563	7,0	2.408.083	23,4
Cataluña	42	7,9	678	8,4	7.565.099	9,0
Ceuta	0	0,0	0	0,0	84.843	0
Comunidad de Madrid	58	10,9	770	14,2	6.640.705	17,4
Comunidad Valenciana	78	14,7	744	9,6	4.974.475	15,5
Extremadura	49	9,2	608	9,2	1.065.371	69,8
Galicia	45	8,5	250	7,5	2.700.330	22,5
Islas Baleares	15	2,8	377	3,1	1.187.808	21,0
Islas Canarias	17	3,2	50	4,7	2.207.225	17,1
La Rioja	3	0,6	36	0,6	313.582	15,9
Melilla	4	0,8	23	0,5	84.714	42,5
Navarra	2	0,4	190	0,3	649.966	3,5
País Vasco	17	3,2	294	2,4	2.178.048	8,7
Principado de Asturias	13	2,4	224	3,7	1.022.293	28,8
Región de Murcia	15	2,8	1.289	2,8	1.487.698	15,1
Total	531		8.066		46.934.628	17,2

El seguimiento in situ se realiza en un 5% de los centros seleccionados al azar. Durante el seguimiento in situ se verifica la documentación del consentimiento informado y se realizan comprobaciones de los datos comparando con los informes médicos del paciente.

3.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

En la **Tabla 2** se muestran las variables recogidas. Aunque las referencias utilizadas para su definición en el momento de la aprobación del protocolo eran las vigentes en 2013 (año de aprobación por CEIC), la metodología de obtención no se ha modificado, aunque sí los objetivos de control, motivo por el que hemos actualizado las referencias a las Guías actuales.

Tabla 2. Definición de las variables y criterios utilizados para su categorización (86). Adaptado con permiso de autor.

Situación laboral	Activo: estar en paro o trabajando. Inactivo: jubilado, estudiante o tareas domésticas.
HTA	Se consideró hipertenso al paciente diagnosticado como tal, o que estuviera tomando medicación antihipertensiva (94). La medida de la presión arterial se realizó con el paciente sentado, después de 5 minutos de reposo, mediante 2 determinaciones y obteniendo la media, según indican las recomendaciones europeas del año 2013 (89). Se consideró mal control cuando las cifras de presión arterial eran superiores a 140/90 mmHg (94).
DM	Se consideró diabético al paciente diagnosticado como tal, o que estuviera tomando medicación antidiabética (95,96). Se consideró mal control cuando la HbA1c era superior a 7% en la mayoría de los pacientes, aunque se individualizó según los criterios de la red GedAPS (96).
Dislipemia	Se consideró dislipémico al paciente diagnosticado como tal, o que estuviera tomando medicación hipolipemiente o si en la analítica se detectaban concentraciones de lípidos elevadas en función del riesgo cardiovascular del paciente: colesterol total ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o triglicéridos ≥ 200 mg/dl, para pacientes con Riesgo Cardiovascular normal, o colesterol total ≥ 175 mg/dl, LDL ≥ 100 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en varones o < 46 mg/dl en mujeres o triglicéridos ≥ 150 mg/dl, para pacientes con Riesgo Cardiovascular elevado (97). Además, se consideró mal control si no alcanzaba estos objetivos.
Obesidad	Se definió la obesidad como la existencia de un IMC ≥ 30 kg/m ² , midiendo el peso y la talla en la visita de inclusión (98).
Obesidad abdominal	Se define como la presencia del perímetro abdominal elevado (≥ 102 cm en varón y ≥ 88 cm en mujer) medido en el punto medio entre la cresta ilíaca y el reborde costal (98).
Síndrome metabólico (SM)	De acuerdo a la definición armonizada del consenso internacional que requiere la presencia de tres de los cinco criterios siguientes: a) elevación de glucemia en ayunas (≥ 100 mg/dl) o recibir tratamiento antidiabético con insulina o antidiabéticos orales; b) elevación de la presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg o recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo; c) valores de cHDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres); d) triglicéridos ≥ 150 mg/dl, y el perímetro abdominal ≥ 102 cm (varones) o ≥ 88 cm (mujeres) (99).
Sedentarismo	Se definió sedentarismo como la realización de una actividad física inferior a 30 min de paseo diario de intensidad moderada durante al menos 4 días, según la información obtenida a través de la anamnesis (98).
Tabaquismo	Se define como fumador a aquella persona que refiere en el último mes previo a la inclusión en el protocolo consumir tabaco (cigarros, puros y pipa), al menos una unidad a lo largo del mes, y exfumador al paciente que no ha fumado en el último año. Se consideró fumador en proceso de abandono a aquel sujeto que no ha fumado en el último mes, pero no ha alcanzado el año sin consumo. Se consideró no fumador al que nunca ha fumado (100).

Alcoholismo	Se consideró consumo de riesgo cuando en la entrevista clínica el paciente refería una ingesta por día superior a 4 unidades en los varones (40 g) y 3 unidades en las mujeres (30 g) (101).
Antecedentes familiares de ECV precoz	Se consideró el antecedente familiar de ECV prematura cuando algún familiar de primer grado presentó un evento CV antes de los 55 años de edad, en caso de varón, o 60 años, en caso de mujer(98).
Enfermedad Cardiovascular	Se estableció que un paciente presentaba CI cuando constase documentalmente en la historia clínica los antecedentes o diagnóstico de angor, infarto agudo de miocardio o que se le hubiese realizado algún tipo de revascularización coronaria (98). Se consideró que un paciente padecía una IC, cuando constase en la historia clínica este antecedente (98). La enfermedad cerebrovascular se definió cuando figuraba en la historia clínica el antecedente o diagnóstico de ictus hemorrágico, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio (AIT), estenosis carotídea o se le hubiese practicado una intervención vascular sobre la arteria carótida por aterosclerosis de la misma (98). Se consideró que un paciente presentaba arteriopatía periférica o EAP cuando el valor del índice tobillo brazo medido por el investigador era <0,9 en al menos un miembro, constase en la historia clínica el antecedente o hubiese sido sometido a algún tipo de revascularización en arterias de extremidades inferiores (98).
Nefropatía	Se definió proteinuria al CAC mayor de 300 mg/24 horas (102,103). Se estimó el filtrado glomerular según la fórmula CKD-EPI (104). En base a esto, se clasificó la enfermedad renal crónica en los siguientes estadios: <ul style="list-style-type: none"> - Estadio 1: FGe G1 con albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 2: FGe G2 con albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 3a: FGe G3a con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 3b: FGe G3b con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 4: FGe G4 con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 5: FGe G5 con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3.
Riesgo Cardiovascular	La estratificación de riesgo cardiovascular de los pacientes se realizó siguiendo las tablas SCORE para los países de bajo riesgo (105), clasificando a los mismos en: muy alto, alto, moderado y bajo riesgo cardiovascular.
CAC: cociente albúmina/creatinina, cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, CV: cardiovascular, DM: diabetes mellitus, EAP: enfermedad arterial periférica, ECV: enfermedad cardiovascular, FGe: filtrado glomerular estimado, HTA: hipertensión arterial, IC: insuficiencia cardiaca, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteínas de baja densidad	

Se valoró la adherencia a un patrón de dieta mediterráneo mediante una versión abreviada del *Dietary Score de Panagiotakos* (106) validado para España en comparación con la encuesta utilizada en el estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) (107).

En cada visita anual de seguimiento de la cohorte, se actualizan los datos sociodemográficos, y se registran los datos del día de la visita respecto a exploración física, análisis de sangre y orina, los cuestionarios y se actualizan los tratamientos farmacológicos. Además, se revisa si se han diagnosticado desde la anterior visita nuevos FRCV, si han presentado alguna descompensación severa (que requiera ingreso hospitalario definido como ingreso en planta o estancia en urgencias más de 12 horas), eventos CV incidentes (cardiopatía isquémica, IC, ictus y EAP), retinopatía avanzada o nefropatía que requiriese ingreso hospitalario. Será el investigador el que recopile la información correspondiente al

evento y lo remita al Comité de ética (CE) de forma anónima para que finalmente este comité decida si se cumplen o no los criterios para aceptarlo como tal.

En el seguimiento de la cohorte, para responder al objetivo principal se analizaron:

- ⇒ ECV, que requiriese ingreso o no, que incluyeron: CI, IC, ictus, EAP y FA.
- ⇒ Los fallecimientos por ECV, que incluyeron: descompensación de FRCV, CI, IC, ictus, EAP, FA y enfermedad renal.
- ⇒ Eventos CV, que incluyeron: descompensación de FRCV que requirió ingreso hospitalario, enfermedad cardiovascular, que requiriese ingreso hospitalario o no y fallecimiento por ECV.
- ⇒ Los fallecimientos totales, que incluyeron todas las causas de fallecimiento.
- ⇒ Eventos totales, que incluyeron: descompensación de FRCV que requirió ingreso hospitalario, enfermedad cardiovascular, que requiriese ingreso hospitalario, fallecimiento total y hospitalización por cualquier causa.

Tabla 3. Definición de eventos incidentes (86). Adaptado con permiso de autor.

Evento	Definición
FRCV incidentes	Para cualquier nuevo FRCV que se identifique en el seguimiento, se utilizarán los mismos criterios diagnósticos definidos en la Tabla 2.
Ictus	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento por ictus isquémico, hemorragia cerebral o accidente isquémico transitorio.
Fibrilación auricular	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento que incluya la fibrilación auricular, paroxística, permanente o persistente.
Insuficiencia cardíaca	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento que incluya la IC, tanto con fracción de eyección reducida como preservada.
Cardiopatía isquémica	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento que incluya infarto agudo de miocardio, angina, revascularización coronaria por intervencionismo o cirugía coronaria.
Enfermedad vascular periférica	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento con diagnóstico nuevo de EAP.
Retinopatía avanzada	Registro documentado por hemorragias o exudados de retina o presencia de papiledema.
Descompensación de cualquier FRCV	Ingreso hospitalario o fallecimiento que hayan sido motivados por la descompensación aguda de alguno de los FRCV previamente diagnosticados.
Deterioro de filtrado glomerular	Se considerará deterioro de la función renal cuando, a lo largo del seguimiento, el filtrado glomerular estimado muestre un descenso de 2 desviaciones estándar respecto al valor basal.
Aumento de albuminuria	Se considerará incremento de albuminuria cuando, a lo largo del seguimiento, se observe un incremento de 2 desviaciones estándar respecto al valor basal.
FRCV: factor de riesgo cardiovascular	

3.6 DEFINICIÓN DE LAS LESIONES DE ÓRGANO DIANA MEDIADA POR HIPERTENSIÓN

Las LOMH que se utilizarán como variables objetivo para este trabajo fueron la PP >60 mmHg en mayores de 65 años, la albuminuria, el FGe 30-59 ml/min, HVI e ITB $<0,90$. Además, se consideró globalmente tener una LOMH la confirmación de al menos una de ellas.

La PP >60 mmHg en mayores de 65 años se definió como la diferencia entre PAS y PAD superior a los 60 mmHg en pacientes con más de 65 años (94). La albuminuria se definió como el cociente albúmina/creatinina (CAC) entre 30-300 mg/g (102,103). El FGe 30-59 ml/min se definió empleando la ecuación de CKD-EPI a partir de la creatinina registrada en el análisis de sangre del paciente (89,94,104). La HVI que se estableció en base a la información suministrada por el investigador, pudiendo establecerse el diagnóstico por ECG (índice de Sokolow–Lyon >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; producto del voltaje de Cornell >244 mV*ms) o el ecocardiograma (>115 g/m², en varones; >95 g/m², en mujeres) (94). El ITB se consideró patológico en los casos en los que el cociente entre la determinación de la PAS en miembros inferiores comparado con el brazo dominante era inferior a $<0,9$; esta determinación se podía realizar empleando dispositivos doppler o semiautomáticos validados por parte del facultativo-investigador (94). Todas las determinaciones eran obligatorias, con excepción del ITB que era un registro voluntario subordinado a la disponibilidad de alguno de los dispositivos validados.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado los análisis estadísticos para la presencia de cualquier LOMH global e individualmente para cada una de ellas. Las variables cualitativas se han definido como porcentajes con su intervalo de confianza al 95% (IC95%, representados entre paréntesis), y las variables continuas como media (desviación estándar (DE)). Los contrastes de hipótesis para las variables categóricas se han llevado a cabo mediante cálculo de riesgos de prevalencia y para las variables continuas se ha utilizado la prueba de la t-Student, comparando los pacientes que presentaban la LOMH frente a los pacientes sin ellas.

En el análisis estadístico se muestran los valores p ajustados por el resto de las variables del mismo grupo, analizadas conjuntamente en la misma tabla, según se indica.

El análisis para estimar qué variables se asocian con la presencia de cada LOMH se realizó mediante un análisis multivariante de regresión logística no condicional que incluyó como variables de ajuste la edad, sexo y los FRCV (HTA, dislipemia, DM, tabaquismo, sedentarismo y obesidad medida por IMC y perímetro de cintura) y se presentan los resultados como *odds ratio* (OR) y las OR ajustadas por las variables de cada tabla (ORa) y el intervalo de confianza al 95% (ORa [IC95%]), utilizado en los resultados mostrados en las tablas 4 hasta la 9 y figuras 4 a 9.

Se calculó la incidencia de nuevos casos de LOMH, a partir de los pacientes que en el momento de la inclusión estaban libres de estas lesiones, utilizando un análisis de

supervivencia, mediante el método de *Kaplan-Meier*, y el modelo de regresión de riesgos proporcionales (Cox), para obtener los *hazard ratio* (HR) y sus correspondientes IC95% (HR [IC95%]), y se comparó mediante la prueba de rango logarítmico, para ajustar por sexo, edad, HTA, DM, consumo de alcohol, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, dislipemia, nivel socioeconómico, nivel educación, situación laboral (activa) y hábito tabáquico. Estos resultados se muestran en las figuras 10 a 14 y en el apartado 4.5. Análisis de la incidencia de nuevas LOMH en pacientes con lesiones presentes en la visita de inclusión.

En todas las comparaciones se ha rechazado la hipótesis nula con un error alfa $< 0,05$. Para el análisis de datos se han empleado los programas IBM SPSS versión 22.0 y *STATA 15 Base Reference Manual*. College Station, TX: Stata Press. StataCorp. 2015. Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa *Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos*. Versión 4.2, julio 2016. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>.

4

Resultados

4 RESULTADOS

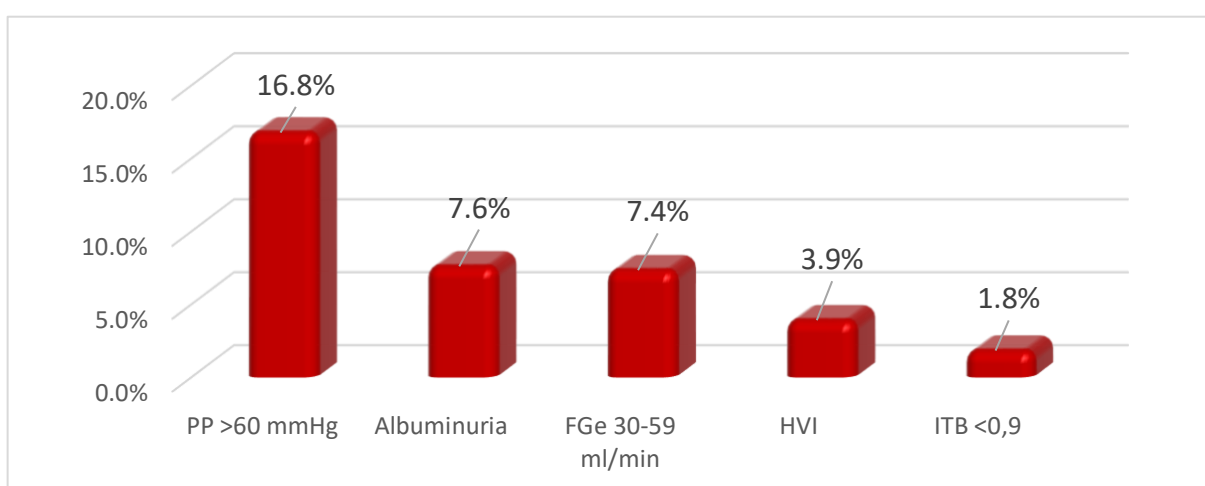
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Se reclutaron un total de 8.066 pacientes válidos para el análisis. En la totalidad de la muestra, el 54,5% eran mujeres y su edad media de 57,9 (14,8) años. La mayor parte de la muestra (60,1%; n=4.843) vivían en medio urbano y tenían un nivel de renta medio (entre 18.000€ y 100.000€) (56,2%; n=4.507). La mayor parte de los pacientes reclutados tenían estudios primarios (54,6%; n=4.380) o secundarios (22,8%; n=1.830).

Los FRCV más prevalentes en la visita de inclusión eran: obesidad abdominal y la dislipemia, presentes en más de la mitad de la muestra, seguidos de HTA y síndrome metabólico, figura 1 del anexo. Respecto al tabaquismo, el 17,6% (16,8%-18,5%) eran fumadores activos en la visita de inclusión, y el 27,5% (26,5%-28,5%) eran exfumadores y se habían mantenido abstinentes en el año previo al reclutamiento. En definitiva, el 46,7% (45,6%-47,7%) habían tenido contacto, presente o pasado, con el tabaquismo; por lo que el 53,3% (52,2%-54,4%) nunca habían fumado. El 16,3% (15,5%-17,1%) alguna ECV.

4.2 PREVALENCIA LOMH EN LA MUESTRA

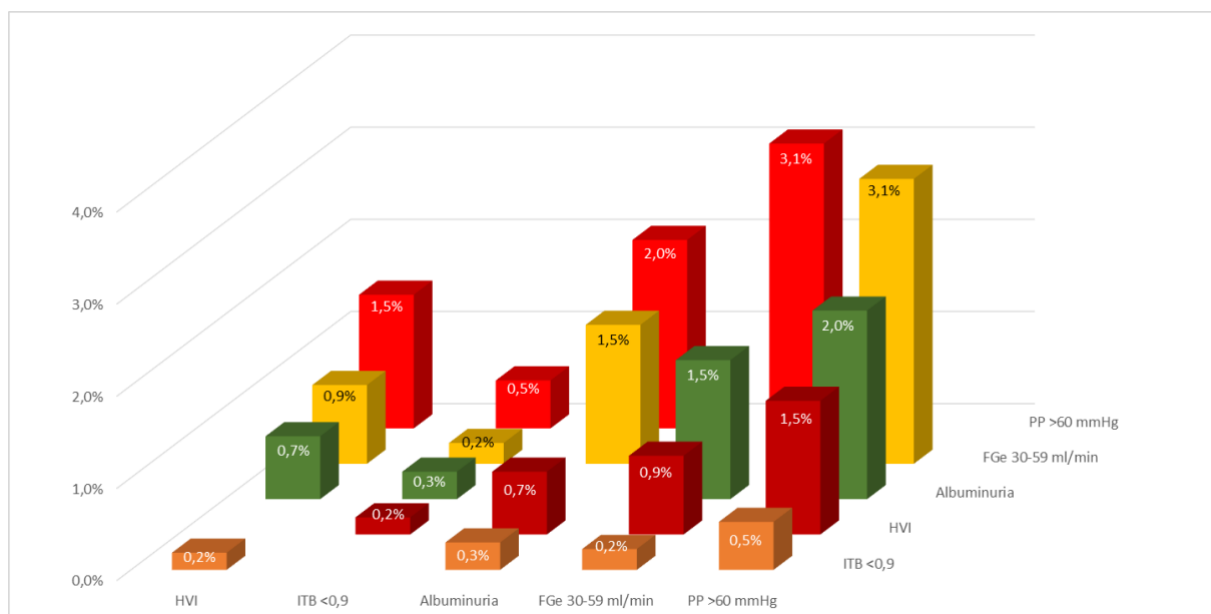
El 25,5% (24,5%-26,4%) de los pacientes presentaban alguna LOMH, siendo la PP >60 mmHg la más frecuente (16,8%), seguida de la albuminuria (7,6%) y el FGe 30-60ml/min (7,4%). La HVI (3,9%) y el ITB <0,90 (1,8%) fueron las menos frecuentes, **Figura 2**.



PP >60mmHg: presión de pulso en mayores de 65 años superior a 60mmHg; FGe: filtrado glomerular estimado; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo-brazo

Figura 2. Prevalencia de cada una de las lesiones subclínicas de órgano diana

Las combinaciones más frecuentes de LOMH fueron la PP >60mmHg con el FGe 30-59 ml/min (3,1%) y PP >60mmHg con la albuminuria (2,0%), seguida de FGe 30-59 ml/min con albuminuria (1,5%), **Figura 3**. Las combinaciones de tres LOMH más frecuentes fueron PP >60mmHg con el FGe 30-59 ml/min y albuminuria (0,73%) seguida de la PP >60mmHg con el FGe 30-59 ml/min y la HVI (0,53%). Las combinaciones de cuatro LOMH más frecuentes fueron PP >60mmHg con el FGe 30-59 ml/min, albuminuria e HVI (0,15%) seguida de la PP >60mmHg con el FGe 30-59 ml/min, albuminuria e ITB <0,9 (0,11%).



PP >60mmHg: presión de pulso en mayores de 65 años superior a 60mmHg; FGe: filtrado glomerular estimado; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo-brazo

Figura 3. Prevalencia de las combinaciones de las lesiones subclínicas de órgano diana

4.3 ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LA PREVALENCIA LOMH CON EL RESTO DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

4.3.1 Análisis de la frecuencia de las LOMH con variables epidemiológicas y clínicas

La presencia de alguna LOMH fue más frecuente en los pacientes varones, de más edad, sin estudios y menor nivel económico que viven en regiones rurales y semiurbanas, tabla 1 del anexo. La tabla 2 del anexo, muestra los resultados de la regresión logística ajustada por el resto de las variables de la tabla. Las variables de la exploración física expuestas en la tabla 3 del anexo, mostraron que los pacientes con LOMH tenían cifras superiores de PAS y PAD y, además, mayor IMC y perímetro abdominal.

El análisis de asociación con los FRCV mostró incremento significativo de prevalencia de LOMH en pacientes con HTA y DM, **Tabla 4**. En los pacientes que no alcanzaban los

objetivos terapéuticos de estos FRCV, se observó un incremento de la prevalencia de LOMH del 187%, para HTA, 59%, para colesterol de baja densidad (c-LDL), y 51%, para la DM.

Tabla 4. Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de LOMH

		n	n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Obesidad Abdominal	No	2.705	794	22,7%	1,77 (1,60-1,96)	0,92 (0,81-1,06)
	Sí	2.887	1.502	34,2%		
Obesidad	No	3.918	1.351	25,6%	1,60 (1,45-1,77)	1,19 (1,04-1,37)
	Sí	1.732	958	35,6%		
HTA	No	3.516	611	14,8%	4,58 (4,12-5,09)	1,73 (1,53-1,97)
	Sí	2.130	1.696	44,3%		
Dislipemia	No	3.141	795	20,2%	2,38 (2,15-2,64)	1,03 (0,92-1,17)
	Sí	2.506	1.512	37,6%		
Sedentarismo	No	4.097	1.520	27,1%	1,36 (1,23-1,52)	1,04 (0,92-1,18)
	Sí	1.553	789	33,7%		
DM	No	4.831	1.520	23,9%	3,06 (2,73-3,43)	1,61 (1,41-1,84)
	Sí	819	789	49,1%		
Tabaquismo	No	4.514	2.055	31,3%	0,49 (0,42-0,57)	1,03 (0,87-1,22)
	Sí	1.136	254	18,3%		

Se representa la prevalencia de alguna LOMH en cada una de las variables.
OR: odds ratio; **ORa:** odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla. **LOMH:** lesión de órgano diana mediada por hipertensión; **DM:** diabetes mellitus. **HTA:** hipertensión arterial

Los parámetros de laboratorio también mostraron asociación con la presencia de LOMH, con niveles más elevados de glucemia ($p < 0,001$) y HbA1c ($p < 0,001$), así como uricemia ($p < 0,001$). El perfil de colesterol mostró niveles inferiores de c-LDL ($p < 0,001$) y colesterol de alta densidad (c-HDL) ($p < 0,001$). La función renal mostró niveles superiores de cociente albúmina-creatinina ($p < 0,001$) e inferiores de FGe ($p < 0,001$), tabla 4 del anexo.

Finalmente, se realizó un análisis multivariante para estudiar el efecto individual de la asociación entre cada variable epidemiológica y clínica con la presencia de LOMH, **Figura 4**. Este análisis confirmó mayor prevalencia de LOMH en pacientes con HTA y DM. También se observó un incremento de la prevalencia en varones, obesos y con la edad, **Figura 4**.

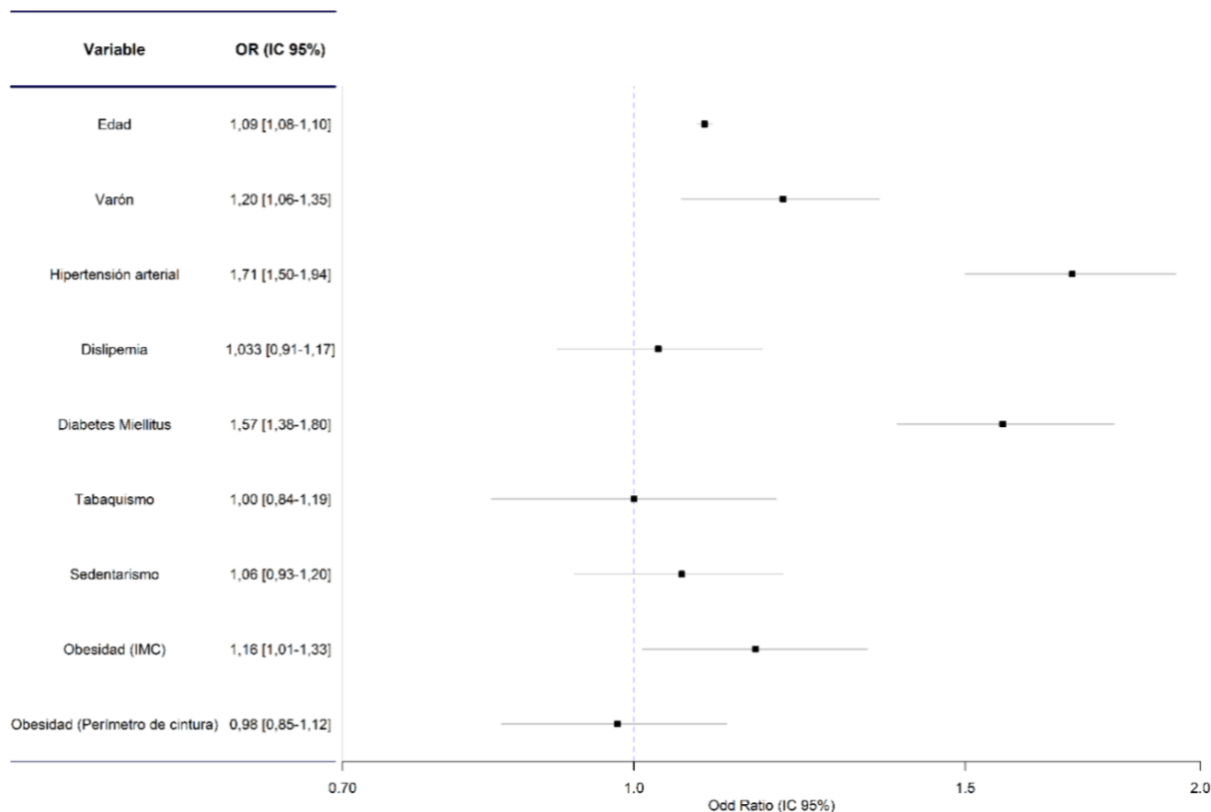


Figura 4. Análisis multivariante para la prevalencia de alguna lesión de órgano diana mediada por hipertensión arterial

4.3.2 Análisis de la frecuencia de PP >60mmHg con variables epidemiológicas y clínicas

La prevalencia de PP >60mmHg fue significativamente más elevada en jubilados y pacientes que se dedican a tareas domésticas. También se observó un incremento, aunque más moderado, de la prevalencia PP >60 en pacientes de zonas rurales y semiurbanas, tabla 5 del anexo. Los pacientes con PP >60mmHg presentaban cifras más elevadas de PAS (p<0,001), PAD (p<0,001) y glucemia (p<0,001), tabla 6 del anexo. El c-LDL (p<0,001) era inferior. La función renal mostró niveles superiores de cociente albúmina-creatinina (p<0,001), tabla 7 del anexo. El análisis con otros FRCV mostró un incremento de la prevalencia en HTA y DM, **Tabla 5**. Sin embargo, fueron el mal control de la HTA (5,85 [4,71-7,29]) y de la dislipemia (1,49 [1,22-1,83]) los que asociaron incremento de prevalencia, sin asociación con el mal control de la DM (1,14 [0,89-1,48]).

Tabla 5. Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de presión de pulso >60mmHg

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Obesidad Abdominal	No	443	12,6%	1,78 (1,58-2,02)	0,98 (0,83-1,17)
	Sí	904	20,4%		
Obesidad	No	802	15,0%	1,44 (1,28-1,63)	1,12 (0,95-1,33)
	Sí	553	20,3%		
HTA	No	300	7,2%	4,85 (4,23-5,57)	1,45 (1,23-1,73)
	Sí	1.052	27,3%		
Dislipemia	No	447	11,2%	2,28 (2,02-2,58)	0,97 (0,83-1,14)
	Sí	904	22,3%		
Sedentarismo	No	887	15,6%	1,33 (1,18-1,51)	0,85 (0,73-1,01)
	Sí	468	19,7%		
DM	No	875	13,6%	2,66 (2,35-3,03)	1,40 (1,20-1,65)
	Sí	480	29,6%		
Tabaquismo	No	1.258	18,9%	0,31 (0,26-0,39)	0,95 (0,73-1,23)
	Sí	97	6,9%		

Se representa la prevalencia de PP >60mmHg en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla. DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial

El análisis multivariante que incluyó variables clínicas y epidemiológicas confirmó el incremento de la prevalencia en pacientes con HTA y DM. La edad también se asoció a incremento de la prevalencia, **Figura 5**.

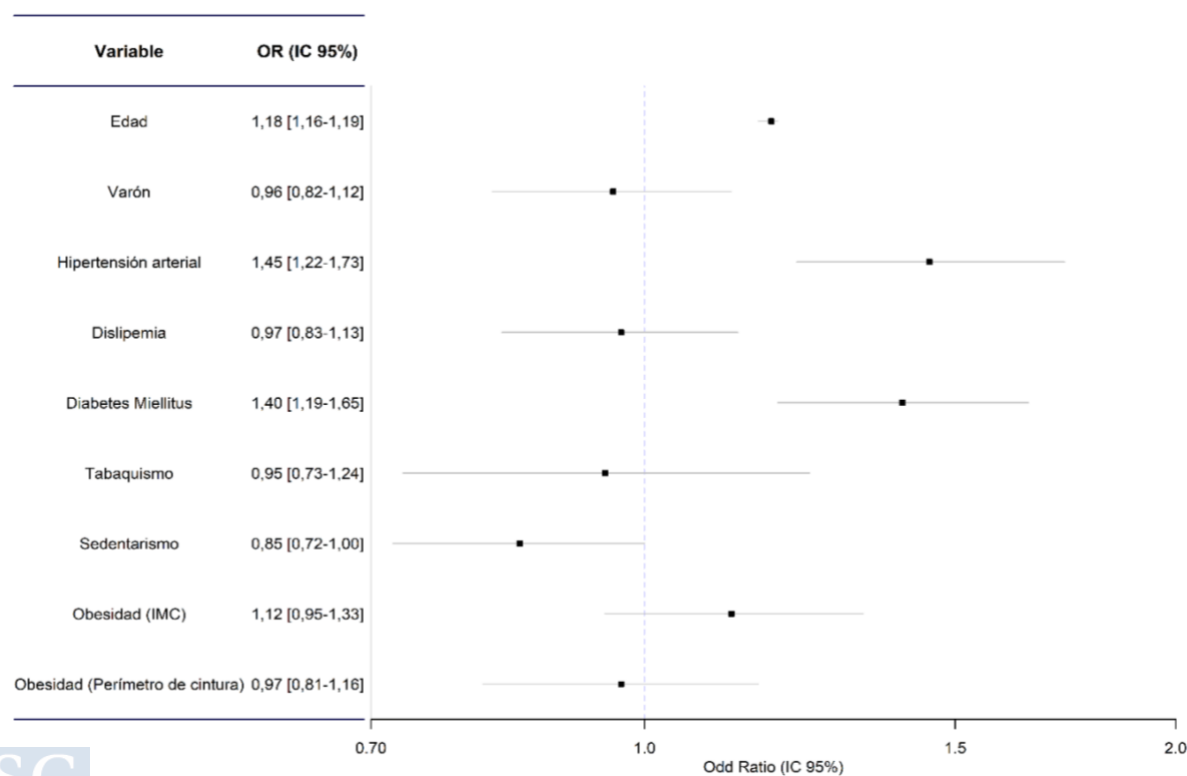


Figura 5. Análisis multivariante para la prevalencia de presión de pulso >60 mmHg

4.3.3 Análisis de la frecuencia de albuminuria con variables epidemiológicas y clínicas

Se observó un incremento de la prevalencia de albuminuria de un 98% en varones, del 71% en sujetos sin estudios y del 48% en pacientes con estudios primarios, además de un incremento del 36% en jubilados, tabla 8 del anexo.

Los pacientes con albuminuria presentaron datos en la exploración física de mayor RCV, con mayor peso e IMC, y cifras más elevadas de PAS, PAD, PP y FC, ver tabla 9 del anexo. Igualmente, en los parámetros analíticos se observaron cifras más elevadas de glucemia ($p<0,001$) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($p=0,008$), así como uricemia ($p<0,001$). El perfil de colesterol mostró niveles inferiores de c-LDL ($p<0,001$) y c-HDL ($p<0,001$). La función renal mostró niveles inferiores de FGe ($p<0,001$), tabla 10 del anexo.

El FRCV que supuso un mayor incremento de la prevalencia de albuminuria fue la DM con un incremento del 134%. Igualmente, la HTA, la dislipemia y la obesidad se asociaron a un incremento de la prevalencia de albuminuria, **Tabla 6**. Asimismo, el mal control de la HTA (1,74 [1,42-2,14]) y DM (1,41 [1,09-1,85]) condicionaron un incremento de la prevalencia de albuminuria. No se observó asociación con el grado de control del c-LDL (1,14 [0,91-1,45]).

Tabla 6. Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de albuminuria

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Obesidad Abdominal	No	196	5,5%	1,76 (1,48-2,10)	1,15 (0,93-1,42)
	Sí	416	9,4%		
Obesidad	No	329	6,2%	1,79 (1,52-2,11)	1,23 (1,02-1,51)
	Sí	286	10,5%		
HTA	No	183	4,4%	2,75 (2,31-3,30)	1,67 (1,36-2,06)
	Sí	432	11,2%		
Dislipemia	No	203	5,1%	2,11 (1,78-2,52)	1,32 (1,09-1,60)
	Sí	412	10,2%		
Sedentarismo	No	409	7,2%	1,22 (1,03-1,46)	0,98 (0,82-1,18)
	Sí	206	8,7%		
DM	No	352	5,5%	3,34 (2,82-3,96)	2,34 (1,95-2,82)
	Sí	263	16,2%		
Tabaquismo	No	513	7,7%	0,93 (0,75-1,16)	1,23 (0,98-1,56)
	Sí	102	7,2%		

Se representa la prevalencia de albuminuria en cada una de las variables.
 OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla.
 DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial

Finalmente, el análisis multivariante mostró que el incremento de la prevalencia de albuminuria era mayor en pacientes con DM, varones, con HTA y obesidad abdominal, así como una mínima influencia de la edad, **Figura 6**.

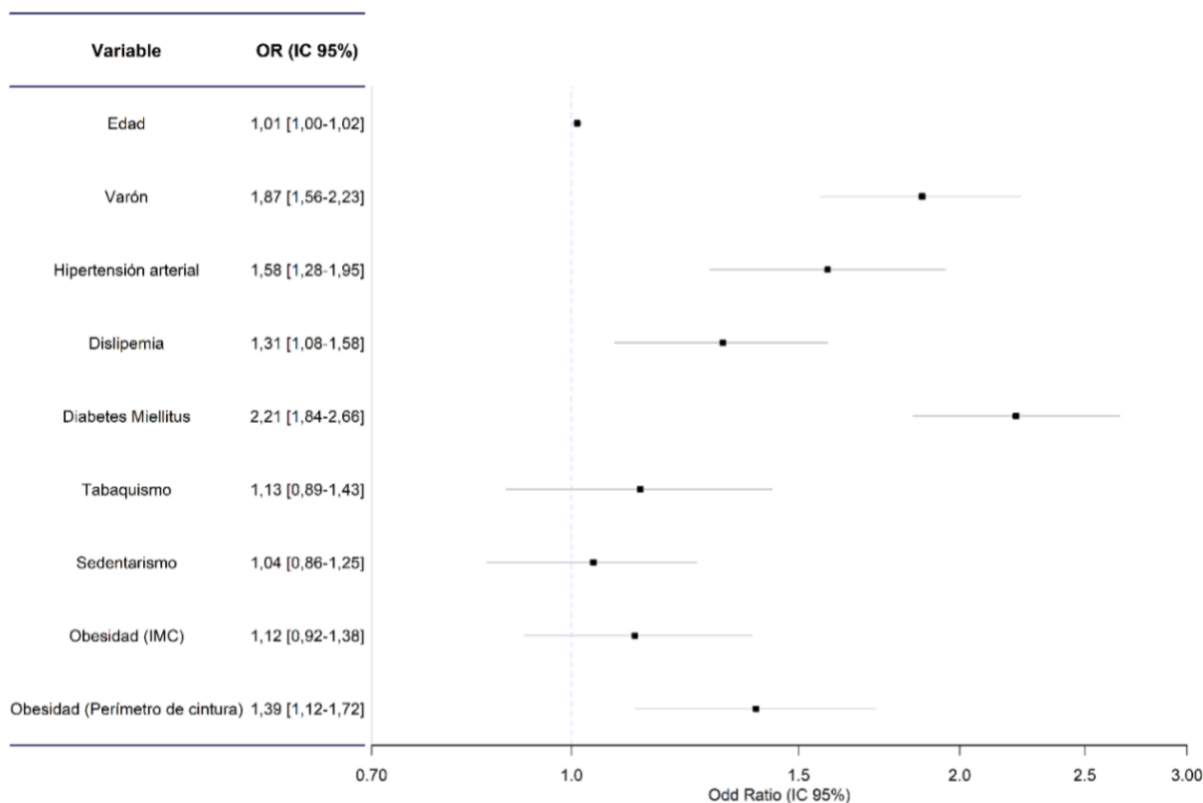


Figura 6. Análisis multivariante para la prevalencia de microalbuminuria

4.3.4 Análisis de la frecuencia de FGe 30-59 ml/min con variables epidemiológicas y clínicas

Se observó asociación de FGe 30-59 ml/min con el bajo nivel socioeconómico, tabla 11 del anexo, y la PP, tabla 12 del anexo. Analíticamente se observó mayor asociación con niveles elevados de glucemia, HbA1c y uricemia, niveles bajos de c-LDL y elevación de cociente albúmina-creatinina, tabla 13 del anexo.

Se observó incremento de FGe 30-59 ml/min con HTA (72%), la DM (33%) y la dislipemia (28%), **Tabla 7**. Asimismo, el mal control de la DM (ORa [IC95%]: 1,81 [1,34-2,45]), el mal control del c-LDL (ORa [IC95%]: 1,29 [1,01-1,67]) y la HTA (ORa [IC95%]: 1,26 [1,00-1,60]) y condicionaron un incremento de la prevalencia de FGe 30-59 ml/min.

Tabla 7. Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de FGe 30-59 ml/min

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Obesidad Abdominal	No	192	5,5%	1,67 (1,40-2,0)	0,93 (0,76-1,16)
	Sí	388	8,8%		
Obesidad	No	341	6,5%	1,44 (1,22-1,72)	1,06 (0,86-1,31)
	Sí	245	9,1%		
HTA	No	113	2,7%	5,01 (4,06-6,18)	1,72 (1,37-2,18)
	Sí	473	12,4%		
Dislipemia	No	167	4,2%	2,62 (2,18-3,16)	1,28 (1,05-1,57)
	Sí	419	10,4%		
Sedentarismo	No	353	6,3%	1,64 (1,39-1,96)	1,19 (0,98-1,44)
	Sí	233	10,0 %		
DM	No	368	5,8%	2,54 (2,14-3,044)	1,33 (1,10-1,62)
	Sí	218	13,6%		
Tabaquismo	No	541	8,2%	0,37 (0,27-0,51)	0,89 (0,64-1,25)
	Sí	45	3,2%		

Se representa la prevalencia de filtrado glomerular estimado 30-59 ml/min en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla.
DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial

Finalmente, el análisis multivariante, **Figura 7**, confirmó el incremento de la prevalencia de FGe 30-59 ml/min en pacientes con HTA, DM y dislipemia. Además, mostró un incremento de la prevalencia con la edad. El sexo masculino se comportó con factor protector.

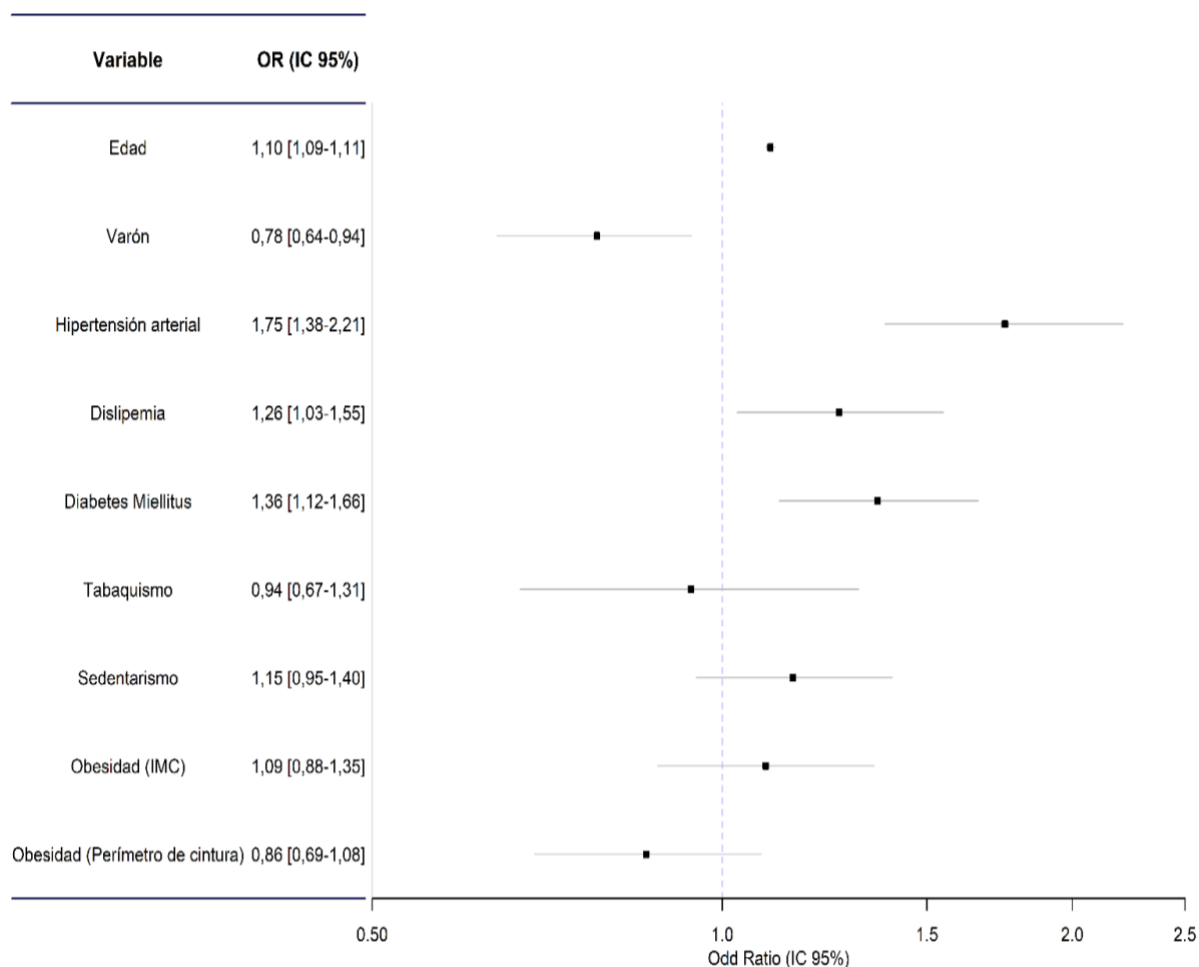


Figura 7. Análisis multivariante para la prevalencia de FGe 30-59 ml/min

4.3.5 Análisis de la frecuencia de HVI con variables epidemiológicas y clínicas

La prevalencia de HVI fue superior en varones y en pacientes con menor nivel de renta, tabla 14 del anexo. Al igual que el resto de LOMH, se observó cifras de PAS y PAD superiores, tabla 15 del anexo, con valores analíticos de glucemia y c-LDL más elevados, tabla 16 del anexo.

El FRCV que supuso un mayor incremento de la prevalencia de HVI fue la HTA. También se observó influencia del sedentarismo y la DM, **Tabla 8**. Asimismo, el mal control de la DM (ORa [IC95%]: 1,68 [1,16-2,47]) y la HTA (ORa [IC95%]: 1,43 [1,07-1,92]) condicionaron un incremento de la prevalencia de HVI. El mal control del c-LDL no condicionó un cambio significativo (ORa [IC95%]: 1,10 [0,80-1,52]).

Tabla 8. Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Obesidad Abdominal	No	115	3,3%	1,39 (1,11-1,77)	0,75 (0,57-0,99)
	Sí	199	4,5%		
Obesidad	No	177	3,3%	1,58 (1,26-1,99)	1,21 (0,93-1,60)
	Sí	140	5,2%		
HTA	No	57	1,4%	5,23 (3,92-7,0)	2,94 (2,13-4,07)
	Sí	260	6,7%		
Dislipemia	No	101	2,5%	2,17 (1,71-2,76)	1,16 (0,90-1,50)
	Sí	216	5,3%		
Sedentarismo	No	181	3,2%	1,85 (1,48-2,33)	1,48 (1,17-1,88)
	Sí	136	5,7%		
DM	No	199	3,1%	2,45 (1,940-3,11)	1,38 (1,08-1,77)
	Sí	118	7,3%		
Tabaquismo	No	273	4,1%	0,75 (0,54-1,04)	1,18 (0,84-1,68)
	Sí	44	3,1%		

Se representa la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en cada una de las variables.
 OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla.
 DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial

Finalmente, el análisis multivariante confirmó el incremento más importante de la prevalencia de HVI asociado a la HTA, pero con una influencia importante del sexo masculino, el sedentarismo y la DM. Al igual que en otras LOMH, la edad influyó, aunque de forma mínima, **Figura 8**.

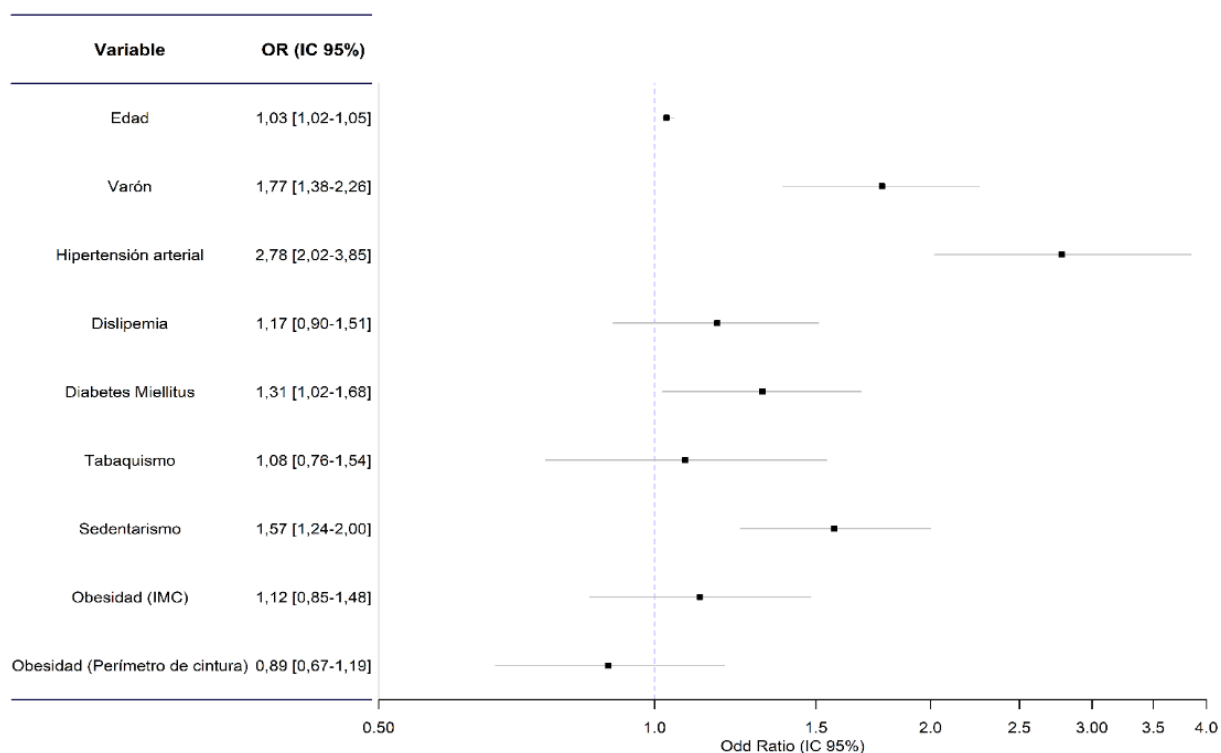


Figura 8. Análisis multivariante para la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda

4.3.6 Análisis de la frecuencia de ITB <0,90 con variables epidemiológicas y clínicas

Ninguna de las variables sociodemográficas, tabla 17 del anexo, ni de la exploración física, tabla 18 del anexo, ni del análisis de sangre, tabla 19 del anexo, mostraron asociación con el ITB <0,90.

La DM fue el único FRCV que supuso un incremento de la prevalencia de ITB <0,90 **Tabla 9**, asociación confirmada en el análisis multivariante. Asimismo, sólo el mal control del c-LDL supuso un incremento de la prevalencia de ITB <0,90 (2,86 [1,56-5,28]), mientras que el grado de control de la HTA (1,04 [0,68-1,61]) ni de la DM (0,67 [0,37-1,23]) supusieron cambio alguno en la prevalencia.

Tabla 9. Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de índice tobillo-brazo <0,9

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Obesidad Abdominal	No	61	1,7%	1,15 (0,83-1,60)	0,85 (0,58-1,26)
	Sí	88	2,0%		
Obesidad	No	93	1,7%	1,18 (0,85-1,66)	1,01 (0,68-1,51)
	Sí	56	2,1%		
HTA	No	57	1,4%	1,76 (1,27-2,47)	1,10 (0,74-1,63)
	Sí	92	2,4%		
Dislipemia	No	54	1,4%	1,75 (1,25-2,46)	1,24 (0,87-1,79)
	Sí	95	2,4%		
Sedentarismo	No	96	1,7%	1,33 (0,95-1,87)	1,22 (0,86-1,74)
	Sí	53	2,2%		
DM	No	99	1,5%	2,03 (1,44-2,87)	1,52 (1,06-2,21)
	Sí	50	3,1%		
Tabaquismo	No	133	2,0%	0,56 (0,33-0,95)	0,70 (0,41-1,20)
	Sí	16	1,1%		

Se representa la prevalencia de índice tobillo-brazo <0,90 en cada una de las variables.

OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla.

DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial

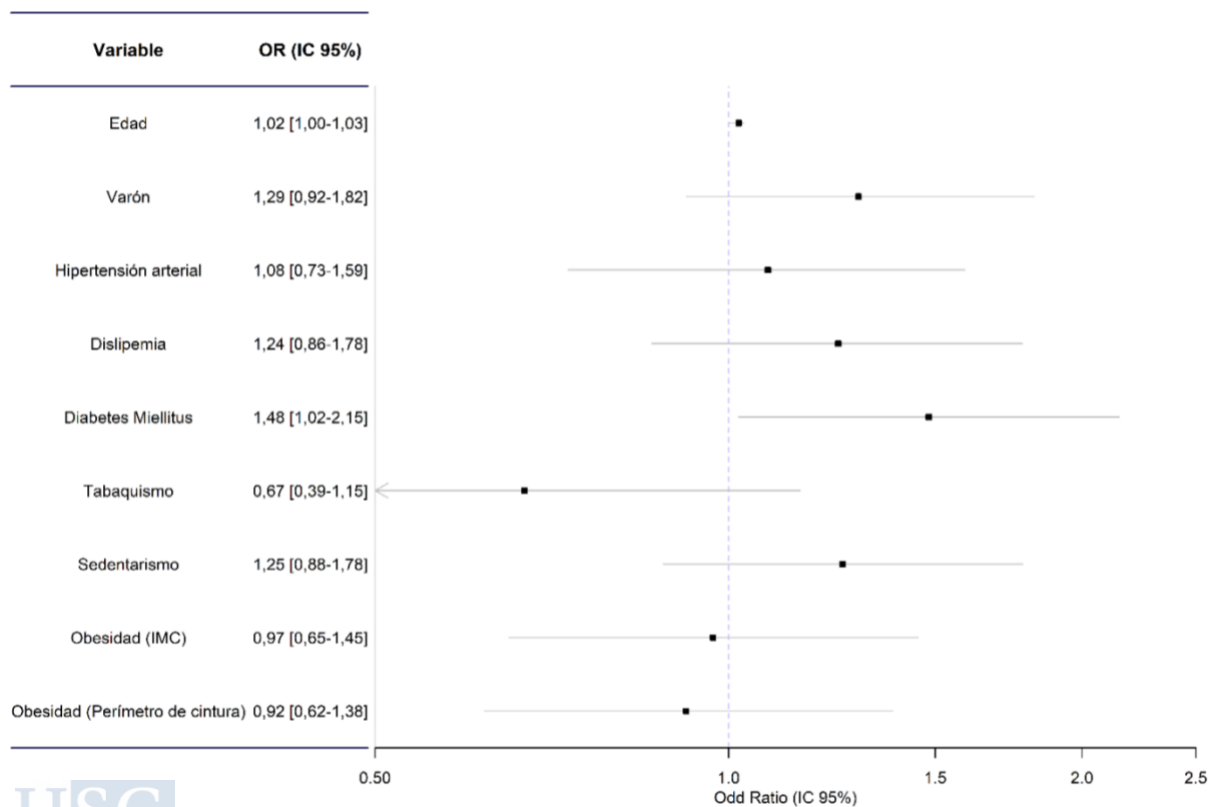


Figura 9. Análisis multivariante para la prevalencia de ITB <0,90

4.4 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE NUEVAS LOMH EN PACIENTES SIN AFECTACIÓN EN LA VISITA DE INCLUSIÓN

4.4.1 Riesgo de incidencia de LOMH en general

Se observó una tasa de incidencia de nuevas LOMH de 7,6 pacientes/100 pacientes/año en los pacientes que en la visita de inclusión no presentaban ninguna LOMH (n=3.652).

En la **Figura 10** se muestra qué variables condicionaron la aparición de alguna LOMH a lo largo del período de observación, siendo la obesidad (1,57 [1,06-2,30]) y la HTA (1,47 [1,18-1,82]) las que mostraron mayor incremento del riesgo, seguidas del sexo masculino y de la edad

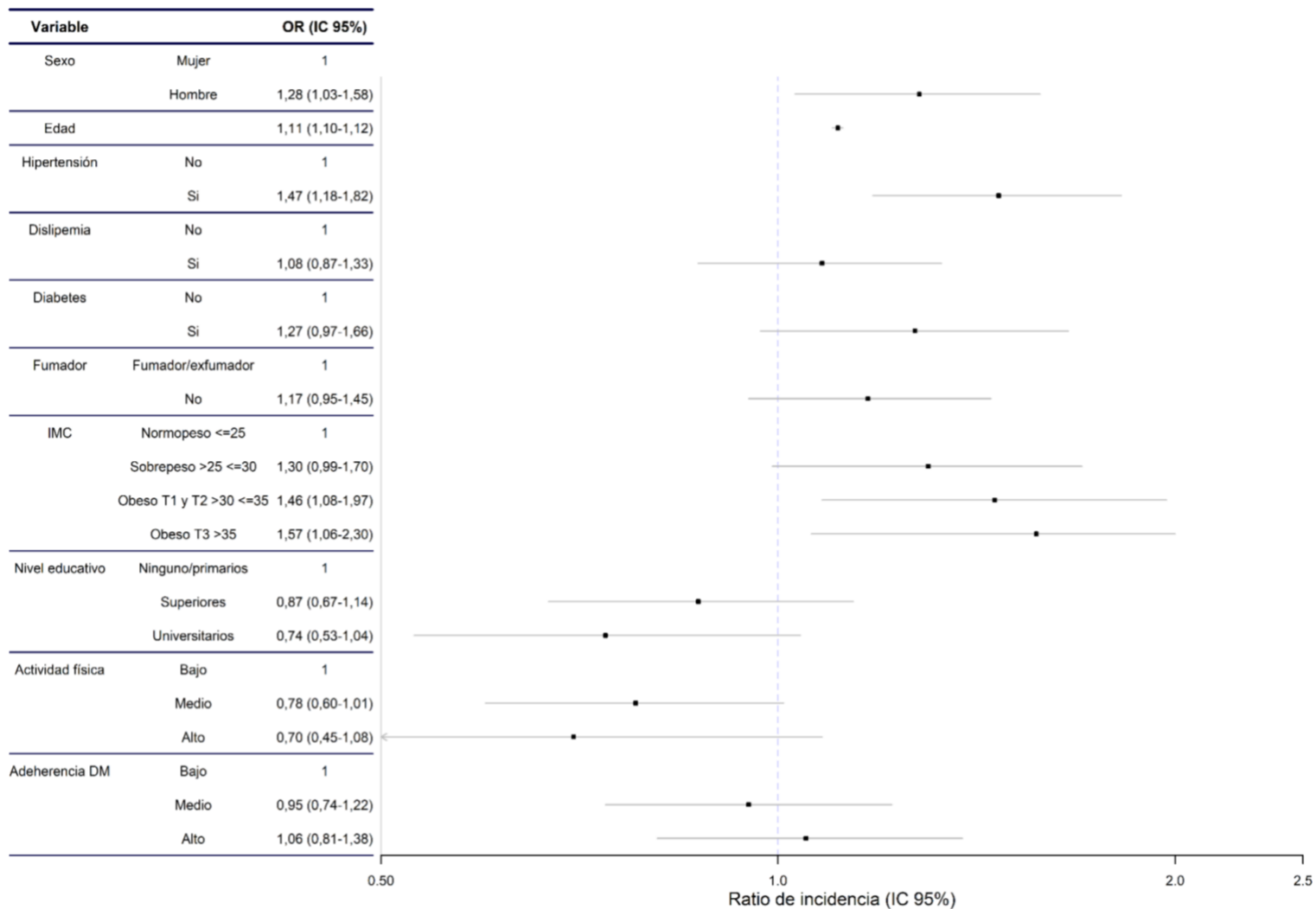


Figura 10. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de lesiones de órgano diana mediadas por hipertensión

4.4.2 Riesgo de incidencia de Presión de Pulso >60mmHg

La tasa de incidencia para nuevos casos de PP >60mmHg fue de 4,6 pacientes/100 pacientes/año en los pacientes que en la visita de inclusión no presentaban ninguna LOMH (n=4.146).

En la **Figura 11** se muestra qué variables condicionaron la aparición de nuevos casos de PP >60 mmHg a lo largo del período de observación, siendo la DM (1,46 [1,11-1,93]) y la edad (1,22 [1,20-1,24]) las que incrementaron el riesgo.

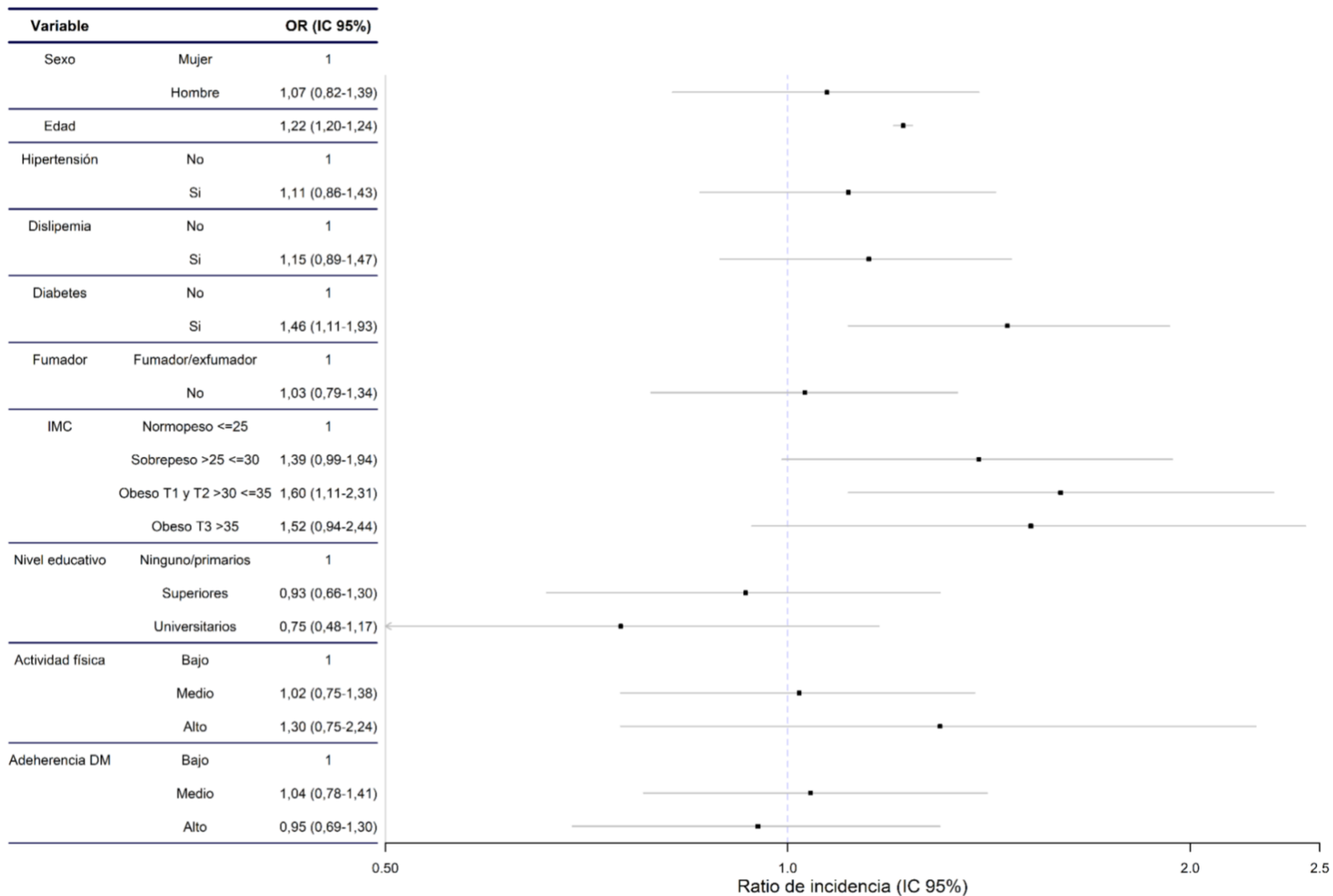


Figura 11. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de presión de pulso >60mmHg

4.4.3 Riesgo de incidencia de albuminuria

La tasa de incidencia para nuevos casos de albuminuria fue de 1,9 pacientes/100 pacientes/año en los pacientes que en la visita de inclusión no presentaban ninguna LOMH (n=4.545).

En la **Figura 12** se muestra que la DM y la HTA fueron las variables que más incrementaron el riesgo de nuevos casos de albuminuria. También el sexo masculino mostró mayor riesgo. La edad mostró una tendencia a incrementar el riesgo, pero sin alcanzar significación estadística.

La actividad física, especialmente en los niveles más elevados, se comportó como factor protector y el nivel educativo más alto mostró tendencia a la protección, pero sin alcanzar significación estadística.

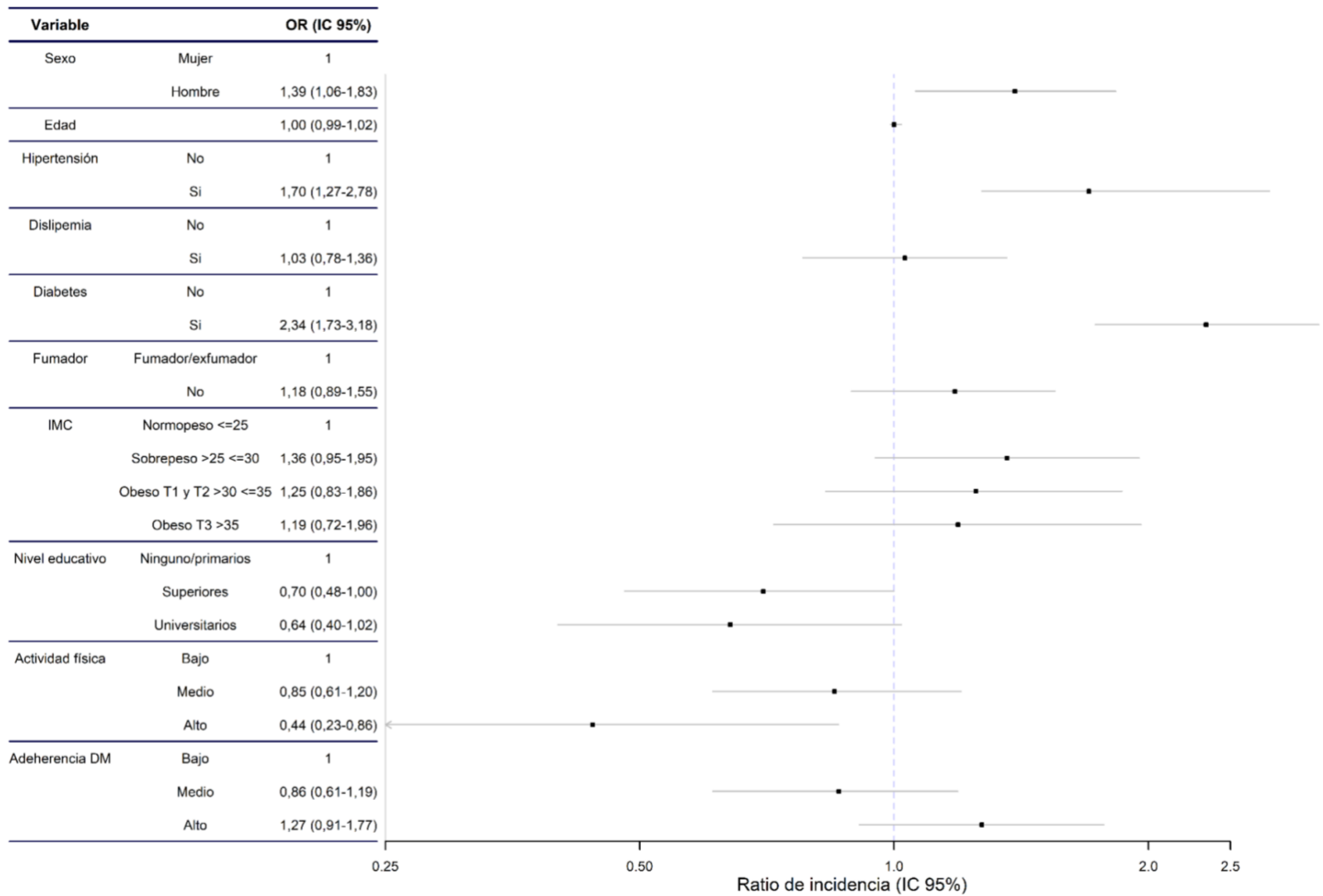


Figura 12. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de albuminuria

4.4.4 Riesgo de incidencia de FGe 30-59ml/min

La tasa de incidencia para nuevos casos de FGe 30-59ml/min fue de 2,1 pacientes/100 pacientes/año en los pacientes que en la visita de inclusión no presentaban ninguna LOMH (n=4.549).

En la Figura 13 se muestra que las variables que incrementaron el riesgo de desarrollar FGe 30-59 ml/min a lo largo del período de observación, fueron la HTA seguida de la edad. El nivel educativo mostró una tendencia a un efecto protector, pero sin alcanzar significación estadística.

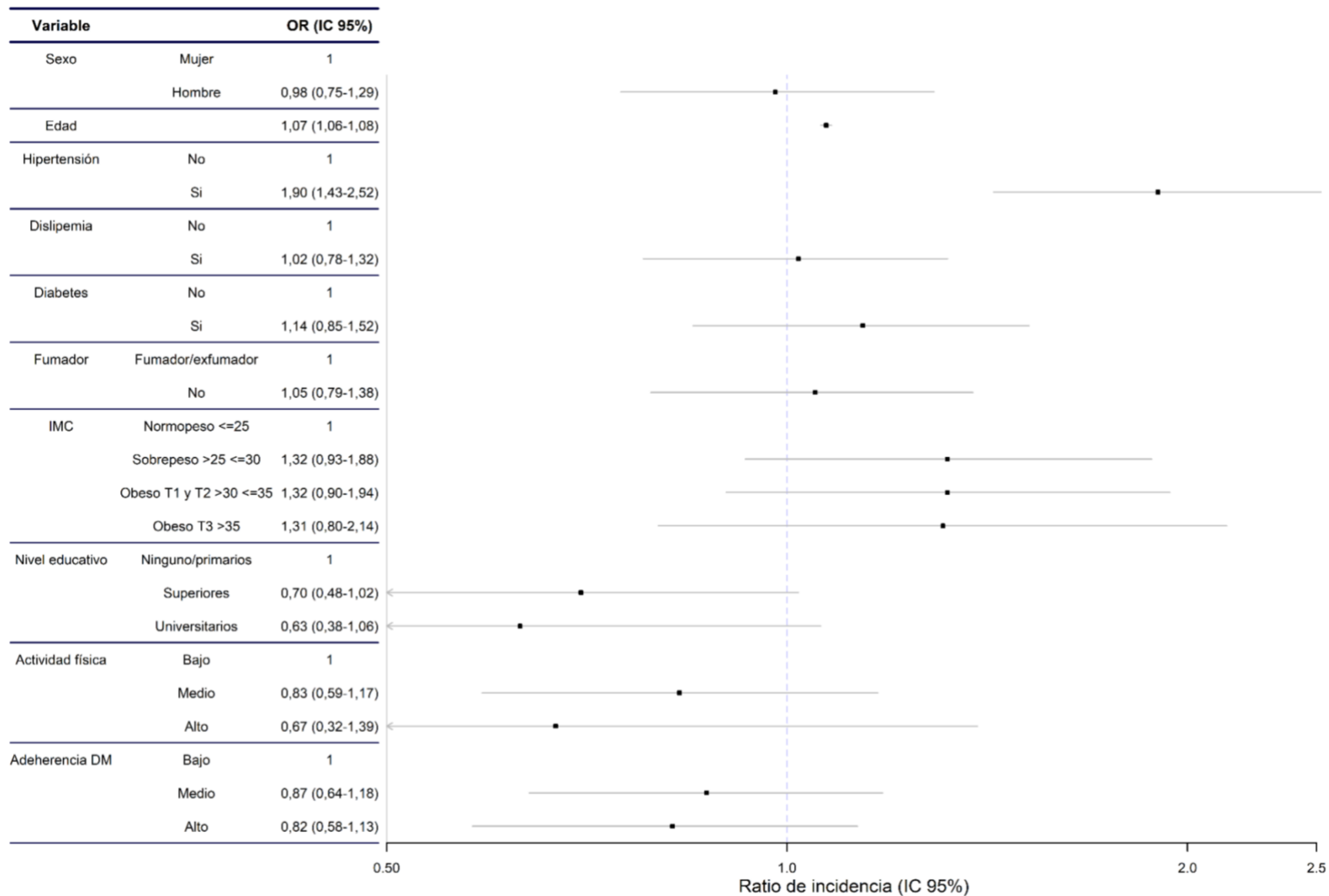


Figura 13. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de FGe 30-59 ml/min

4.4.5 Riesgo de incidencia de HVI

La tasa de incidencia para nuevos casos de HVI fue de 0,5 pacientes/100 pacientes/año en los pacientes que en la visita de inclusión no presentaban ninguna LOMH (n=4.549).

En la **Figura 14** se muestra que la mayor incidencia de HVI a lo largo del período de observación fue en varones y pacientes con HTA, seguidas de la edad.

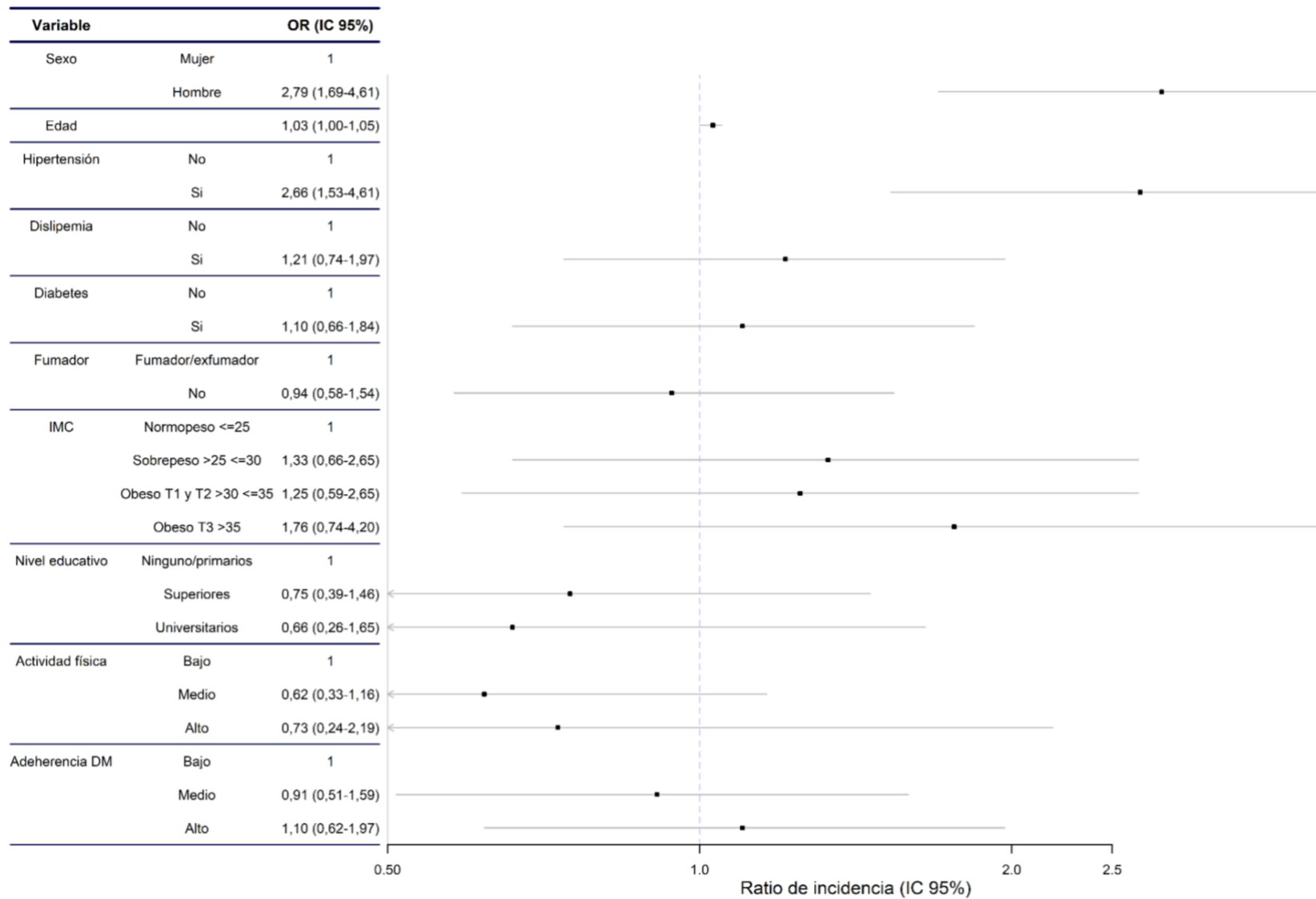


Figura 14. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de HVI

4.4.6 Riesgo de incidencia de ITB <0,90

La tasa de incidencia para nuevos casos de ITB <0,90 fue de 0,5 pacientes/100 pacientes/año en los pacientes que en la visita de inclusión no presentaban ninguna LOMH (n=4.756).

4.5 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE NUEVAS LOMH EN PACIENTES CON LESIONES PRESENTES EN LA VISITA DE INCLUSIÓN

Se analizó el riesgo de incidencia de nuevas LOMH en los pacientes que, en la visita basal, tenían alguna lesión. Se observó que los pacientes que en la visita basal tenían albuminuria presentaron un incremento del riesgo de incidencia de desarrollar FGe 30-59 ml/min (3,17 [1,45-6,70]), y PP >60mmHg (2,21 [1,03-4,66]). También se ha observado incremento del riesgo de HVI (2,76 [0,32-10,82]), pero no ha alcanzado significación estadística.

Los pacientes con PP >60mmHg en la visita basal presentaron un incremento del riesgo de incidencia de desarrollar FGe 30-59ml/min (2,04 [1,31-3,20]). También se observó un incremento de albuminuria (1,62 [0,77-3,07]) e HVI (4,77 [0,57-17,77]), pero que no alcanzaron significación estadística.

4.6 RESUMEN DE RESULTADOS

A continuación, dada la extensión de los resultados, procedemos a exponer de forma más esquemática los aspectos más importantes de los resultados:

- 1) Una cuarta parte de los pacientes que son atendidos en AP tienen LOMH y su incidencia es de 7,6 casos/100 pacientes/año.
- 2) Las LOMH más frecuentes son la PP >60mmHg y las lesiones renales (albuminuria y FGe 30-59ml/min). La elevación de la PP se asocia con el mayor grado de presión arterial y peor control de la misma, al igual que ambas lesiones renales.
- 3) Las variables más asociadas tanto a la presencia como a la incidencia de LOMH son la obesidad, HTA y DM, en pacientes varones y de mayor edad.
- 4) La asociación de las LOMH con la dislipemia ha sido escasa, pero en el seguimiento del paciente con FRCV, no se puede descartar cierto papel de la hipercolesterolemia, aunque de menor impacto que los anteriormente citados.
- 5) Las tres lesiones más prevalentes e incidentes (PP >60mmHg, albuminuria y FGe 30-59ml/min.) parecen relacionarse entre sí, favoreciendo el desarrollo de nuevas LOMH cuando los pacientes ya presentan una de ellas, por lo que su relación con el pronóstico CV no se puede descartar un efecto sinérgico.

5

Discusión

5 DISCUSIÓN

Los resultados presentados en nuestro trabajo, sobre una muestra de 8066 pacientes reclutados en AP, muestran que más de una cuarta parte de los pacientes atendidos en AP tienen LOMH, y que su incidencia, en los pacientes sin LOMH al inicio del estudio, alcanza a otro cuarto de la muestra. La incidencia está condicionada por factores epidemiológicos como la edad (el más importante) y el sexo masculino; y la HTA como el FRCV clásico más relevante. La DM tiene un papel muy relevante en el desarrollo de albuminuria y en el incremento de la PP >60mmHg. Como factores protectores, sólo la actividad física ha mostrado efecto protector en la albuminuria y otros como el nivel educativo mostró cierto efecto protector en el deterioro del FGe pero sin alcanzar significación estadística.

A su vez la prevalencia de LOMH está condicionada por la edad, con un efecto mucho más moderado que en la incidencia, la HTA y la DM, como las dos más importantes, y el sexo masculino.

La estrecha vinculación observada entre cada una de las LOMH y los FRCV clásicos como la edad, sexo masculino, HTA, DM u obesidad, nos confirma su estrecha vinculación en el continuum cardiovascular, como fase intermedia en el avance hacia la ECV, pero el análisis longitudinal muestra que es especialmente importante la asociación con la edad y la HTA. Por lo tanto, la presencia de alguna LOMH describe una situación de mayor RCV, y por lo tanto, modificador del riesgo en los pacientes en los que se les estima utilizando los algoritmos tradicionales. Su carácter de reversibilidad, además, los convierte en dianas terapéuticas, siendo necesaria su identificación para poder corregirlos y modificar así el RCV identificado en los pacientes.

Tras una exhaustiva revisión bibliográfica del tema, es la primera vez que se analiza simultáneamente la frecuencia y la incidencia de varias LOMH y su relación con otros factores clínico-epidemiológicos (como la edad, sexo, nivel socioeconómico y FRCV) en una cohorte prospectiva de pacientes reclutados y a seguimiento en Atención Primaria, lo que nos ha permitido confirmar que existe una vinculación directa de todas ellas con la edad y la HTA y, en el caso particular de la DM, existe un riesgo elevado de albuminuria.

Otros factores implicados son los relacionados con el nivel socioeconómico, muy comentados como posible FRCV, pero con evidencia poco sólida hasta el momento. Nuestros resultados muestran que el menor nivel socioeconómico y educativo se asocian a mayor frecuencia de LOMH en general y de daño renal e HVI en particular, que coinciden con los resultados del estudio KNOW-CKD (*KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease*) (108).

Respecto a la presencia de LOMH, hemos descrito que el 29% de nuestra muestra, presentaban alguna LOHM, y que esta frecuencia era mayor con el número de FRCV. Las lesiones renales, albuminuria y FGe 30-60ml/min fueron las siguientes más frecuentes, con una frecuencia superior a la descrita en otros estudios poblacionales como Framingham, en que se describió una prevalencia de 4,2%, y 3,8%, respectivamente (15). Esta diferencia podemos justificarla porque nuestro trabajo se ha realizado sobre una muestra clínica, con una frecuencia superior de FRCV y peor grado de control de los mismos, lo que justifica la mayor frecuencia de LOMH y ECV en comparación con estudios poblacionales. Sin embargo, sólo el 3,9% de nuestra muestra presentaban HVI, frente al 9,0% del estudio Framingham (15). Esta diferencia se podría explicar porque en el estudio Framingham aun siendo poblacional se realizaba obligatoriamente ECG y ecocardiograma a todos los pacientes lo que podría permitir identificar más casos de HVI que en nuestro trabajo en el que el ecocardiograma sólo se realiza en caso de indicación clínica, quedando subordinado el diagnóstico de la HVI al uso del ECG. El 1,8% de nuestros pacientes presentaron ITB $<0,90$, cifra similar a la descrita en Framingham 1,4% (15), ya que una vez más en este estudio era obligatoria la realización de una determinación de ITB, mientras que en nuestro trabajo su realización estaba condicionada a la disponibilidad de la misma en el centro participante. Por lo tanto, cabe esperar que haya más pacientes con ITB patológico en el estudio IBERICAN del que está descrito.

Esta variabilidad observada entre diferentes muestras, siendo superior la frecuencia de LOMH en pacientes con mayor RCV se confirma en estudios realizados en sujetos sanos, sin ningún FRCV, en los que no se identificó ninguna LOMH (109), pasando por estudios realizados en sujetos con HTA en los que la prevalencia de LOMH fue similar a la descrita por nosotros: albuminuria 20,5% y FGe <60 ml/min 2,6%. (110). Por otro lado, en un estadio más avanzado del continuum CV, Wang et al (*China Hypertension Survey*) sobre 21.243 pacientes con HTA y ECV que describieron cifras similares a las mostradas en nuestro trabajo. Los autores observaron una frecuencia de albuminuria del 23,1% y de PP >60 mmHg del 22,1%, entre las más frecuentes y FGe30-59ml/min (6,4%) e ITB $<0,90$ (6,2%) como menos frecuentes (111). La hipótesis que relaciona la frecuencia de LOMH con el RCV se ve reforzada por el trabajo de Del Pozo-Valero et al que mostró que la prevalencia de LOMH fue mayor con el riesgo CV estimado y la PA nocturna se asoció a mayor incidencia de nuevas LOMH (112).

Por último, el papel intermedio de las LOMH en el pronóstico CV ha sido descrito para todas ellas (15,110). Recientemente, el estudio PIUMA en una muestra de 3.247 pacientes seguidos durante 9,9 años mostró que los mejores predictores del RCV son la HVI y ambos parámetros de la enfermedad renal (FGe 30-59ml/min y albuminuria) (113). Esta vinculación con el RCV ha hecho que muchos autores aboguen por el tratamiento de los FRCV buscando no sólo el control de los mismos, que es importante, sino la protección o regresión de las LOMH (114).

5.1 PRESIÓN DE PULSO >60 MMHG

La PP >60 mmHg ha sido la LOMH más frecuente en nuestro trabajo y la tercera en incidencia, después de ambas lesiones renales. Su frecuencia ha estado condicionada por tres FRCV como son la edad, HTA y la DM y su incidencia por la edad y la DM. Lógicamente, como LOMH más recientemente establecida, todavía hay poca información que analice su papel en este grupo de patologías.

La PP ha sido muy estudiada como parámetro de la HTA y se ha analizado su relación con otras LOMH. Así en sujetos con HTA se ha descrito que es la mejor predictora de otras LOMH (110). Estos resultados coinciden con trabajos clásicos como el estudio Framingham, identificando su relación como el resto de las LOMH con excepción del FGe<60ml/min (15).

La relación observada tanto en el análisis transversal como longitudinal de la PP >60mmHg con la DM ya ha sido establecida en otros estudios en nuestro país como LOD-Diabetes (115). Los autores describieron una asociación entre la DM y la presencia de lesiones vinculadas a la rigidez arterial, como la PP >60mmHg, sin influencia de otras patologías metabólicas como el síndrome metabólico (116). Además, describieron un interesante efecto de las alteraciones hemodinámicas causadas por los FRCV en la progresión de las LOMH cardíacas y renales (117). En comparación con IBERICAN, este trabajo no analizó particularmente el efecto sobre la PP y el tamaño muestral apenas incluía 110 pacientes (115).

Otros trabajos con mayor tamaño muestral, pero en un análisis transversal, como el estudio Mark, observaron que las LOMH vinculadas a la rigidez arterial si eran más prevalentes en pacientes con Síndrome Metabólico. Sin embargo, no incluyeron en el análisis la PP (118).

Respecto a la asociación con otras LOMH, nuestro estudio ha mostrado que la PP >60mmHg se ha asociado con mayor frecuencia a las lesiones renales, FGe 30-60ml/min y albuminuria. Aunque no hemos identificado ningún trabajo que relacione LOMH implicando a la PP >60 mmHg, el trabajo de Bai et al observó relación entre la rigidez arterial y la presencia de albuminuria (119), mientras que el trabajo de Chao describió asociación con la albuminuria y la HVI, pero no con el deterioro del FGe (120). Estas diferencias pueden deberse a que ambos estudios únicamente estudiaron las asociaciones que acabamos de presentar en sujetos con HTA, sin tener en cuenta otras variables epidemiológicas, como edad y sexo, o clínicas, como otros FRCV. Nuestros resultados integra en el análisis todas las variables, y hemos podido observar una importante asociación con el FGe 30-59ml/min. También hemos observado un incremento del riesgo de albuminuria y de HVI como en los resultados anteriormente referidos, pero sin alcanzar significación estadística, lo que se podría explicar por el escaso tiempo de observación o el reducido número de casos incidentes como en la HVI. Probablemente el diseño y tamaño muestral de IBERICAN nos permitirá analizar en más profundidad y detalle estas relaciones, cuando esté disponible más tiempo de seguimiento.

5.2 ALBUMINURIA

En nuestra muestra hemos descrito mayor riesgo de presencia de albuminuria en los pacientes con HTA (35) y DM (36), que pueden tener implicación tanto de forma aislada como conjunta en el desarrollo de albuminuria (121). Esta asociación es conocida y descrita desde hace décadas, tal y como se ha comentado en la introducción de esta tesis.

Nuestro trabajo, además ha descrito asociación de esta LOMH con otros FRCV que representan trastornos metabólicos como la obesidad abdominal y la dislipemia. En el caso de la obesidad ya ha sido descrita su asociación con la albuminuria, de hecho, Ou et al describieron que todos los parámetros definitorios de diversos fenotipos de obesidad se asociaron con la presencia de obesidad (122). La importancia de nuestros resultados es el análisis conjunto de los diferentes FRCV y LOMH simultáneamente, lo que nos permite ser algo más concluyentes que estudios que centran sus análisis en uno o la combinación de dos FRCV. Prueba de ello, es que hasta la fecha sólo análisis de polimorfismos genéticos (123) o de grandes bases de datos genéticas (124) habían descrito la asociación entre obesidad y albuminuria, y todos ellos en pacientes con DM. Nuestros resultados son los primeros que muestran una asociación entre obesidad y albuminuria independiente de la coexistencia de HTA y DM.

Por otro lado, la asociación con la hipercolesterolemia parece una novedad ya que, tras una revisión bibliográfica exhaustiva, no hemos encontrado ningún trabajo que haya estudiado esta asociación, probablemente porque todos los estudios de RCV centrados en la albuminuria se realizan en pacientes con HTA y/o DM, sin prestar atención a los niveles de colesterol o sin encontrar ninguna asociación que merezca la pena mencionar. En nuestra opinión, la hipercolesterolemia, junto a la obesidad y la DM representan trastornos metabólicos estrechamente vinculados y que podrían incluso representar diferentes fases de la primera etapa del continuum CV, en el que tras la obesidad debutan la HTA y la hipercolesterolemia, seguida años después de la DM (125).

Además de esta asociación entre FRCV y la albuminuria, en nuestra muestra la albuminuria fue la segunda LOMH más frecuente y la que más incidencia presentó en los pacientes sin LOMH en la visita basal, lo que la convierte en una de las LOMH más importantes en los pacientes que debemos seguir en AP para el control de sus FRCV, ya que el control de estos FRCV y la reversión de la albuminuria ayudaría a reducir el RCV (126)

En el caso de la incidencia sí que la HTA y la DM se comportaron en nuestro trabajo como variables con mayor riesgo de desarrollarla en el período de observación, de igual modo que la actividad física se comportó como factor protector. Esto podría, tal como hemos comentado en el párrafo anterior, tener un papel destacado las alteraciones metabólicas vinculadas a la obesidad, sedentarismo y DM, que habitualmente juegan un papel destacado en las mujeres (127).

La coexistencia de albuminuria, en nuestro trabajo, con otras LOMH ha sido más alta con la PP >60mmHg y el FG 40-60 ml/min. La rigidez arterial ha sido descrita como un factor independiente de desarrollo de albuminuria (128), lo que puede justificar los resultados

observados, tal y como se ha descrito anteriormente. Además, hemos confirmado asociación también en cuanto a incidencia de ambas lesiones en pacientes que previamente presentaban albuminuria, por lo que parece evidente que existe una correlación entre las tres que, sin duda, influirá en el pronóstico CV de los pacientes de nuestra cohorte.

La asociación con el deterioro del FGe ya ha sido descrito en otras muestras, como el estudio URRAH que describió además un incremento progresivo de los niveles de ácido úrico en pacientes con HTA, a medida que aumentaba el deterioro de la función renal descrito por ambas lesiones (129). Estos mismos resultados hemos obtenido en nuestra muestra IBERICAN en los análisis realizados con el nivel de ácido úrico que mostró una estrecha relación con ambas LOMH (130). Aunque sería necesaria más información y, seguramente, futuros análisis de nuestra cohorte ayudarán a dar respuesta, la presencia de albuminuria juega un papel importante en el continuum CV, especialmente en los pacientes con hiperuricemia asociando con más frecuencia otras LOMH como el FGe 30-60ml/min que se ha asociado a mayor incidencia de ECV (131), lo que nos ayudaría en la práctica clínica a identificar pacientes de mayor RCV que requieren una mayor intensificación de los tratamientos.

Este papel pronóstico puede verse modulado por tratamientos que interfieren en el desarrollo o en la reversión de las LOMH a nivel renal, que podrían ser útiles en la reducción del RCV, tal y como se ha observado recientemente con algunas moléculas del grupo de los iSGLT2 (132,133), aunque hay otros tratamientos como los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, antagonistas de mineralocorticoides y las estatinas (134).

5.3 FGE 30-59 ML/MIN

Como se ha comentado en la introducción de esta tesis, la lesión renal medida por FGe, al igual que la microalbuminuria, está estrechamente vinculada a la HTA, tanto clínica como ambulatoria, y la DM, como sus principales FRCV (135). Esta asociación ha sido confirmada en nuestros análisis transversales que observamos un elevado riesgo de prevalencia de FGe 30-59ml/min con la HTA y la DM. Pero también hemos observado un riesgo incrementado en pacientes con hipercolesterolemia, y más frecuente en mujeres que varones. Esto último puede explicarse, al igual que la albuminuria, porque representen diferentes fases de una misma enfermedad metabólica desde la obesidad a la DM (125), que afecta más a las mujeres (127).

El FGe 30-59 ml/min se ha presentado coexistiendo con más frecuencia con la PP >60 mmHg y la albuminuria. Aunque la PP ha sido poco estudiada como LOMH, si ha sido analizada como componente de la HTA y también disponemos de información aportada por otros parámetros de rigidez arterial. En este sentido, todo parámetro de rigidez arterial o el incremento de la PP en sujetos con HTA ha mostrado mayor asociación con el deterioro del FGe (136), al igual que hemos descrito nosotros. Por otro lado, la albuminuria, siendo una lesión renal, también se ha asociado estrechamente al deterioro del FGe tanto en HTA (137) como en DM (138).

Respecto a la asociación con otras LOMH menos frecuente en nuestra muestra. El estudio NEPHROS, realizado en pacientes con DM para analizar el efecto de ejercicio aeróbico de resistencia, concluyó que el desarrollo de nuevos casos de pacientes con FGe<60ml/min era mayor en pacientes con HTA e ITB <0,90 (139). En nuestro trabajo también observamos el mayor riesgo en la HTA, la única variable asociada a esta LOMH junto a la edad, pero la coexistencia de ITB <0,90 ha sido excepcional en nuestra muestra, probablemente, por ser una exploración voluntaria subordinada a la disponibilidad de la prueba en la consulta del médico-investigador participante.

La nefropatía diabética, que incluye albuminuria y FGe 30-59 ml/min, puede controlarse con un control intensivo de los FRCV que la condicionan, HbA1c y presión arterial, observándose menos progresión de la enfermedad renal en los pacientes con controles más estrictos de ambos parámetros, inferiores a los recomendados por las Guías de Práctica Clínica (140). En este sentido moléculas como los iSGLT2 e incluso el fenofibrato, que reduce la resistencia periférica a insulina, parece que han mostrado un enlentecimiento del avance del deterioro del FGe, como protectores de órgano diana, modificando de esta manera el pronóstico CV de los pacientes (141,142).

5.4 HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Nuestro trabajo ha mostrado, a pesar de una baja prevalencia de HVI en nuestra muestra, una estrecha relación con FRCV como la HTA o la DM, ambos factores ampliamente conocidos y estudiados en su relación con la HVI (22,63). Sin embargo, análisis más detallados, que incluyen PA ambulatoria, han confirmado mayor prevalencia de HVI en pacientes con HTA nocturna (143). De hecho, el estudio HARVEST (*Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*) realizando en varios centros del norte de Italia describió que, si la PA nocturna elevaba la HVI, en los pacientes que el tratamiento igualaba la PA nocturna, independientemente de su control en las 24h, se observaba similar prevalencia de HVI (144).

En el caso de la HVI parece que la HVI podría tener diferente prevalencia entre géneros, con diferencias en el impacto de los FRCV entre géneros. Así, el trabajo de Stolarz et al describió diferente sensibilidad del miocardio a la HTA en mujeres, especialmente a la PA nocturna (145). Estudios más recientes, como Moli-sani, sobre una cohorte de 18,330 pacientes, han confirmado otras variables vinculadas al sexo, como la obesidad que también tiene un efecto diferencial entre géneros (146). Por otro lado, en metaanálisis de Cuspidi et al observó que sólo 5 de 26 ensayos clínicos observaron diferencias entre géneros en la prevalencia de HVI medida por ECG (147). Por todo lo comentado, nuestros resultados confirman que sí existe una diferencia entre géneros en cuanto a la prevalencia e incidencia de esta LOMH, que es independiente de otras variables coexistentes como los FRCV, lo que nos acerca un poco más a la confirmación de la relación entre género e HVI. Como se ha comentado en las anteriores LOMH, existe una importante asociación entre lesiones que tiene interés por el posible papel

pronóstico que podría tener. El análisis de la coexistencia de lesiones en nuestra muestra mostró que la HVI se asocia con más frecuencia a la PP >60 mmHg, y de forma menos importante a las lesiones renales, FGe 30-59 ml/min y albuminuria. Estos resultados coinciden con las anteriores LOMH en las que la HTA tiene relación con su presencia, así como la PP >60mmHg, y con los estudios que muestran que una mayor PP se asocia con el resto de LOMH, como los mostrados por nuestra cohorte (37), pero también con otros autores que han analizado la relación de HVI con la rigidez arterial (118), lo que representa la relación directa entre las lesiones vasculares y las complicaciones en órganos diana relacionadas con las mismas (148), como es el caso de la HVI. Otros trabajos, como el de Wang et al, en un análisis transversal de 2.020 pacientes observaron que la coexistencia de HVI era progresivamente mayor con cifras progresivamente menores de FGe (149). Igualmente, la albuminuria se ha correlacionado con la coexistencia de HVI tanto en pacientes con HTA como DM (150), siendo especialmente frecuente en los pacientes con ambos FRCV simultáneamente.

En el análisis de seguimiento de nuestros resultados hemos descrito que los pacientes con albuminuria y PP >60mmHg basalmente, tienen más riesgo de desarrollar HVI, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística probablemente por el reducido número de casos incidentes de HVI. Nuestro trabajo muestra que ambas lesiones renales y la HVI se asocian, independientemente de ambos FRCV.

Los resultados descritos en nuestra muestra refuerzan el papel de la HVI en el continuum CV y en su papel pronóstico de los pacientes a seguimiento por sus FRCV. Clásicamente, se ha considerado el papel pronóstico de la HVI en el contexto del seguimiento del paciente crónico, siendo útil en la identificación de los pacientes con mayor RCV ya que asociaban mayor incidencia de eventos CV (151). También, su valor pronóstico parece que tiene un condicionante de género siendo mayor el riesgo en las mujeres con HVI (152), que podría justificar el mayor RCV presente en las mujeres postmenopáusicas que actualmente se conoce (153).

El rol pronóstico de la HVI tiene relación con el desarrollo de otras lesiones CV no isquémicas como la FA (154,155) o la IC (156), e incluso en pacientes mayores (157). La asociación con todas estas ECV, ateroscleróticas y no ateroscleróticas, podría tener un nexo común más allá del daño fisiopatológico relacionado con los trastornos hemodinámicos inherentes a la HTA y la HVI, como puede ser el estrés oxidativo (158), ya descrito en nuestra muestra como más prevalente por ejemplo en los pacientes con hiperuricemia (130).

5.5 ÍNDICE TOBILLO BRAZO <0,9

La presencia de ITB <0,90 en nuestra muestra ha sido muy baja en comparación con otros estudios, tal y como se ha comentado anteriormente. Este hecho lo atribuimos fundamentalmente a que la determinación del ITB era opcional en nuestro trabajo, subordinado a la disponibilidad del Doppler en las consultas de los investigadores. A pesar de ello, el análisis bivalente nos mostró una asociación con la HTA, la dislipemia y la DM, que sin embargo sólo se confirmó en la DM tras el ajuste por el resto de FRCV, relación

confirmada en el posterior análisis multivariante. Posiblemente nuestro reducido tamaño muestral nos ha restado potencia estadística en el análisis de asociación con ambos FRCV, HTA y dislipemia, que sí han sido descritos anteriormente por otros autores (22,75).

Llama la atención, que la revisión bibliográfica realizada hemos observado que el ITB patológico es más frecuente en pacientes con DM, pero en el contexto de la HTA, actuando ambos FRCV como adyuvantes en el desarrollo de dicha LOMH (159). Igualmente sucede con la DM y la dislipemia aterogénica, que podrían actuar de adyuvantes (160). Ninguno de estos estudios consideró simultáneamente todos los FRCV y realizaron un análisis que permitiera identificar un efecto realmente adyuvante o independiente de cada uno de ellos sobre el desarrollo del ITB patológico. Nuestro trabajo, a pesar del reducido tamaño muestral, sí ha realizado este análisis confirmando el efecto de la DM independientemente del resto de variables, ambas más frecuentes precisamente en pacientes diabéticos, por lo que podría existir un efecto confusor no controlado en estos trabajos que nosotros sí hemos ajustado. En cualquier caso, nuestras conclusiones no pueden considerarse definitivas y deberíamos esperar al menos a una mayor incidencia de ITB patológico antes de considerar nuestras conclusiones definitivas.

El ITB patológico se ha mostrado como un importante modificador del RCV estimado tanto por SCORE como por Framingham (161), permitiendo identificar a los sujetos de mayor RCV. Se ha analizado el papel de la determinación del ITB en el momento del diagnóstico de la DM en este contexto, permitiendo identificar enfermedad aterosclerótica subclínica en casi dos tercios de los pacientes, lo que refuerza este papel en la estratificación del RCV (162).

Este papel pronóstico se ve reforzado por la asociación observada entre ITB y ECV (163,164), pero también en sujetos con ECV ya establecida como la enfermedad coronaria (76,165), FA (166), IC (81) o ictus (167). Igualmente, en pacientes con DM, se ha observado que es útil en la predicción de existencia de alteraciones en la microcirculación miocárdica (168). Esta rentabilidad diagnóstica y pronóstica (169,170) ha hecho que los análisis de coste-efectividad hayan sido favorables a la determinación de ITB precozmente en el momento del diagnóstico de cualquier FRCV, fundamentalmente, HTA, dislipemia y DM (171).

5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones generales del estudio IBERICAN ya han sido previamente publicadas (86,172) por lo que sólo las comentaremos brevemente a continuación.

5.6.1 Selección de la muestra y validez externa de la muestra

En primer lugar, debemos comentar que la muestra está reclutada entre los pacientes que acuden a consulta, por lo tanto, es una muestra clínica, no extrapolable a población general; en este caso, no afecta al cálculo de los riesgos relativos de la asociación entre variables y la incidencia de nuevas LOMH, que son los objetivos de nuestro trabajo.

En segundo lugar, los facultativos no fueron seleccionados de forma aleatoria, ya que su participación fue voluntaria, esto hace que posiblemente participen los médicos más motivados en la identificación y abordaje del RCV, lo que condiciona un mejor control de sus pacientes; en cualquier caso, esto representaría el mejor escenario posible y no repercutiría negativamente en el pronóstico de los pacientes incluidos, por lo que entendemos que los resultados son igualmente válidos.

En tercer lugar, no están igualmente representadas todas las Comunidades autónomas (CCAA), habiendo diferencias en el porcentaje de pacientes que participan de cada una de ellas, por lo que hay un evidente sesgo de selección al reclutarse más pacientes de unas poblaciones que de otras, sin embargo, la distribución territorial de los FRCV no corresponde a los objetivos del estudio y el cálculo del tamaño muestral se ha hecho basándonos en una estimación de los eventos CV a nivel nacional.

5.6.2 Medición de las variables clínicas y validez interna de la muestra

La medición de la PA se realizó con los dispositivos disponibles en la consulta y, por lo tanto, no validados periódicamente, y los análisis no se realizaron en un laboratorio centralizado, como en un ensayo clínico, utilizándose para nuestro trabajo los valores aportados por los laboratorios de referencia para cada centro de salud que participa en el estudio.

En ambos casos, la recogida de información refleja los parámetros obtenidos de la práctica clínica, que es el contexto en el que se está desarrollando el estudio IBERICAN.

También se podría considerar una limitación del estudio la diferente significación pronóstica de cada criterio diagnóstico de HVI a través del ECG por los investigadores. Debemos recordar que el protocolo del estudio no definió un criterio único de diagnóstico, para replicar la práctica clínica en la que tampoco existe esa unificación. A pesar de que el objetivo del presente trabajo era analizar el papel pronóstico de la HVI, es conocido que el papel pronóstico de la HVI no varía en función de los criterios utilizados en el ECG, y cualquiera de ellos que identifique HVI se ha asociado con mayor incidencia de eventos CV mortales y no mortales (173).

Con respecto a la medición de la aterosclerosis a través del ITB, podrían considerarse otras mediciones más precisas, como utilizar por ejemplo el ITB $>1,40$ o bien la diferencia de PA entre brazos. En cualquier caso, entre las más avaladas en las Guías de Práctica Clínica, está el ITB $<0,90$ pero, además, parece esta la medida con mejor valor predictor pronóstico (77,80,82).

5.6.3 Impacto de las limitaciones del estudio

El estudio IBERICAN es un estudio diseñado para analizar la asociación entre FRCV, LOMH y ECV, en un contexto de práctica clínica asistencial de atención primaria. Por lo

tanto, entendemos que ninguna de las limitaciones comentadas anteriores altera o sesga los objetivos propuestos en el estudio general, ni en esta tesis en particular.

Por otro lado, los resultados presentados son biológicamente plausibles y concordantes, tal y como se ha expuesto en la discusión, con la mayoría de los autores y con los estudios más importantes a nivel internacional, por lo que, aunque provisionales, los resultados actuales presentados en esta tesis, es probable que se parezcan mucho a los resultados finales.

Consideramos que, una vez analizadas estas posibles limitaciones del estudio que no afectan a los objetivos principales del trabajo, la metodología, el tamaño de la muestra y la selección consecutiva de los pacientes por el médico proporcionan fortaleza al estudio, y creemos que sus resultados pueden ser razonablemente representativos de este grupo de pacientes asistidos en AP.

Para poder completar el estudio de la asociación de las LOMH con los FRCV y en el pronóstico CV deberíamos disponer de más tiempo de evolución de nuestra cohorte que nos permita establecer con una potencia estadística suficiente qué papel juegan en la incidencia de eventos.

6

Conclusiones

6 CONCLUSIONES

Ante los resultados obtenidos, podemos concluir que:

- 1) Las variables más asociadas tanto a la presencia como a la incidencia de LOMH son la obesidad, HTA y DM, en pacientes varones y de mayor edad. Este hallazgo nos describe un grupo de pacientes de especial riesgo, al desarrollar con mayor probabilidad LOMH que a su vez tienen un efecto pronóstico demostrado en otros estudios.
- 2) Aunque nuestro trabajo no descarta un efecto de la hipercolesterolemia en la prevalencia e incidencia de LOMH, parece que su impacto es muy inferior comparado con el que muestran la HTA y DM.
- 3) Las LOMH más frecuentes son la PP >60mmHg y las lesiones renales (albuminuria y FGe 30-59ml/min). Las tres mostraron asociación con cifras más elevadas de presión arterial.
- 4) Además, hemos observado una asociación entre las tres LOMH con un efecto sinérgico en el desarrollo entre ellas, lo que nos permite generar una nueva hipótesis sobre el efecto combinado de las tres lesiones con un incremento del RCV asociado.
- 5) Teniendo en cuenta la relación entre obesidad y la HTA y DM, su corrección parece la estrategia más eficiente en la reducción del RCV, que reduciría la incidencia y mejoraría control de ambos FRCV, con la consecuente reducción de la incidencia y prevalencia de las LOMH.

7

Referencias Bibliográficas

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2022. Madrid; 2023. https://www.ine.es/prensa/edcm_2022.pdf.
2. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clin*. 2018; 151 (5): 171-90. doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.011.
3. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023; 44 (45): 4752-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehad583.
4. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6: 3G-12G. doi: 10.1016/S1131-3587(06)75324-9.
5. O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s?. *Heart*. 2013; 99 (3): 159–62. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302300.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105 (9): 1135–43. doi: 10.1161/hc0902.104353.
7. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud. Madrid; 2020. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020.htm.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42 (34): 1–111. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
9. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37 (42): 3232–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.

10. Roth GA, Johnson CO, Abate KH, Abd-Allah F, Ahmed M, Alam K, et al. The Burden of Cardiovascular Diseases Among US States, 1990-2016. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (5): 375. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0385.
11. Bernal-Delgado E, García-Armesto S, Peiró S. Atlas of Variations in Medical Practice in Spain: The Spanish National Health Service under scrutiny. *Health Policy.* 2014; 114 (1): 15–30. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.07.013.
12. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991; 121 (4): 1244–63. doi: 10.1016/0002-8703(91)90694-d.
13. Bourdillon MT, Gaye B, Song RJ, Vasana RS, Xanthakis V. Notable paradoxical phenomena in associations between cardiovascular health score, subclinical and clinical cardiovascular disease in the community: The Framingham Heart Study. *PLoS One.* 2022; 17 (5): e0267267. doi: 10.1371/journal.pone.0267267.
14. Orsi E, Solini A, Bonora E, Vitale M, Garofolo M, Fondelli C, et al. Risk of all-cause mortality according to the European Society of Cardiology risk categories in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Acta Diabetol.* 2022; 59 (10): 1369-81. doi: [10.1007/s00592-022-01942-8](https://doi.org/10.1007/s00592-022-01942-8).
15. Vasana RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, Decarli C, Mitchell GF, et al. Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community. *Hypertension.* 2022; 79 (3): 505–15. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18502.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359 (9311): 995–1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
17. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med.* 2018; 19 (2): 41-9. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907.
18. Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, Raj SR, Yan AT, Verma A, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Left Ventricular Hypertrophy: A Subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42 (3): e42–4. doi: 10.2337/dc18-1959.

19. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019; 139 (11): 1384–95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
20. Kim HL, Joo HJ, Lim WH, Seo JB, Kim SH, Zo JH, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Parameters of Subclinical Target Organ Damage in Urban Subjects Without Documented Cardiovascular Disease. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020; 18 (8): 373–80. doi: 10.1089/met.2020.0026.
21. Maloberti A, Farina F, Carbonaro M, Piccinelli E, Bassi I, Pansera F, et al. In healthy normotensive subjects age and blood pressure better predict subclinical vascular and cardiac organ damage than atherosclerosis biomarkers. *Blood Press*. 2018; 27 (5): 262–70. doi: 10.1080/08037051.2018.1461010.
22. Korhonen PE, Kautiainen H, Järvenpää S, Kantola I. Target organ damage and cardiovascular risk factors among subjects with previously undiagnosed hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21 (8): 980–8. doi: 10.1177/2047487312474530.
23. El Mokadem M, Boshra H, Abd El Hady Y, Kasla A, Gouda A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2020; 34 (9): 641–7. doi: 10.1038/s41371-019-0286-8.
24. Wang Y, Zhao X, Zhai M, Fan C, Huang Y, Zhou Q, et al. Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2021;8 (4): 3037–48. doi: 10.1002/ehf2.13399.
25. Cantú-Brito C, Chiquete E, Antezana-Castro JF, Toapanta-Yanchapaxi L, Ochoa-Guzmán A, Ruiz-Sandoval JL. Peripheral artery disease in outpatients with a recent history of acute coronary syndrome or at high atherothrombotic risk. *Vascular*. 2021; 29 (1): 92–9. doi: 10.1177/1708538120938921.
26. Tripepi G, D'Arrigo G, Mallamaci F, London G, Tangri N, Hsu JY, et al. Prognostic values of left ventricular mass index in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36 (4): 665–72. doi: 10.1093/ndt/gfz254.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159–219. doi: 10.1093/eurheartj/eh1151.

28. Tagawa K, Tsuru Y, Yokoi K, Aonuma T, Hashimoto J. Albuminuria Intensifies the Link Between Urinary Sodium Excretion and Central Pulse Pressure in the General Population: The Wakuya Study. *Am J Hypertens.* 2021; 34 (8): 851–7. doi: 10.1093/ajh/hpab057.
29. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, Gerdts E, Canciello G, Arnone MI, et al. Prognostic impact of increased pulse pressure/stroke index in a registry of hypertensive patients: the Campania Salute Network. *Blood Press.* 2019; 28 (4): 268–75. doi: 10.1080/08037051.2019.1612705.
30. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, Canciello G, Carlino M V., Albano G, et al. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (3): 235–43. doi: 10.1177/2047487317747498.
31. Takenaka T, Ohno Y, Eguchi K, Miyashita H, Suzuki H, Shimada K. Central and brachial pulse pressure predicts cardiovascular and renal events in treated hypertensive patients. *Blood Press.* 2022; 31 (1): 64–70. doi: 10.1080/08037051.2022.2062295.
32. Gillebert TC. Pulse pressure and blood pressure components: Is the sum more than the parts? *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (5): 457–9. doi: 10.1177/2047487318755805.
33. Bai B, Teliewubai J, Lu Y, Yu S, Xiong J, Chi C, et al. Comparison of pulse wave velocity and pulse pressure amplification in association with target organ damage in community-dwelling elderly: The Northern Shanghai Study. *Hypertens Res.* 2018; 41 (5): 372–81. doi: 10.1038/s41440-018-0027-3.
34. Xie N, Li X, Zhong Q, Zhou D, Cai A, Zhang Y, et al. Association of systolic blood pressure and pulse pressure with microalbuminuria in treatment-naïve hypertensive patients. *Arch Med Sci.* 2019; 15 (4): 832–6. doi: 10.5114/aoms.2018.77727.
35. Viazzi F, Cappadona F, Pontremoli R. Microalbuminuria in primary hypertension: a guide to optimal patient management? *J Nephrol.* 2016; 29 (6): 747–53. doi: 10.1007/s40620-016-0335-0.
36. Khan TM, Nawaz FK, Karim MS, Shafique Z, Anwar MS, Usman O. Incidence of Microalbuminuria and Factors Affecting It in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2022; 14 (7): e27294. doi: 10.7759/cureus.27294.
37. Moyá-Amengual A, Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, * Serrano-Cumplido A, Prieto-Díaz MA, Segura-Fragoso A, Cinza-Sanjurjo S, et al. Elevated pulse pressure and cardiovascular risk associated in Spanish population attended in primary care: IBERICAN study. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1090458. doi: 10.3389/fcvm.2023.1090458.

38. Poveda García MI, Del Pino Y Pino MD, Alarcón Rodríguez R, Rodelo-Haad C, Parrón Carreño T. The value of ABPM and subclinical target organ damage parameters in diagnosis of resistant hypertension. *Nefrologia*. 2019; 39 (1): 67–72. doi: 10.1016/j.nefro.2018.03.007.
39. AbdelWahab MA, Farrag HMA, Saied CE. 24-Hour blood pressure variability as a predictor of short-term echocardiographic changes in normotensive women with past history of preeclampsia/eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13: 72–8. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.017.
40. Triantafyllidi H, Benas D, Schoinas A, Birmipa D, Trivilou P, Varytimiadi E, et al. Hypertension-mediated organ damage regression associates with blood pressure variability improvement three years after successful treatment initiation in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23 (6): 1150–8. doi: 10.1111/jch.14209.
41. Nathiya D, Singh M, Suman S, Bareth H, Pal N, Jain A, et al. Albuminuria, glycemic variability and effect of flash glucose monitoring based decision making on short term glycemic variability in Indian type 2 diabetes patients: Indi-GlyVar study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1011411. doi: 10.3389/fendo.2022.1011411.
42. Alkharaiji M, Anyanwagu U, Donnelly R, Idris I. Effect of Bariatric Surgery on Diagnosed Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Events in Patients with Insulin-treated Type 2 Diabetes: a Retrospective Cohort Study from a Large UK Primary Care Database. *Obes Surg*. 2020; 30 (5): 1685–95. doi: 10.1007/s11695-019-04201-y.
43. Sandholm N, Cole JB, Nair V, Sheng X, Liu H, Ahlqvist E, et al. Genome-wide meta-analysis and omics integration identifies novel genes associated with diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2022; 65 (9): 1495–509. doi: 10.1007/s00125-022-05735-0.
44. Kim J, Jensen A, Ko S, Raghavan S, Phillips LS, Hung A, et al. Systematic Heritability and Heritability Enrichment Analysis for Diabetes Complications in UK Biobank and ACCORD Studies. *Diabetes*. 2022; 71 (5): 1137–48. doi: 10.2337/db21-0839.
45. Jafar TH, Group for the AI in PRD (AIPRD) S, Schmid CH, Group for the AI in PRD (AIPRD) S, Stark PC, Group for the AI in PRD (AIPRD) S, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18 (10): 2047–53. doi: 10.1093/ndt/gfg317.

46. Muiesan ML, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Salvetti M, et al. Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy: the I-DEMAND study. *J Hypertens.* 2012; 30 (12): 2378–86. doi: 10.1097/HJH.0b013e328359b6a9.
47. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension.* 2016; 68: 1322–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06602.
48. Kjaergaard AD, Teumer A, Witte DR, Stanzick KJ, Winkler TW, Burgess S, et al. Obesity and Kidney Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Clin Chem .* 2022; 68 (3): 461–72. doi: 10.1093/clinchem/hvab249.
49. Xuereb S, Magri CJ, Xuereb R, Xuereb RG, Galea J, Fava S. Predictors of subclinical atherosclerosis and microalbuminuria in middle-aged women: a cross-sectional study. *Minerva Med.* 2023; 114 (5): 601-7. doi: 10.23736/S0026-4806.22.07579-6.
50. Chang YK, Fan HC, Lim PS, Chuang SY, Hsu CC. The relationship between resting heart rate and new-onset microalbuminuria in people with type 2 diabetes: An 8-year follow-up study. *Diabet Med.* 2021; 38 (5): e14436. doi: 10.1111/dme.14436.
51. Peng X, Li Y, Wang X, Ruan Y, Liu N. Relationship Between Resting Heart Rate and Microalbuminuria in Adults With Hypertension: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2018. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 739113. doi: 10.3389/fcvm.2022.739113.
52. Moidu S, Oomen AT, Pillai G, Vs S. Microalbuminuria as an Independent Risk Factor for Developing Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Primary Hypertension: A Single-Center Observational Study From South India. *Cureus.* 2022; 14 (1): e21119. Doi: 10.7759/cureus.21119.
53. Hong Z, Jiang Y, Liu P, Zhang L. Association of microalbuminuria and adverse outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53 (11): 2311–9. doi: 10.1007/s11255-021-02795-w.
54. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes Without Cardiovascular Disease: A Danish Cohort Study. *Am J Med.* 2020; 133 (6): e269–79. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.042.
55. Szabóová E, Lisovszki A, Fatl'ová E, Kolarčík P, Szabó P, Molnár T. Prevalence of Microalbuminuria and Its Association with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Middle Aged, Nondiabetic, Low to Moderate Cardiovascular Risk Individuals with or without Hypertension. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (9): 1716. doi: 10.3390/diagnostics11091716.



56. Shuvy M, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. Albuminuria: Associated With Heart Failure Severity and Impaired Clinical Outcomes. *Can J Cardiol*. 2020; 36 (4): 527–34. doi: 10.1016/j.cjca.2019.09.001.
57. Wei FF, Xue R, Wu Y, Liang W, He X, Zhou Y, et al. Sex-Specific Associations of Risks and Cardiac Structure and Function With Microalbumin/Creatinine Ratio in Diastolic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7. doi: 10.3389/fcvm.2020.579400.
58. Nakashima K, Kumakura H, Funada R, Matsuo Y, Sakata K, Ichikawa A, et al. Influence of Microalbuminuria on Long-Term Survival and Cardiovascular or Limb Events in Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Dis*. 2021; 14 (3): 236–43. doi: 10.3400/avd.oa.21-00045.
59. Dilsizian V, Gewirtz H, Marwick TH, Kwong RY, Raggi P, Al-Mallah MH, et al. Cardiac Imaging for Coronary Heart Disease Risk Stratification in Chronic Kidney Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14 (3): 669–82. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.035.
60. Ataklte F, Song RJ, Upadhyay A, Yola IM, Vasan RS, Xanthakis V. Association of Mildly Reduced Kidney Function With Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (16): e020301. doi: 10.1161/JAHA.120.020301.
61. Tanaka F, Komi R, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, et al. Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2020; 38 (6): 1149–57. doi: 10.1097/HJH.0000000000002394.
62. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354: i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.
63. Modin D, Møgelvang R, Jørgensen PG, Jensen MT, Seferovic JP, Biering-Sørensen T. Left ventricular concentric geometry predicts incident diabetes mellitus independent of established risk factors in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18 (1): 37. doi: 10.1186/s12933-019-0842-0.
64. Lee HJ, Kim HL, Chung J, Lim WH, Seo JB, Kim SH, et al. Interaction of Metabolic Health and Obesity on Subclinical Target Organ Damage. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018; 16 (1): 46–53. doi: 10.1089/met.2017.0078.

65. Saeed S, Waje-Andreassen U, Nilsson PM. The association of the metabolic syndrome with target organ damage: focus on the heart, brain, and central arteries. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020; 18 (9): 601–14. doi: 10.1080/14779072.2020.1807327.
66. Inoue T, Arima H, Katsumata Y, Iseki C, Kinjo K, Iseki K. Development of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Resting Heart Rate Over Time: Findings From the OGHMA Study. *Angiology.* 2020; 71 (1): 70–6. doi: 10.1177/000331971987.
67. Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22 (2): 254–60. doi: 10.1111/jch.13795.
68. Yi S, Wang F, Wan M, Yi X, Zhang Y, Sun S. Prediction of stroke with electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2020; 61: 27–31. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.04.018.
69. Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, Vaduganathan M, Bhatt DL, Juel J, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22 (9): 1647–58. doi: 10.1111/jch.13991.
70. Akintoye E, Mahmoud K, Shokr M, Sandio A, Mallikethi-Reddy S, Sheikh M, et al. Racial/ethnic differences in the prognostic utility of left ventricular mass index for incident cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018; 41 (4): 502–9. doi: 10.1002/clc.22914.
71. Tanaka K, Tanaka F, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, et al. Prognostic Value of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Risk in a Non-Hypertensive Community-Based Population. *Am J Hypertens.* 2018; 31 (8): 895–901. doi: 10.1093/ajh/hpy055.
72. Cioffi G, Viapiana O, Orsolini G, Ognibeni Sonographer F, Dalbeni A, Gatti D, et al. Left ventricular hypertrophy predicts poorer cardiovascular outcome in normotensive normoglycemic patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24 (4): 510–8. doi: 10.1111/1756-185X.14082.
73. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (10): e006895. doi:10.1161/JAHA.117.006895.
74. Paskiewicz A, Wang FM, Yang C, Ballew SH, Kalbaugh CA, Selvin E, et al. Ankle-Brachial Index and Subsequent Risk of Severe Ischemic Leg Outcomes: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (22): e021801. doi: 10.1161/JAHA.121.021801.

75. Gao JW, Hao QY, Gao M, Zhang K, Li XZ, Wang JF, et al. Triglyceride-glucose index in the development of peripheral artery disease: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 126. doi: 10.1186/s12933-021-01319-1.
76. Ban S, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, et al. Association of Asymptomatic Low Ankle-Brachial Index with Long-Term Clinical Outcomes in Patients after Acute Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29 (7): 992–1000. doi: 10.5551/jat.62998.
77. Nie F, He J, Cao H, Hu X. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 174: 108723. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108723.
78. Félix-Redondo FJ, Subirana I, Baena-Diez JM, Ramos R, Cancho B, Fernández-Bergés D, et al. Prognostic importance of diagnosed peripheral arterial disease through the ankle brachial index in spanish general population. *Aten Primaria.* 2020; 52 (9): 627–36. doi: 10.1016/j.aprim.2020.03.005.
79. Nakahashi T, Tada H, Sakata K, Yakuta Y, Yoshida T, Tanaka Y, et al. Impact of concomitant peripheral artery disease on contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 2020; 35 (10): 1360–7. doi: 10.1007/s00380-020-01614-z.
80. Liu L, Sun H, Nie F, Hu X. Prognostic Value of Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Angiology.* 2020; 71 (6): 491–7. doi: 10.1177/0003319720911582.
81. Prasada S, Shah SJ, Michos ED, Polak JF, Greenland P. Ankle-brachial index and incident heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med.* 2019; 24 (6): 501–10. doi: 10.1177/1358863X19870602.
82. Lin LY, Hwu CM, Chu CH, Won JGS, Chen HS, Chang LH. The ankle brachial index exhibits better association with cardiovascular outcomes than interarm systolic blood pressure difference in patients with type 2 diabetes. *Medicine.* 2019; 98 (19): e15556. doi: 10.1097/MD.00000000000015556.
83. Tian L, Ai S, Zheng H, Yang H, Zhou M, Tang J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A system review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 986186. doi: 10.3389/fphar.2022.986186.

84. Llisterri Caro JL, Vergara Martín J. La investigación como fuente de sostenibilidad del sistema sanitario en atención primaria. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014; 40 (1): 53.
85. IBERICAN CC estudio. IBERICAN: ¿el Framingham español? *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2015; 41 (1): 1–2. doi: [10.1016/j.semerg.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.12.002).
86. Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020; 46 (1): 4–15. doi: [10.1016/j.semerg.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.10.006).
87. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49 (12): 1373–9. doi: [10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
88. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64 (6): 501–7. doi: [10.1016/j.recesp.2011.01.019](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.01.019).
89. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281–357. doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).
90. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55 (4): 337–46. doi: [10.1016/s0300-8932\(02\)76611-6](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76611-6).
91. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54 (4): 443–52. doi: [10.1016/s0300-8932\(01\)76332-4](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(01)76332-4).
92. Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Valle V, Molina L, Cardona M, et al. Six-Month Outcome in Patients With Myocardial Infarction Initially Admitted to Tertiary and Nontertiary Hospitals. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (5): 1187–92. doi: [10.1016/s0735-1097\(97\)00312-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00312-4).
93. Gispert Magarolas R, Barés Marcano MA, Freitas Ramírez A, Torné Farré M, Puig de Fàbregas Serra A, Alberquilla Á, et al. Medida del resultado de las intervenciones sanitarias en España: una aproximación mediante el análisis temporal y espacial de la mortalidad evitable entre 1986-2001. *Rev Esp Salud Publica*. 2006; 80: 130-159.

94. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
95. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018; 61 (12): 2461–98. doi: 10.2337/dci18-0033.
96. Alemán-Sánchez JJ, Artola-Menéndez S. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia%20DM2_web.pdf.
97. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
98. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
99. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2009; 120 (16): 1640–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
100. World Health Organization. Tobacco or health : a global status report. Francia. 1997.
101. Anderson P, Cremona A, Paton A, Turner C, Wallace P. The risk of alcohol. *Addiction.* 1993; 88 (11): 1493–508. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb03135.x.
102. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
103. Gorostidi M, Santamaria R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014; 34 (3): 302–16. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464.
104. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA.* 2012; 307 (18): 1941-51. doi: 10.1001/jama.2012.3954.

105. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24 (11): 987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
106. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2006; 16 (8): 559–68. doi: 10.1016/j.numecd.2005.08.006.
107. Getino de Castro O, Fernández-Villa T, Álvarez-Álvarez L, Aguado-Arconada A, Sibai A, Martín V. Reproducibilidad, correlación y concordancia de un cuestionario abreviado del Dietary Score. *Medicina de Familia SEMERGEN.* 2019; 45 (6): 382–9. doi: 10.1016/j.semerg.2018.11.002.
108. Kang E, Lee J, Kim HJ, Han M, Kim WW, Lee KB, et al. The association between socioeconomic disparities and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: results from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 203. doi: 10.1186/s12882-018-1005-3.
109. Maloberti A, Rebori P, Occhino G, Alloni M, Musca F, Belli O, et al. Prevalence of hypertension mediated organ damage in subjects with high-normal blood pressure without known hypertension as well as cardiovascular and kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2022; 36 (7): 610–6. doi: 10.1038/s41371-021-00604-6.
110. Hu Y, Zhao J, Wang Q, Chao H, Tang B, Cheng D, et al. Disparate Associations of 24-h Central Aortic and Brachial Cuff Blood Pressure With Hypertension-Mediated Organ Damage and Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 795509. doi: [10.3389/fcvm.2022.795509](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.795509).
111. Wang X, Hao G, Chen L, Yang Y, Zhou H, Kang Y, et al. Hypertension-mediated organ damage and established cardiovascular disease in patients with hypertension: the China Hypertension Survey, 2012-2015. *J Hum Hypertens.* 2022; 36 (12): 1092–8. doi: 10.1038/s41371-021-00635-z.
112. Del Pozo-Valero R, Martín-Oterino JÁ, Rodríguez-Barbero A. Influence of elevated sleep-time blood pressure on vascular risk and hypertension-mediated organ damage. *Chronobiol Int.* 2021; 38 (3): 367–77. doi: 10.1080/07420528.2020.1835944.
113. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Chronic Kidney Disease and Left Ventricular Hypertrophy. Potent Modifiers of the Prognostic Impact of Circadian Blood Pressure Changes. *Hypertension.* 2022; 79 (5): 1028–36. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18969.



114. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. Vol. 8, *Advanced Science*. 2021; 8 (18): e2100275. doi: 10.1002/advs.202100275.
115. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Castão-Sánchez Y, De Cabo-Laso A, Sánchez-Salgado B, et al. Central blood pressure and pulse wave velocity: Relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol. *BMC Public Health*. 2010; 10: 143. doi: 10.1186/1471-2458-10-143.
116. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, et al. Yearly evolution of organ damage markers in diabetes or metabolic syndrome: Data from the LOD-DIABETES study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10: 90. doi: 10.1186/1475-2840-10-90.
117. Gómez-Marcos MÁ, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernandez JA, et al. Evolution of target organ damage and haemodynamic parameters over 4years in patients with increased insulin resistance: The LOD-DIABETES prospective observational study. *BMJ Open*. 2016; 6 (6): e010400. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010400.
118. Cauwenberghs N, Knez J, D'hooge J, Thijs L, Yang WY, Wei FF, et al. Longitudinal Changes in LV Structure and Diastolic Function in Relation to Arterial Properties in General Population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10 (11): 1307–16. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.10.018.
119. Bai Y, Wang Q, Cheng D, Hu Y, Chao H, Avolio A, et al. Comparison of Risk of Target Organ Damage in Different Phenotypes of Arterial Stiffness and Central Aortic Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med* . 2022; 9: 839875. doi: [10.3389/fcvm.2022.839875](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.839875).
120. Chao H, He Y, Wang Q, Bai Y, Avolio A, Deng X, et al. Comparison of Influence of Blood Pressure and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity on Target Organ Damage in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 934747. doi: [10.3389/fcvm.2022.934747](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.934747).
121. Karadag B, Ozyigit T, Serindag Z, Ilhan A, Ozben B. Blood pressure profile is associated with microalbuminuria and retinopathy in hypertensive nondiabetic patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2018; 130 (5–6): 204–10. doi: 10.1007/s00508-017-1270-3.

122. Ou YL, Lee MY, Lin IT, Wen WL, Hsu WH, Chen SC. Obesity-related indices are associated with albuminuria and advanced kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2021; 43 (1): 1250–8. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969247.
123. Marchetti J, Balbino KP, Hermsdorff HHM, Juvanhol LL, Martinez JA, Steemburgo T. Relationship between the FTO Genotype and Early Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: The Mediating Role of Central Obesity, Hypertension, and High Albuminuria. *Lifestyle Genom.* 2021; 14 (3): 73–80. doi: 10.1159/000516118.
124. Zhu P, Lewington S, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Cherney D, et al. Cross-sectional associations between central and general adiposity with albuminuria: observations from 400,000 people in UK Biobank. *Int J Obes.* 2020; 44 (11): 2256–66. doi: [10.1038/s41366-020-0642-3](https://doi.org/10.1038/s41366-020-0642-3).
125. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. Vol. 13, *Nutrients*; 2021. doi: [10.3390/nu13114176](https://doi.org/10.3390/nu13114176).
126. Souweine JS, Corbel A, Rigotherier C, De La Roque CD, Hadjadj S, Cristol JP, et al. Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk. *Ann Biol Clin (Paris).* 2019; 77 (1): 26–35. doi: 10.1684/abc.2018.1402.
127. Muiesan ML, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018; 25 (3): 245–52. doi: 10.1007/s40292-018-0265-0.
128. Jiang Y, Fan F, Jia J, He D, Sun P, Wu Z, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with urine albumin-to-creatinine ratio in a Chinese community-based cohort. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52 (4): 713–20. doi: 10.1007/s11255-020-02404-2.
129. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, Barbagallo CM, Bombelli M, Casiglia E, et al. Association of uric acid with kidney function and albuminuria: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project. *J Nephrol.* 2022; 35 (1): 211–21. doi: 10.1007/s40620-021-00985-4.
130. Antelo-Pais P, Prieto-Díaz MÁ, Micó-Pérez RM, Pallarés-Carratalá V, Velilla-Zancada S, Polo-García J, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Its Association with Cardiovascular Risk Factors and Subclinical Target Organ Damage. *J Clin Med.* 2022; 12 (1): 50. doi: 10.3390/jcm12010050.

131. Singh K, Kumar P, Joshi A, Shivhare D, Mahto S, Singh A, et al. Study of association of serum uric acid with albuminuria and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8 (12): 4027-31. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_777_19.
132. Tuttle KR. Forecasting therapeutic responses by albuminuria and eGFR slope during the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (11): 727–8. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00265-5.
133. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (11): 755–66. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00243-6.
134. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: Old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1.
135. Wen R wei, Chen X qiu, Zhu Y, Ke J ting, Du Y, Wang C, et al. Ambulatory blood pressure is better associated with target organ damage than clinic blood pressure in patients with primary glomerular disease. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 541. doi: [10.1186/s12882-020-02200-1](https://doi.org/10.1186/s12882-020-02200-1).
136. Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, et al. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol*. 2018; 253: 161–6.
137. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, et al. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 279–306. doi: 10.1007/5584_2016_85.
138. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int*. 2017; 91 (4): 982–8. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.023.
139. Bohlke M, Barcellos FC, Santos IS, Mielke GI, de Marmann Vargas M, Hallal PC. Effects of a 16-week physical training on clinical outcomes in patients with hypertension and chronic kidney disease: NEPHROS post-trial follow-up. *Cad Saude Publica*. 2022; 38 (5): e00061521. doi: 10.1590/0102-311X00061521.

140. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 256–66. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.012.
141. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (6): 429–41. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5.
142. Frazier R, Mehta R, Cai X, Lee J, Napoli S, Craven T, et al. Associations of Fenofibrate Therapy With Incidence and Progression of CKD in Patients With Type 2 Diabetes. *Kidney Int Rep.* 2018; 4 (1): 94–102. doi: 10.1016/j.ekir.2018.09.006.
143. O’Flynn AM, Dolan E, Curtin RJ, O’Brien E, Perry IJ, Kearney PM. Night-time blood pressure and target organ damage: A comparative analysis of absolute blood pressure and dipping status. *J Hypertens.* 2015; 33 (11): 2257–64. doi: 10.1097/HJH.0000000000000690.
144. Vriz O, Lu H, Visentin P, Nicolosi L, Mos L, Palatini P. Gender differences in the relationship between left ventricular size and ambulatory blood pressure in borderline hypertension. The HARVEST Study. *Eur Heart J.* 1997; 18 (4): 664–70. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015313.
145. Stolarz K, Staessen JA, O’Brien ET. Night-time blood pressure: dipping into the future? *J Hypertens.* 2002; 20 (11): 2131–3. doi: 10.1097/00004872-200211000-00006.
146. Muiesan ML, Salvetti M, Di Castelnuovo A, Paini A, Assanelli D, Costanzo S, et al. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2017; 35 (1): 162–9. doi: 10.1097/HJH.0000000000001121.
147. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancina G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens.* 2012; 30 (11): 2066–73. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835726a3.
148. Wang T, Zhong H, Lian G, Cai X, Gong J, Ye C, et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44 (4): 590–603. doi: 10.1159/000500782.

149. Wang J, Lv J, He K, Wang F, Gao B, Zhao MH, et al. Association of left ventricular hypertrophy and functional impairment with cardiovascular outcomes and mortality among patients with chronic kidney disease, results from the C-STRIDE study. *Nephrology (Carlton)*. 2022; 27 (4): 327–36. doi: 10.1111/nep.14009.
150. Ren Q, Ma C, Wang J, Guo X, Ji L. Albuminuria and other target organ damage in Chinese patients with hypertension and diabetes: A data analysis based on the ATTEND study. *J Diabetes Complications*. 2020; 34 (1): 107470. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107470.
151. Olesen TB, Pareek M, Stidsen JV, Blicher MK, Rasmussen S, Vishram-Nielsen JKK, et al. Association between antecedent blood pressure, hypertension-mediated organ damage and cardiovascular outcome. *Blood Press*. 2020; 29 (4): 232–40. doi: 10.1080/08037051.2020.1735930.
152. Gradman AH, Alfayoumi F. From Left Ventricular Hypertrophy to Congestive Heart Failure: Management of Hypertensive Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006; 48 (5): 326–41. doi: 10.1016/j.pcad.2006.02.001.
153. Gerdts E, Izzo R, Mancusi C, Losi MA, Manzi MV, Canciello G, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2018; 258: 257–61. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.086.
154. Erküner Ö, Dudink EAMP, Nieuwlaat R, Rienstra M, Van Gelder IC, Camm AJ, et al. Effect of Systemic Hypertension With Versus Without Left Ventricular Hypertrophy on the Progression of Atrial Fibrillation (from the Euro Heart Survey). *Am J Cardiol*. 2018; 122 (4): 578–83. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.053.
155. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, Andersson U, Reboldi G, Di Pasquale G, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE - LY Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (2): e010107. doi: 10.1161/JAHA.118.010107.
156. Nwabuo CC, Moreira HT, Vasconcellos HD, Newton N, Opdahl A, Ogunyankin KO, et al. Left ventricular global function index predicts incident heart failure and cardiovascular disease in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20 (5): 533–40. doi: 10.1093/ehjci/jey123.
157. Lind L, Sundström J. Change in left ventricular geometry over 10 years in the elderly and risk of incident cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2019; 37 (2): 325–30. doi: 10.1097/HJH.0000000000001897.

158. Gu J, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20 (3): 560–7. doi: 10.1111/jch.13210.
159. Mehdiyev SK, Mustafaev II, Mamedov MN. Features of cardiovascular risk factors, target organ damage in patients with diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2019; 59 (9): 20-8. doi: 10.18087/cardio.2019.9.10271.
160. Pan Y, Zhong S, Zhou K, Tian Z, Chen F, Liu Z et al. Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 8757996. doi: 10.1155/2021/8757996.
161. Woźnicka-Leśkiewicz L, Posadzy-Małańczyńska A, Marcinkowska J. Gender, subclinical organ damage and cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35 (2): 367–74. doi: 10.1080/03007995.2018.1527304.
162. Felício JS, de Melo FTC, Vieira GM, De Aquino VT, De Souza Parente F, da Silva WM, et al. Peripheral arterial disease progression and ankle brachial index: a cohort study with newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022; 22 (1): 294. doi: 10.1186/s12872-022-02722-6.
163. Visonà A, De Paoli A, Fedeli U, Tonello D, Zalunardo B, Zanatta N, et al. Abnormal ankle-brachial index (ABI) predicts primary and secondary cardiovascular risk and cancer mortality. *Eur J Intern Med*. 2020; 77: 79–85. doi: 10.1016/j.ejim.2020.02.033.
164. Hsu PC, Lee WH, Chen YC, Lee MK, Tsai WC, Chu CY, et al. Comparison of different ankle-brachial indices in the prediction of overall and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis*. 2020; 304: 57–63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.005.
165. Abdel-Galeel A, El-Zokaim A, Hasan-Ali H, Ibrahim A, Ibrahim A, Ghaleb R. Low Ankle-Brachial Index is Associated with Microvascular Coronary Obstruction After Primary PCI. *Vasc Health Risk Manag*. 2021; 17: 23–32. doi: 10.2147/VHRM.S291658.
166. Chi NY, Su HM, Lee WH, Tsai WC, Chen YC, Lin TC, et al. Using CHADS2, R2CHADS2, CHA2DS2-VASc score for mortality prediction in patients with abnormal low and high ankle-brachial index. *Int J Med Sci*. 2021; 18 (1): 276–83. doi: 10.7150/ijms.49018.

167. Kumakura H, Kanai H, Matsuo Y, Iwasaki T, Ichikawa S. Asymptomatic cerebral infarction is a predictor of long-term survival and vascular or limb events in peripheral arterial disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5 (1): 43–50. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy024.
168. Alves-Cabratos L, Comas-Cufí M, Ponjoan A, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, Blanch J, et al. Levels of ankle-brachial index and the risk of diabetes mellitus complications. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8 (1): e000977. doi: [10.1136/bmjdr-2019-000977](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000977).
169. Alizargar J, Bai CH. Value of the arterial stiffness index and ankle brachial index in subclinical atherosclerosis screening in healthy community-dwelling individuals. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 65. doi: [10.1186/s12889-019-6398-9](https://doi.org/10.1186/s12889-019-6398-9).
170. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járαι Z, Berczeli M, et al. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vasc Health Risk Manag*. 2019; 15: 355–63. doi: 10.2147/VHRM.S208302.
171. Minami HR, Itoga NK, George EL, Garcia-Toca M. Cost-effectiveness analysis of ankle-brachial index screening in patients with coronary artery disease to optimize medical management. *J Vasc Surg*. 2021; 74 (6): 2030-9. doi: 10.1016/j.jvs.2021.05.049.
172. Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Prieto-Díaz MA, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al. Factores asociados al riesgo y enfermedad cardiovascular y renal en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal): resultados definitivos. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020; 46 (6): 368–78. doi: 10.1016/j.semerg.2020.06.027.
173. Van Kleef MEAM, Visseren FLJ, Vernooij JWP, Nathoe HM, Cramer MJM, Bemelmans RHH, et al. Four ECG left ventricular hypertrophy criteria and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with vascular disease. *J Hypertens*. 2018; 36 (9): 1865–73. doi: 10.1097/HJH.0000000000001785.

8

Anexos

8.1 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución temporal del número de pacientes reclutados (86).....	51
Figura 2. Prevalencia de cada una de las lesiones subclínicas de órgano diana.....	61
Figura 3. Prevalencia de las combinaciones de las lesiones subclínicas de órgano diana	62
Figura 4. Análisis multivariante para la prevalencia de alguna lesión de órgano diana mediada por hipertensión arterial	64
Figura 5. Análisis multivariante para la prevalencia de presión de pulso >60 mmHg.....	65
Figura 6. Análisis multivariante para la prevalencia de microalbuminuria.....	67
Figura 7. Análisis multivariante para la prevalencia de FGe 30-59 ml/min	69
Figura 8. Análisis multivariante para la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda	71
Figura 9. Análisis multivariante para la prevalencia de ITB <0,90.....	72
Figura 10. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de lesiones de órgano diana mediadas por hipertensión	74
Figura 11. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de presión de pulso>60mmHg	76
Figura 12. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de albuminuria.....	78
Figura 13. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de FGe 30- 59 ml/min	80
Figura 14. Análisis multivariante de Cox para la incidencia de nuevos casos de HVI.....	82
ANEXOS	
Figura 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la muestra del estudio IBERICAN	139

8.2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Distribución del número de investigadores y pacientes por Comunidad Autónoma (86). Adaptado con permiso de autor.....	52
Tabla 2.	Definición de las variables y criterios utilizados para su categorización (86). Adaptado con permiso de autor.	53
Tabla 3.	Definición de eventos incidentes (86). Adaptado con permiso de autor.	55
Tabla 4.	Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de LOMH.....	63
Tabla 5.	Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de presión de pulso >60mmHg	65
Tabla 6.	Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de albuminuria	66
Tabla 7.	Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de FGe 30-59 ml/min.....	68
Tabla 8.	Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda	70
Tabla 9.	Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la de prevalencia de índice tobillo-brazo <0,9	72

TABLAS DEL ANEXO

Tabla 1.	Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN	129
Tabla 3.	Variables de la exploración física en pacientes con alguna lesión de órgano diana mediada por hipertensión	130
Tabla 4.	Parámetros analíticos en los pacientes con LOMH	131
Tabla 5.	Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de presión de pulso >60 mmHg.....	131
Tabla 7.	Parámetros analíticos en los pacientes con presión de pulso >60mmHg	132
Tabla 8.	Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de albuminuria	133
Tabla 9.	Variables de la exploración física en pacientes con albuminuria	133

Tabla 10. Parámetros analíticos en los pacientes con albuminuria	134
Tabla 11. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de filtrado glomerular estimado 30-59 ml/min	134
Tabla 12. Variables de la exploración física en pacientes con FGe 30-59 ml/min	135
Tabla 13. Parámetros analíticos en los pacientes con FGe 30-59 ml/min	135
Tabla 14. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo	136
Tabla 15. Variables de la exploración física en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda	136
Tabla 16. Parámetros analíticos en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda	137
Tabla 17. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de índice tobillo-brazo <0,9	137
Tabla 18. Variables de la exploración física en pacientes con índice tobillo-brazo <0,9 ...	138
Tabla 19. Parámetros analíticos en los pacientes con índice tobillo-brazo <0,9	138

8.3 TABLAS DE ANEXO

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN

	n	Parámetro
Mujeres	4399	54,5%
Edad; media (DE)	8.066	57,9 (10,4)
Variables sociales		
Raza		
Caucásica	7.752	96,1%
Latina	221	2,7%
Otras	93	1,2%
Hábitat		
Urbano (> de 20.000 habitantes)	4843	60,1%
Semi-urbano (entre 5.000 y 20.000 habitantes)	1736	21,5%
Rural (< de 5.000 habitantes)	1477	18,3%
Nivel de estudios		
Sin estudio	729	9,1%
Estudios Primarios	4380	54,6%
Estudios Superiores	1830	22,8%
Estudios Universitarios	1085	13,5%
Nivel económico		
Renta anual menor de 18.000€	3417	42,6%
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	4507	56,2%
Renta anual mayor a 100.000€	90	1,1%
Situación laboral		
Trabaja	3403	42,4%
En paro	656	8,2%
Jubilado	2864	35,7%
Estudiante	106	1,3%
Tareas domésticas	988	12,3%

Tabla 2. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de LOMH

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Género	Mujer	1.147	26,4%	1,31 (1,19-1,45)	1,30 (1,15-1,48)
	Varón	1.162	32,1%		
Raza	Blanca	2.248	29,4%	0,59 (0,44-0,78)	1,14 (0,82-1,59)
	Otras	61	19,7%		
Hábitat	Urbano	1.330	27,8%	1	1
	Semi-urbano	491	28,7%	1,05 (0,93-1,19)	1,161 (1,00-1,35)
	Rural	486	33,4%	1,30 (1,15-1,48)	1,17 (1,00-1,36)
Estudios	Sin estudios	402	55,7%	7,25 (5,80-9,06)	1,39 (1,05-1,84)
	Primarios	1.394	32,1%	2,72 (2,28-3,26)	1,04 (0,83-1,29)
	Secundarios	353	19,5%	1,40 (1,14-1,72)	0,98 (0,77-1,23)
	Universitarios	160	14,8%	1	1
Empleo	Empleado	354	10,5%	1	1
	Desempleado	77	11,9%	1,14 (0,88-1,49)	1,06 (0,80-1,40)
	Jubilado	1.543	54,2%	10,05 (8,81-11,48)	1,94 (1,62-2,32)
	Estudiante	10	9,5%	0,89 (0,46-1,73)	5,22 (2,39-11,38)
	Tareas domésticas	320	32,8%	4,14 (3,48-4,92)	1,44 (1,16-1,79)
Nivel económico	≥18.000€	1.230	36,3%	1	1
	<18.000€	1.079	23,6%	1,85 (1,68-2,04)	1,21 (1,09-1,38)

Se representa la prevalencia de alguna LOMH en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla
LOMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión

Tabla 3. Variables de la exploración física en pacientes con alguna lesión de órgano diana mediada por hipertensión

	No LOMH		LOMH		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Peso	5.650	76,3 (16,0)	2.309	77,4 (14,9)	0,004
Talla	5.650	1,64 (0,09)	2.309	1,62 (0,09)	0,711
IMC	5.650	28,0 (5,17)	2.309	29,3 (4,92)	0,001
Perímetro cintura	5.592	94,8 (14,7)	2.296	100,0 (14,8)	<0,001
Presión sistólica	5.650	125,0 (14,8)	2.309	137,0 (15,4)	<0,001
Presión diastólica	5.650	76,9 (10,0)	2.309	76,0 (10,2)	<0,001
Presión de Pulso	5.650	48,7 (10,8)	2.309	61,2 (13,3)	<0,001
Frecuencia cardíaca	5.650	73,3 (10,6)	2.309	73,1 (11,4)	0,457

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
LOMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión; IMC: índice de masa corporal

Tabla 4. Parámetros analíticos en los pacientes con LOMH

	No LOMH		LOMH		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Glucemia basal	5.650	98,7 (25,8)	2.309	111,0 (33,3)	<0,001
HbA1c	818	7,00 (1,27)	785	7,06 (1,13)	0,003
Colesterol total	5.650	197,0 (38,9)	2.309	189,0 (41,2)	<0,001
c-HDL	5.286	55,7 (15,5)	2.197	53,0 (14,8)	<0,001
c-LDL	5.286	119,0 (34,9)	2.197	112,0 (36,1)	<0,001
Triglicéridos	5.650	121,0 (82,6)	2.309	132,0 (75,6)	<0,001
Colesterol No HDL	5.286	142,0 (38,3)	2.197	136,0 (39,7)	<0,001
Ácido úrico	4.881	5,10 (1,42)	2.041	5,59 (1,50)	<0,001
Creatinina	5.650	0,82 (0,45)	2.309	0,97 (0,47)	<0,001
Cociente Albúmina/Creatinina	3.834	8,46 (9,29)	1.806	49,6 (130,0)	<0,001
Filtrado Glomerular estimado (CKD-EPI)	5.650	93,3 (16,9)	2.309	74,3 (20,5)	<0,001

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
LOMH: lesión de órgano diana mediada por hipertensión; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad

Tabla 5. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de presión de pulso >60 mmHg

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Género	Mujer	715	16,3%	1,09 (0,97-1,22)	0,97 (0,83-1,14)
	Varón	640	17,5%		
Raza	Blanca	1.328	17,1%	0,45 (0,31-0,68)	1,13 (0,68-1,87)
	Otras	27	8,6%		
Hábitat	Urbano	757	15,6%	1	1
	Semiurbano	284	16,4%	1,06 (0,91-1,23)	1,30 (1,08-1,58)
	Rural	312	21,1%	1,45 (1,25-1,67)	1,36 (1,12-1,65)
Estudios	Sin estudios	293	39,8%	11,77 (8,70-15,94)	1,44 (0,97-2,14)
	Primarios	834	19,0%	4,18 (3,17-5,49)	1,21 (0,86-1,71)
	Secundarios	170	9,2%	1,81 (1,33-2,47)	1,18 (0,82-1,72)
	Universitarios	58	5,3%	1	1
Empleo	Empleado	37	1,1%	1	1
	Desempleado	7	1,1%	0,98 (0,44-2,21)	0,95 (0,42-2,17)
	Jubilado	1.104	38,5%	57,04 (40,90-79,56)	5,88 (4,06-8,50)
	Estudiante	2	1,9%	1,75 (0,42-7,36)	4,94 (0,72-33,97)
	Tareas domésticas	201	20,3%	23,24 (16,22-33,28)	4,13 (2,77-6,16)
Nivel económico	≥18.000€	771	22,5%	1	1
	<18.000€	584	12,6%	2,01 (1,78-2,26)	1,03 (0,88-1,21)

Se representa la prevalencia de PP >60mmHg en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla

Tabla 6. Variables de la exploración física en pacientes con presión de pulso >60 mmHg

	No PP >60mmHg		PP >60mmHg		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Peso	6.711	76,8 (16,2)	1.355	75,6 (13,2)	0,001
Talla	6.711	1,64 (0,09)	1.355	1,60 (0,08)	0,005
IMC	6.711	28,2 (5,23)	1.355	29,2 (4,59)	0,081
Perímetro cintura	6.610	95,6 (14,9)	1.347	100,0 (14,6)	0,334
Presión sistólica	6.711	126,0 (15,1)	1.355	142,0 (12,8)	<0,001
Presión diastólica	6.711	77,1 (10,1)	1.355	74,0 (9,89)	<0,001
Frecuencia cardiaca	6.711	73,5 (10,8)	1.355	72,3 (10,9)	<0,001

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
PP: presión de pulso; IMC: índice de masa corporal

Tabla 7. Parámetros analíticos en los pacientes con presión de pulso >60mmHg

	No PP >60mmHg		PP >60mmHg		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Glucemia basal	6.711	100,0 (27,3)	1.355	111,0 (33,0)	<0,001
HbA1c	1.132	7,0 (1,23)	474	7,0 (1,13)	0,055
Colesterol total	6.711	196,0 (39,3)	1.355	189,0 (41,2)	<0,001
c-HDL	6.206	55,0 (15,4)	1.283	54,2 (14,9)	0,298
c-LDL	6.206	118,0 (35,2)	1.283	111,0 (35,8)	<0,001
Triglicéridos	6.711	124,0 (83,9)	1.355	127,0 (68,5)	<0,001
Colesterol No HDL	6.206	142,0 (38,6)	1.283	135,0 (39,3)	<0,001
Ácido úrico	5.731	5,19 (1,46)	1.196	5,5 (1,45)	0,625
Creatinina	6.613	0,86 (0,47)	1.346	0,9 (0,41)	0,902
Cociente Albúmina/Creatinina	4.647	19,3 (64,1)	994	32,4 (117,0)	<0,001
Filtrado Glomerular estimado (CKD-EPI)	6.613	90,6 (19,5)	1.346	74,4 (17,0)	0,400

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
PP: presión de pulso; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad

Tabla 8. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de albuminuria

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Género	Mujer	238	5,4%	2,00 (1,69-2,37)	1,98 (1,64-2,39)
	Varón	377	10,3%		
Raza	Blanca	595	7,7%	0,82 (0,52-1,30)	1,04 (0,65-1,67)
	Otras	20	6,4%		
Hábitat	Urbano	356	7,4%	1	1
	Semiurbano	143	8,2%	1,13 (0,92-1,39)	1,12 (0,91-1,38)
	Rural	116	7,9%	1,07 (0,86-1,34)	0,95 (0,76-1,20)
Estudios	Sin estudios	81	11,0%	2,57 (1,79-3,71)	1,71 (1,12-2,60)
	Primarios	372	8,5%	1,92 (1,42-2,60)	1,48 (1,07-2,06)
	Secundarios	112	6,1%	1,35 (0,96-1,90)	1,22 (0,86-1,73)
	Universitarios	50	4,6%	1	1
Empleo	Empleado	178	5,2%	1	1
	Desempleado	42	6,4%	1,24 (0,88-1,75)	1,18 (0,82-1,69)
	Jubilado	328	11,5%	2,34 (1,94-2,83)	1,36 (1,03-1,78)
	Estudiante	6	5,7%	1,09 (0,47-2,51)	1,95 (0,82-4,65)
	Tareas domésticas	61	6,2%	1,19 (0,88-1,61)	1,16 (0,81-1,65)
Nivel económico	≥18.000€	293	8,5%	1	1
	<18.000€	322	7,0%	1,25(1,06-1,47)	1,03 (0,85-1,24)

Se representa la prevalencia de albuminuria en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla

Tabla 9. Variables de la exploración física en pacientes con albuminuria

	No albuminuria		Albuminuria		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Peso	7.451	76,2 (15,6)	615	81,8 (16,2)	<0,001
Talla	7.451	1,6 (0,1)	615	1,7 (0,1)	<0,001
IMC	7.451	28,3 (5,1)	615	30,0 (5,3)	<0,001
Perímetro cintura	7.345	96,0 (14,9)	612	101,0 (14,5)	<0,001
Presión sistólica	7.451	128,0 (15,8)	615	135,0 (16,5)	<0,001
Presión diastólica	7.451	76,4 (10,0)	615	79,0 (10,4)	<0,001
Presión de Pulso	7.451	52,0 (12,8)	615	56,1 (13,7)	<0,001
Frecuencia cardiaca	7.451	73,1 (10,7)	615	74,8 (11,7)	<0,001

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
IMC: índice de masa corporal

Tabla 10. Parámetros analíticos en los pacientes con albuminuria

	No albuminuria		Albuminuria		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Glucemia basal	7.451	101,0 (27,2)	615	116,0 (39,3)	<0,001
HbA1c	1.343	7,0 (1,2)	263	7,2 (1,2)	0,008
Colesterol total	7.451	195,0 (39,3)	615	186,0 (42,9)	<0,001
c-HDL	6.891	55,3 (15,4)	598	50,3 (13,9)	<0,001
c-LDL	6.891	118,0 (35,2)	598	110,0 (37,2)	<0,001
Triglicéridos	7.451	123,0 (80,9)	615	144,0 (87,2)	<0,001
Colesterol NoHDL	6.891	141,0 (38,5)	598	136,0 (41,1)	0,003
Ácido úrico	6.360	5,2 (1,4)	567	5,8 (1,6)	<0,001
Creatinina	7.344	0,9 (0,4)	615	1,0 (0,6)	<0,001
Filtrado Glomerular estimado (CKD-EPI)	7.344	88,7 (19,4)	615	77,5 (24,2)	<0,001

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad

Tabla 11. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de filtrado glomerular estimado 30-59 ml/min

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Género	Mujer	335	7,7%	0,89 (0,75-1,06)	0,86 (0,71-1,05)
	Varón	251	6,9%		
Raza	Blanca	571	7,5%	0,63 (0,37-1,07)	1,13 (0,64-1,98)
	Otras	15	4,8%		
Hábitat	Urbano	357	7,5%	1	1
	Semiurbano	123	7,2%	0,96 (0,78-1,19)	1,08 (0,85-1,36)
	Rural	106	7,3%	0,97 (0,78-1,22)	0,83 (0,64-1,06)
Estudios	Sin estudios	126	17,5%	5,37 (3,72-7,75)	0,87 (0,56-1,34)
	Primarios	335	7,7%	2,12 (1,52-2,96)	0,71 (0,49-1,03)
	Secundarios	84	4,7%	1,24 (0,85-1,81)	0,81 (0,54-1,21)
	Universitarios	41	3,8%	1	1
Empleo	Empleado	64	1,9%	1	1
	Desempleado	18	2,8%	1,47 (0,87-2,50)	1,44 (0,83-2,49)
	Jubilado	402	14,1%	8,47 (6,47-11,1)	1,04 (0,74-1,48)
	Estudiante	2	1,9%	1,0 (0,24-4,14)	2,97 (0,53-16,57)
	Tareas domésticas	98	10,0%	5,74 (4,16-7,94)	1,15 (0,77-1,70)
Nivel económico	≥18.000€	341	10,1%	1	1
	<18.000€	245	5,4%	1,98 (1,67-2,35)	1,26 (1,03-1,54)

Se representa la prevalencia de filtrado glomerular estimado 30-59 ml/min en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla
FGe: filtrado glomerular estimado

Tabla 12. Variables de la exploración física en pacientes con FGe 30-59 ml/min

	No FGe 30-59 ml/min		FGe 30-59 ml/min		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Peso	7.373	76,6 (15,7)	586	76,9 (14,8)	0,786
Talla	7.373	1,6 (0,1)	586	1,6 (0,1)	0,087
IMC	7.373	28,3 (5,1)	586	29,6 (5,4)	0,075
Perímetro cintura	7.308	96,1 (14,8)	580	100,0 (16,2)	0,611
Presión sistólica	7.373	128,0 (15,8)	586	134,0 (15,9)	0,852
Presión diastólica	7.373	76,6 (10,1)	586	76,1 (9,9)	0,026
Presión de Pulso	7.373	51,9 (12,7)	586	57,9 (13,7)	0,035
Frecuencia cardiaca	7.373	73,2 (10,7)	586	73,6 (11,9)	0,386

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
FGe: filtrado glomerular estimado; IMC: índice de masa corporal

Tabla 13. Parámetros analíticos en los pacientes con FGe 30-59 ml/min

	No FGe 30-59 ml/min		FGe 30-59 ml/min		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Glucemia basal	7.373	101,0 (27,5)	586	114,0 (39,1)	<0,001
HbA1c	1.388	7,0 (1,2)	215	7,3 (1,3)	<0,001
Colesterol total	7.373	195,0 (39,5)	586	189,0 (42,6)	<0,001
c-HDL	6.929	55,1 (15,3)	554	51,8 (14,6)	<0,001
c-LDL	6.929	117,0 (35,2)	554	112,0 (37,7)	0,005
Triglicéridos	7.373	123,0 (81,4)	586	141,0 (70,2)	<0,001
Colesterol No HDL	6.929	141,0 (38,5)	554	138,0 (41,9)	0,206
Ácido úrico	6.419	5,2 (1,4)	503	6,3 (1,6)	<0,001
Creatinina	7.373	0,8 (0,5)	586	1,2 (0,3)	<0,001
Cociente Albúmina/Creatinina	5.211	19,7 (68,7)	429	44,3 (137,0)	<0,001
FGe (CKD-EPI)	7.373	90,8 (17,5)	586	50,3 (7,5)	<0,001

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad

Tabla 14. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Género	Mujer	124	2,8%	1,91 (1,52-2,41)	2,26 (1,73-2,96)
	Varón	193	5,2%		
Raza	Blanca	313	4,0%	0,31 (0,11-0,83)	0,43 (0,16-1,16)
	Otras	4	1,3%		
Hábitat	Urbano	188	3,9%	1	1
	Semiurbano	66	3,8%	0,98 (0,74-1,30)	0,97 (0,72-1,31)
	Rural	63	4,3%	1,10 (0,82-1,48)	0,91 (0,67-1,23)
Estudios	Sin estudios	57	7,7%	3,58 (2,22-5,78)	1,29 (0,74-2,27)
	Primarios	189	4,3%	1,91 (1,25-2,92)	1,03 (0,65-1,65)
	Secundarios	46	2,5%	1,09 (0,67-1,79)	0,90 (0,54-1,50)
	Universitarios	25	2,3%	1	1
Empleo	Empleado	68	2,0%	1	1
	Desempleado	12	1,8%	0,91 (0,49-1,70)	0,75 (0,40-1,42)
	Jubilado	188	6,6%	3,45 (2,60-4,57)	1,02 (0,68-1,51)
	Estudiante	2	1,9%	0,94 (0,23-3,90)	2,85 (0,66-12,27)
	Tareas domésticas	46	4,7%	2,40 (1,64-3,51)	1,54 (0,96-2,48)
Nivel económico	≥18.000€	184	5,4%	1	1
	<18.000€	133	2,9%	1,92 (1,53-2,41)	1,55 (1,20-2,01)

Se representa la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla

Tabla 15. Variables de la exploración física en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda

	No HVI		HVI		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Peso	7.749	76,5 (15,7)	317	79,0 (15,0)	0,007
Talla	7.749	1,6 (0,1)	317	1,6 (0,1)	0,013
IMC	7.749	28,4 (5,2)	317	29,4 (4,9)	0,093
Perímetro cintura	7.643	96,2 (14,8)	314	101,0 (16,4)	0,002
Presión sistólica	7.749	128, (15,8)	317	136, (17,0)	<0,001
Presión diastólica	7.749	76,6 (10,0)	317	77,9 (11,2)	0,054
Presión de Pulso	7.749	52,0 (12,8)	317	58,9 (13,7)	<0,001
Frecuencia cardiaca	7.749	73,2 (10,8)	317	73,7 (12,3)	0,446

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice de masa corporal

Tabla 16. Parámetros analíticos en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda

	No HVI		HVI		p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Glucemia basal	7.749	101,0 (28,4)	317	111,0 (33,7)	0,001
HbA1c	1.491	7,0 (1,2)	115	7,2 (1,1)	0,027
Colesterol total	7.749	195,0 (39,5)	317	185,0 (44,4)	<0,001
c-HDL	7.192	55,1 (15,3)	297	49,8 (14,1)	<0,001
c-LDL	7.192	117,0 (35,2)	297	110,0 (38,8)	0,002
Triglicéridos	7.749	124,0 (80,6)	317	138,0 (101,0)	0,001
Colesterol No HDL	7.192	141,0 (38,5)	297	135,0 (43,4)	0,029
Ácido úrico	6.665	5,2 (1,5)	262	5,80 (1,55)	<0,001
Creatinina	7.644	0,9 (0,5)	315	0,99 (0,43)	<0,001
Cociente Albúmina/Creatinina	5.409	21,0 (74,5)	232	36,3 (111,0)	<0,001
Filtrado Glomerular estimado (CKD-EPI)	7.644	88,3 (19,7)	315	76,0 (22,3)	<0,001

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
HVI: hipertrofia ventricular izquierda; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad

Tabla 17. Relación de las variables sociodemográficas con la de prevalencia de índice tobillo-brazo <0,9

		n	%	OR IC95%	ORa IC95%
Género	Mujer	70	1,6%	1,36 (0,98-1,88)	1,35 (0,94-1,92)
	Varón	79	2,2%		
Raza	Blanca	132	1,7%	3,30 (1,97-5,55)	4,20 (2,44-7,22)
	Otras	17	5,4%		
Hábitat	Urbano	105	2,2%	1	1
	Semiurbano	19	1,1%	0,50 (0,31-0,82)	0,50 (0,30-0,83)
	Rural	25	1,7%	0,78 (0,50-1,21)	0,73 (0,46-1,15)
Estudios	Sin estudios	23	3,1%	2,31 (1,20-4,47)	1,78 (0,83-3,79)
	Primarios	82	1,9%	1,36 (0,78-2,37)	1,22 (0,67-2,23)
	Secundarios	29	1,6%	1,15 (0,61-2,15)	1,11(0,59-2,10)
	Universitarios	15	1,4%	1	1
Empleo	Empleado	47	1,4%	1	1
	Desempleado	9	1,4%	0,99 (0,48-2,04)	0,91 (0,43-1,90)
	Jubilado	76	2,7%	1,95 (1,35-2,81)	1,01 (0,59-1,73)
	Estudiante	0	0,0%	-	-
	Tareas domésticas	17	1,7%	1,250(0,71-2,19)	0,92 (0,47-1,79)
Nivel económico	≥18.000€	71	2,1%	1	1
	<18.000€	78	1,7%	1,23 (0,89-1,71)	0,97 (0,67-1,40)

Se representa la prevalencia de índice tobillo-brazo <0,90 en cada una de las variables.
OR: odds ratio; ORa: odds ratio, ajustada por el resto de las variables de la tabla

Tabla 18. Variables de la exploración física en pacientes con índice tobillo-brazo <0,9

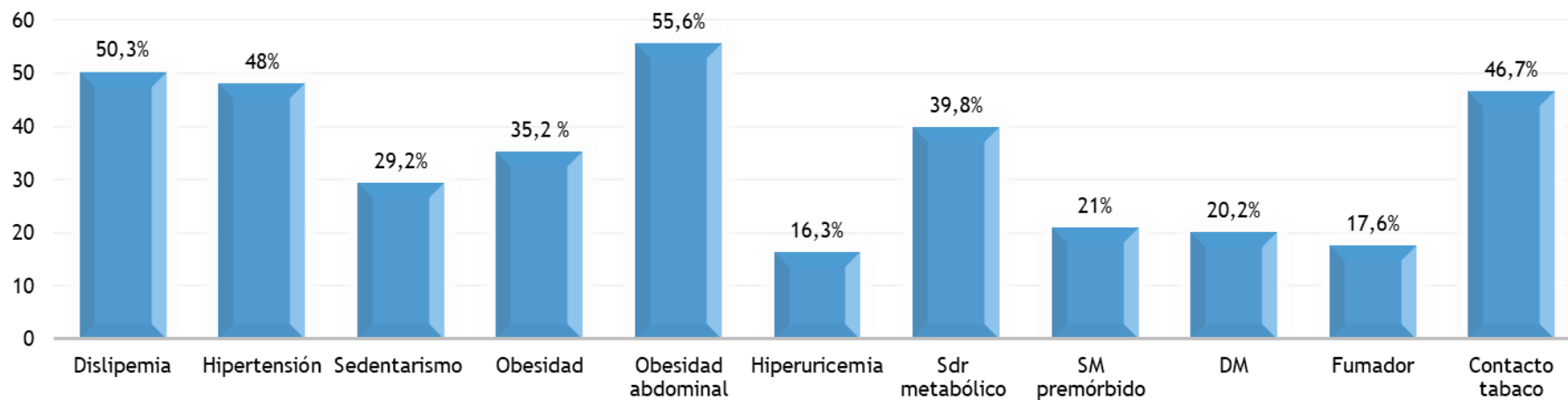
	No ITB <0,90		ITB <0,90		P
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Peso	7.917	76,6 (15,7)	149	78,3 (16,7)	0,204
Talla	7.917	1,6 (0,1)	149	1,6 (0,1)	0,311
IMC	7.917	28,4 (5,2)	149	29,0 (4,6)	0,591
Perímetro cintura	7.808	96,4 (15,0)	149	98,5 (12,9)	0,704
Presión sistólica	7.917	129,0 (15,9)	149	129,0 (16,2)	0,119
Presión diastólica	79.17	76,6 (10,1)	149	75,9 (9,2)	0,279
Presión de Pulso	7.917	52,3 (12,9)	149	53,2 (11,6)	0,294
Frecuencia cardiaca	7.917	73,3 (10,8)	149	72,9 (9,7)	0,710

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
ITB: índice tobillo-brazo; IMC: índice de masa corporal

Tabla 19. Parámetros analíticos en los pacientes con índice tobillo-brazo <0,9

	No ITB <0,90		ITB <0,90		P
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	
Glucemia basal	7.917	102,0 (28,6)	149	108,0 (28,5)	0,151
HbA1c	1.556	7,0 (1,2)	50	6,9 (1,07)	0,396
Colesterol total	7.917	195,0 (39,6)	149	191,0 (45,2)	0,301
c-HDL	73.45	54,9 (15,3)	144	51,4 (13,4)	0,009
c-LDL	7.345	117,0 (35,3)	144	115,0 (38,9)	0,657
Triglicéridos	7.917	124,0 (81,7)	149	135,0 (72,1)	0,214
Colesterol No HDL	73.45	140,0 (38,7)	144	141,0 (43,9)	0,015
Ácido úrico	6.787	5,2 (1,5)	140	5,6 (1,4)	0,900
Creatinina	7.811	0,9 (0,5)	148	0,95 (0,7)	0,032
Cociente Albúmina/Creatinina	5.506	21,3 (74,5)	135	32,5 (133,0)	0,050
Filtrado Glomerular estimado (CKD-EPI)	7.811	88,0 (20,0)	148	80,6 (20,9)	0,127

Se representan las medias y su desviación estándar (DE) para cada variable.
ITB: índice tobillo-brazo; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad



SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus


Figura 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la muestra del estudio IBERICAN

8.4 AUTORIZACIÓN DE USO DE TABLAS Y FIGURAS

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE USO DE TABLAS Y FIGURAS

Por medio del presente escrito, solicito a la Editorial SEMERGEN, en el cual el Dr. Sergio Cinza Sanjurjo, autor principal del artículo, *Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN)*, publicado en la revista Medicina de Familia SEMERGEN en el 2020, mediante la presente le solicito la autorización del uso de la figura sobre el *Reclutamiento de los pacientes de los pacientes del estudio IBERICAN*, y las tablas sobre *Distribución del número de investigadores y pacientes por Comunidad Autónoma, Definición de las variables y criterios utilizados para su categorización y la de Criterios utilizados para su categorización*, para utilizarlas en mi tesis doctoral con el título, *Impacto pronóstico de las lesiones subclínicas en órgano diana en los pacientes del estudio IBERICAN*.

ROMERO SECIN
ANNY
ALTAGRACIA -
71751042N



Firmado digitalmente por
ROMERO SECIN ANNY
ALTAGRACIA - 71751042N
Fecha: 2024.04.11 17:54:52
+02'00'

Anny A. Romero Secin

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE USO DE TABLAS Y FIGURAS

Por medio del presente escrito, solicito al Dr. Sergio Cinza Sanjurjo, autor principal del artículo, *Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN)*, publicado en la revista Medicina de Familia SEMERGEN en el 2020, mediante la presente le solicito la autorización del uso de la figura sobre el *Reclutamiento de los pacientes de los pacientes del estudio IBERICAN*, y las tablas sobre *Distribución del número de investigadores y pacientes por Comunidad Autónoma, Definición de las variables y criterios utilizados para su categorización y la de Criterios utilizados para su categorización*, para utilizarlas en mi tesis doctoral con el título, *Impacto pronóstico de las lesiones subclínicas en órgano diana en los pacientes del estudio IBERICAN*.

ROMERO SECIN
ANNY ALTAGRACIA
- 71751042N

Firmado digitalmente por
ROMERO SECIN ANNY
ALTAGRACIA - 71751042N
Fecha: 2024.04.11 17:55:39 +02'00'

Anny A. Romero Secin

**Vicario, Unai (ELS-BCL)**

Permiso Figuras

Para: Anny Romero Secin

IMPORTANTES 20 de marzo de 2024, 12:00

Estimada Anny Romero Secin,

En respuesta a su solicitud de permiso para la utilización de figuras en la tesis doctoral, indicarle que ha sido valorada positivamente por la revista.
Por favor asegúrese de citar correctamente la fuente original.

Por mi parte desearle buena suerte con la defensa.

Un saludo cordial,

Unai

Unai Vicario Parés, PhD

Publisher

ELSEVIER | Health & Medical Sciences, STM Journals

ELSEVIER ESPAÑA, S.L.U

Av. Josep Tarradellas, 20-30, 1era planta, Barcelona 08029

www.elsevier.es**Sergio Cinza Sanjurjo**

RE: Autorización

Para: Anny Romero Secin

15 de marzo de 2024, 17:40



Perfecto.

Sergio Cinza**De:** Anny Romero Secin <secin11@hotmail.com>**Enviado el:** viernes, 15 de marzo de 2024 8:49**Para:** Sergio Cinza Sanjurjo <scinzasanjurjo@gmail.com>**Asunto:** Autorización

Buenos días, te adjunto solicitud de autorización.

Anny Romero Secin

8.5 INFORME DE DICTAMEN FAVORABLE DEL CEI DEL HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS



Hospital Clínico San Carlos



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. IBERICAN - C.I. 13/047-E

21 de febrero de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Identificación de la población Española de Riesgo Cardio Vascular y renal"

Promotor: SEMERGEN

Código protocolo: IBERICAN

Versión protocolo: 1.0 de 11/12/2012

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Jesús Vergara Martín** perteneciente a la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid, a 21 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

8.6 CERTIFICADO INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL ESTUDIO IBERICAN CON NORMAS DE PUBLICACIONES.



Yo, Sergio Cinza Sanjurjo con DNI 37.388.802-W, como Investigador Principal del estudio IBERICAN y en representación del Comité Directivo del estudio,

COMUNICO

Que Anny Altagracia Romero Secín ha sido autorizada para la utilización de datos del estudio IBERICAN y utilizarlos en su TESIS ya que cumple las condiciones establecidas por dicho Comité Directivo para ello.

Al presente escrito se anexa el documento de normas para solicitar líneas de investigación para publicaciones y tesis.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firmo el presente comunicado en Santiago de Compostela, a 03 de abril de 2024.

CINZA
SANJURJO
SERGIO -
37388802W

Firmado digitalmente
por CINZA SANJURJO
SERGIO - 37388802W
Fecha: 2024.04.03
20:06:02 +02'00'

D. Sergio Cinza Sanjurjo

Investigador Principal del Estudio IBERICAN



Secretaría: C/ Jorge Juan, nº 66 - local - 28009 MADRID - Tel. 91 500 21 71 - Fax: 91 431 06 11
e-mail: secretaria@semergen.es - www.semergen.es

POLÍTICA PARA LA ELABORACIÓN DE PUBLICACIONES ESTUDIO IBERICAN

Contenido

1. Objeto del presente documento.....	1
2. Principios básicos para la autorización de trabajos a publicar:	5
3. Guía para la publicación de artículos científicos de IBERICAN.....	6
4. Solicitud y manejo de datos:	7
5. Criterios de autoría	8
6. Definición de responsabilidades de las publicaciones conjuntas:	10
7. Anexos en los artículos para publicación:	10

1. Objeto del presente documento

Las publicaciones científicas de calidad son uno de los objetivos fundamentales de la investigación científica. Entre los puntos fuertes del estudio IBERICAN están su elevada potencia estadística y la representatividad de la casi totalidad de las comunidades autónomas españolas. El estudio IBERICAN centra su objetivo en conocer la prevalencia e incidencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular, para lo que se ha registrado un elevado número de variables en una muestra superior a 8.000 pacientes.

Teniendo en cuenta estos aspectos, el comité de dirección del Estudio IBERICAN promoverá la realización de un elevado número de publicaciones científicas y, como corresponde en un estudio multicéntrico, es necesario definir una política de publicaciones.

El objetivo principal de este documento es realizar varias publicaciones del estudio longitudinal IBERICAN sobre las variables finales primarias y secundarias descritas en el protocolo. También se fomentará el correcto y riguroso aprovechamiento de la abundante información recogida para la valoración de otras hipótesis, aunque los datos se traten como un estudio transversal. Por tanto, todos los responsables de líneas de investigación deben velar por una producción científica de alto nivel y calidad.

Orgánicamente, el Estudio IBERICAN se estructura de la siguiente forma:

Tabla 1. Organigrama Estudio IBERICAN

Investigador Principal (IP)	Sergio Cinza Sanjurjo
Coordinador General (CG)	Miguel Ángel Prieto Díaz
Comité Directivo (CD) (por orden alfabético)	Alfonso Barquilla García Sergio Cinza Sanjurjo José. Luis Llisterri Caro Vicente Martín Sánchez Rafael Micó Pérez José Polo García Miguel Ángel Prieto Díaz Gustavo C. Rodríguez Roca Sonsoles Velilla Zancada
Comité Científico (CC) (por orden alfabético)	Francisco Javier Alonso Moreno Juan José Badimón Maestro José Ramón Banegas Banegas Alfonso Barquilla García Sergio Cinza Sanjurjo Ángel Díaz Rodríguez

	<p>Carlos Escobar Cervantes</p> <p>José Luis Llisterri Caro</p> <p>Vicente Martín Sánchez</p> <p>Rafael Micó Pérez</p> <p>Sonia Miravet Jiménez</p> <p>José Polo García</p> <p>Miguel Ángel Prieto Díaz</p> <p>Luis Rodríguez Padial</p> <p>Gustavo Cristóbal Rodríguez Roca</p> <p>Antonio Segura Fragoso</p> <p>Sonsoles Velilla Zancada</p> <p>Jesús Vergara Martín</p> <p>Rafael Vidal Pérez</p>
<p>Investigadores</p>	<p>Se incluyen todos los investigadores que han participado en el reclutamiento y seguimiento de pacientes, con al menos 10 pacientes incluidos y que en el momento de la publicación del estudio, siguen en “activo”.</p> <p>También se incluirán como tal, aquellos médicos de atención primaria que han aceptado continuar con el seguimiento de pacientes de otros investigadores que han abandonado su actividad en el Estudio IBERICAN.</p>

Las líneas de trabajo actualmente aprobadas son las siguientes:

- **PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y CONTROL GLOBAL FRCV.**
 - Sergio Cinza
- **POBLACIÓN HIPERTENSA. TRATAMIENTO, INERCIA, CONTROL HTA GLOBAL SEGÚN DIFERENTES CARACTERÍSTICAS.**
 - Miguel Ángel Prieto
- **HIPERURICEMIA.**
 - Paula Antelo, Miguel Ángel Prieto
- **POBLACIÓN DIABÉTICA. TRATAMIENTO, INERCIA, CONTROL HBA1C.**
 - Alfonso Barquilla
- **EPIDEMIOLOGÍA, PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y CONTROL FRCV SEGÚN EL SEXO.**
 - Vicente Pallares
- **DISLIPEMIA. CONTROL LDL SEGÚN RCV, INCLUYENDO ANÁLISIS ESPECÍFICO EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**
 - Ángel Díaz
- **PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y CONTROL FRCV SEGÚN PREVENCIÓN PRIMARIA VS SECUNDARIA**
 - Carlos Escobar
- **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y CONTROL FRCV.**
 - José Luis Llisterri
- **DIETA MEDITERRANEA EN IBERICAN.**
 - Vicente Martín
- **PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y CONTROL FRCV EN MAYORES DE 65 AÑOS**
 - Gustavo Rodríguez Roca
- **FA EPIDEMIOLOGÍA, PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y CONTROL FRCV**
 - José Polo
- **OBESIDAD**
 - Sergio Cinza
- **SEDENTARISMO y Actividad Física**
 - Rafa Micó / Sergio Cinza
- **SINDROME METABOLICO**
 - Sergio Cinza
- **INSUFICIENCIA CARDÍACA**
 - José Luis Llisterri Caro
- **FRECUENCIA CARDÍACA**
 - Sonsoles Velilla Zancada
- **Subestudio GIM (GROSOR INTIMA-MEDIA)**
 - Vicente Pallares
- **Subestudio GENIAL**
 - Miguel Ángel Prieto Díaz

Como es lógico, en el futuro es posible que se aprueben nuevas líneas de trabajo dentro de IBERICAN, por lo tanto, serán consideradas como tales aquéllas que apruebe el CD y tengan asignado un responsable.

2. Principios básicos para la autorización de trabajos a publicar:

El CD es el único órgano con capacidad para decidir qué análisis se publicarán. Para la toma de decisiones, se basará en los siguientes principios básicos:

- 1) Las publicaciones que utilicen información global de la base de datos tendrán prioridad sobre los análisis locales o estudios relacionados con IBERICAN que utilicen parte de esta información.
- 2) La política de autoría en los artículos intentará incluir al máximo posible de investigadores siguiendo los principios internacionales de autorías en publicaciones científicas, tal como están descritos en los webs de la mayoría de las revistas (“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, por ejemplo en <http://www.thelancet.com/lancet-information-for-authors>).
- 3) El Comité Directivo (CD) tiene que promover, lo máximo posible, la participación de los responsables de las líneas de trabajo, así como del resto de los investigadores como responsables de análisis específicos y publicaciones del IBERICAN.
- 4) Los coordinadores del estudio mantendrán el registro de publicaciones, que se publicitará en la web del estudio.

Por su parte, cualquier autor al que se le autorice a realizar una publicación, se le exigirán los siguientes principios básicos, que corresponden a la más básica conducta ética de autoría de publicaciones:

- 1) Plena implicación en la redacción del manuscrito.
- 2) Revisión crítica de la metodología empleada, incluyendo la selección de los análisis estadísticos más apropiados.
- 3) Revisión bibliográfica de la hipótesis principal que se esté valorando.
- 4) Compromiso de publicación antes del año de haber sido aprobada la línea de investigación. En este caso el CD se reserva la opción de proponer a otro responsable para la publicación de esa línea de investigación.

Si el CD del Estudio IBERICAN considera que en algún momento el autor no cumple estos requisitos se le podrá retirar la autoría.

3. Guía para la publicación de artículos científicos de IBERICAN.

La petición de publicación de un artículo científico puede proceder de varios actores: investigadores, responsable de línea de trabajo, CD, etc. Por ello, se establece un orden de prioridad en caso de conflicto entre ellos si son trabajos similares que puedan solaparse en contenido. El orden de prioridad establecido será:

- 1) Comité Directivo
- 2) Responsables de líneas de trabajo
- 3) Doctorandos que estén realizando su tesis con datos de IBERICAN
- 4) Responsables de Trabajos de Fin de Grado
- 5) Grupos de trabajo (investigadores de IBERICAN)

- 6) Investigadores
- 7) Grupos de trabajo (no investigadores de IBERICAN)
- 8) Personal ajeno de IBERICAN y Semergen

Además, se tendrá en cuenta y priorizará que el autor que solicita el análisis para un artículo haya pedido previamente datos para comunicaciones a Congresos con contenido similar.

A excepción de las propuestas del CD, que se aceptarán en reunión de sus integrantes, el resto de las peticiones tendrán que realizarse a través del formulario habilitado para ello (anexo 1) dirigido al CD, quién tomará la decisión en un plazo máximo de 2 meses.

Además, de la revisión bibliográfica y del análisis planteado por el solicitante, es muy importante especificar el plazo de desarrollo del análisis y redacción del trabajo, ya que su envío a la primera revista no puede exceder de 3 meses; teniendo en cuenta que el CD deberá aprobarlo y tener al menos un plazo de 3 semanas para realizar su valoración.

4. Solicitud y manejo de datos:

Una vez aprobada la petición, el responsable de la misma podrá proceder a la solicitud de datos al CD, según el procedimiento establecido en la normativa vigente.

En ningún caso, se cederá la Base de Datos completa a ningún miembro que no pertenezca al CD. Se podrá ceder la parte correspondiente a un subestudio o artículo si el CD lo considera necesario y lo aprueba expresamente. En el caso de ceder parte de la base de datos, el responsable

deberá comprometerse a utilizarla solo con el fin de realizar el trabajo solicitado.

5. Criterios de autoría

Se establecerá el siguiente orden de autorías:

- El investigador responsable del artículo ocupará el primer lugar.
- El investigador responsable decidirá el orden del resto de autores, hasta un máximo de cinco.
 - Los autores deberán ser socios de Semergen, investigadores de IBERICAN con al menos 10 pacientes reclutados y haber participado en el artículo de manera activa.
 - Cada autor debe haber contribuido de forma sustancial al proceso creativo, es decir, a la concepción y el diseño del trabajo, o bien al análisis y a la interpretación de los datos.
 - Todo coautor debe ser capaz de presentar en detalle su contribución personal en la investigación y de discutir los principales aspectos del conjunto de la investigación.
 - El CD se reserva el derecho de desaprobar a alguno de los autores, que siempre deberá ser justificadamente y en relación al trabajo aportado al estudio IBERICAN.
- El investigador responsable del artículo designará, entre estos autores, quién será el Corresponding Author.
- A continuación, se reservará, al menos, una plaza para uno de los investigadores con 50 o más pacientes reclutados con el seguimiento completo. Podrán ser más si el investigador responsable del artículo no completa las cinco plazas, con lo que el CD designará tantos

investigadores máximos reclutadores hasta completar todas las plazas.

- Las tres últimas firmas del artículo quedarán reservadas para los miembros del CD (si no son autor principal del artículo), en el siguiente orden:
 - La penúltima y antepenúltima firmas corresponderán a dos miembros del CD que serán asignados de manera rotatoria.
 - Última firma para uno de los doctores: Jose Luis Llisterri (como ideólogo e impulsor del estudio IBERICAN), Miguel Ángel Prieto (como Coordinador General del estudio) y Sergio Cinza (como Investigador Principal del estudio). Esta asignación lógicamente está vinculada al puesto que ocupan actualmente en el organigrama del estudio IBERICAN, siendo modificable si ésta cambia.

Todos los co-autores deben tener un plazo de tiempo razonable, que se fijará para cada artículo, para opinar sobre el redactado inicial de los manuscritos y deben aceptar por escrito el redactado final de los mismos, antes de que se tramiten para su publicación. A estos efectos, se podrá utilizar el correo electrónico, y deberá ponerse especial atención en comprobar que todos los destinatarios de estos mensajes han recibido tanto los borradores como la versión final de los manuscritos.

La autoría de investigadores en consorcios en los que participe el estudio IBERICAN con datos o con muestras se decidirá caso por caso bajo la responsabilidad del CD del estudio.

Cualquiera situación no prevista sobre temas de autoría se solucionará por el CD del estudio IBERICAN.

6. Definición de responsabilidades de las publicaciones conjuntas:

La base de las responsabilidades del investigador responsable de la publicación que es debe tener control y responsabilidad sobre todas las fases y etapas relacionadas con la preparación, realización y publicación del mismo.

Estas responsabilidades incluyen:

- Preparación e identificación del análisis de datos que se requerirá para la realización del manuscrito.
- Realización/supervisión tanto del análisis como de la redacción del borrador y texto definitivo del artículo.
- Distribución del trabajo entre los distintos coautores, así como garantizar que el manuscrito cuenta con la aprobación por parte de todos ellos antes de enviarlo a una revista.
- Elección de la revista a la cual se enviará el manuscrito.
- Garantizar que se respeta el principio de enviar copia del manuscrito a todos los coautores y a los miembros del CD

7. Anexos en los artículos para publicación:

Todos los artículos deberán incluir los siguientes agradecimientos:

- Se agradecerá a la Fundación Semergen la financiación y apoyo al estudio, así como cualquier otra financiación correspondiente al año del envío de la publicación.

- Todos los artículos incorporarán al final de la autoría “on behalf of the IBERICAN Study”, en publicaciones de lengua inglesa, o bien “en representación del estudio IBERICAN”, en publicaciones españolas (autor corporativo). Al final del artículo, como anexo, se incluirán los investigadores que no firman el artículo, pero han participado en el reclutamiento de pacientes o bien formen parte del organigrama del estudio IBERICAN (tabla 1).

El investigador responsable será el encargado de solicitar al comité de coordinación esta información actualizada y de incluirla en los manuscritos definitivos.

Anexo 1

IBERICAN. FORMULARIO DE PROPUESTA DE ANÁLISIS Y PETICIÓN DE DATOS

mandar este formulario al Fundación Semergen (investigacion.fundacion@semergen.es) y al Coordinador General del estudio (Miguel Ángel Prieto Díaz: maprietodiaz@telefonica.net)

	Fecha:
Investigador(es) solicitante (s):	Email:
Título provisional del manuscrito:	
Colaboradores (nombre y apellidos; filiación en estudio):	

(añadir si necesario)

Antecedentes o marco teórico
Objetivo principal
Objetivos secundarios
Metodología <u>VARIABLES A REGISTRAR:</u> <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>
PLAN DE TRABAJO Fecha inicio trabajo: Fecha prevista fin trabajo: Fecha prevista envío artículo: <i>(teniendo en cuenta que el CD debe aprobar el manuscrito definitivo y precisa 3 semanas)</i>

Decisión del CD:

Aceptación	Rechazo
Comentarios del CD:	
Fecha	Fecha:

8.7 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Hoja de Información a Pacientes

Título: Identificación de la población española de riesgo cardio-vascular y renal Código: IBERICAN

Coordinador:

Versión Fecha: 17/12/2019 (corresponde a la enmienda relevante N° 7 del estudio principal IBERICAN)

Para cumplimentar por el investigador:

Nombre del investigador:

Teléfono de contacto:

Por favor, lea atentamente esta hoja de información:

Título del estudio: identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal.

En estos momentos se le está invitando a participar en un estudio cuyo objetivo es recoger datos sobre sus enfermedades, los tratamientos administrados en la actualidad y cómo pueden estar repercutiéndole en sus expectativas de vida.

Para saber si desea participar en este estudio conviene que conozca y entienda por qué se va a realizar el proyecto y en qué consiste. Por favor, tómese todo el tiempo que necesite para leer con cuidado esta información y comente cuanto desee con su enfermera/o, sus amigos y sus familiares. Indique a su enfermera/o si desea más información y consulte con él/ella todas sus dudas. Asimismo, disponga de tiempo suficiente para decidir si quiere o no participar.

¿Cuál es el propósito de este proyecto?

Se constituye un grupo de pacientes con o sin FRCV en observación, seleccionando aleatoriamente a pacientes del cupo de cada médico investigador, con la finalidad de observar la aparición de: diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, etc.

Se le realizarán exploraciones convencionales de parámetros clínicos. Se le determinará una analítica en el momento de inclusión o se tomarán datos de otra analítica anterior, que resultaría válida si tiene una antelación máxima al momento de inclusión de 6 meses. El número de visitas serán de 1 al año (aproximadamente una cada doce meses) hasta completar 10 años consecutivos de seguimiento.

Se registrarán los ingresos hospitalarios, cuando existan y estén relacionados con el riesgo o la patología CV; se aportará siempre que sea posible informe de alta.

¿Por qué me han elegido a mí?

Nos dirigimos a usted porque ha sido seleccionado al azar entre los pacientes pertenecientes al cupo de su médico de atención primaria que han solicitado visita en el día de la fecha.

Al igual que a usted, está previsto invitar a participar en este estudio a aproximadamente 7.000 pacientes.

¿Qué me sucederá si participo?

Si decide participar, su médico revisará su historia clínica, incluyendo los análisis que le han realizado. Se le realizarán pruebas adicionales como electrocardiogramas y otras analíticas de sangre y orina, para obtener la información que se quiere recoger en este estudio.

El hecho de que participe en el estudio no le supondrá cambio alguno en su tratamiento, ni en la frecuencia de las visitas que realiza a su centro de salud/Hospital/Centro de Especialidades.

¿Quiénes participarán en el estudio?

Como se le ha comentado anteriormente, está previsto que el estudio se realice en centros de salud, dónde se trata y realiza el seguimiento de pacientes como usted. Se espera que aproximadamente 7.000 pacientes participen facilitando, como usted, sus datos para este estudio.

¿Qué pruebas me van a realizar?

Todos los pacientes son sometidos a un análisis de sangre y orina y un electrocardiograma. Ambas son pruebas que se realizan habitualmente en los centros de Atención Primaria de nuestro país y cuya seguridad y eficacia está suficientemente comprobada. Es posible que si usted tiene alguna enfermedad ya le hayan realizado alguna de estas pruebas.

Si usted participa en alguno de los subestudios, le informará su médico y le indicará que prueba se le realizará. Pueden realizarle una Medición de pared de arteria carótida o una monitorización de presión arterial durante 24h, en ambos casos también son pruebas sencillas, sin efectos secundarios para usted.

¿Tengo que venir más veces a la consulta de mi médico o enfermera?

Los datos se recogen anualmente, por lo que usted deberá visitar a su médico una vez al año para realizar la exploración física correspondiente, así como el análisis de sangre y orina y el electrocardiograma.

Es posible que si usted tiene alguna enfermedad ya le hayan realizado alguna de las exploraciones indicadas, por lo que no supondrá para usted ninguna visita extra.

La medición de la pared arterial de arteria carótida y la monitorización arterial de la presión arterial durante 24h sólo se realizarán en una ocasión.

¿Tengo necesariamente que participar?

Usted es libre de decidir si quiere o no participar en este estudio. Si decide participar y por algún motivo cambia de opinión, podrá indicárselo a su médico en cualquier momento. Su decisión no influirá en la calidad de la atención sanitaria que usted reciba ahora o más adelante.

¿Cuáles son los posibles beneficios de mi participación en el estudio?

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de su participación en el estudio, pero la información y conclusiones que se deriven del mismo podrán ayudar a mejorar el conocimiento de los tratamientos más indicados para individuos que padecen enfermedades que aumentan el riesgo CV de la población. Esta información podría beneficiar en el futuro a usted y a otras personas.

¿Se respetará la confidencialidad de mi participación en el estudio?

Su nombre, apellidos y datos identificativos personales NO se recogerán en ningún caso. Si decide tomar parte en este estudio, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento por escrito.

Durante este estudio se recogerán datos de usted y su enfermedad. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales 3/2018, de 5 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce. Sus datos clínicos, sin nombre que le identifiquen, serán recogidos por su médico y enviados para que los responsables del estudio u otras personas que actúen en su nombre, puedan estudiarlos y analizarlos.

Al acceder a participar en este estudio, usted consiente la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de los datos relativos a este estudio, con total garantía del anonimato.

Según la ley vigente, los pacientes tienen derecho a acceder a sus datos personales y pueden ejercer el derecho de rectificación, cancelación y oposición; usted podrá hacerlo en cualquier momento pidiéndoselo al médico que le está invitando a participar en el estudio.

Toda la información sobre usted relacionada con su participación en el estudio se tratará con la más estricta confidencialidad y sólo se desvelará a expertos para su evaluación científica. Se le identificará sólo por un número.

Sus datos, así como la información sobre su salud general y las respuestas a las preguntas que se le formulen, se analizarán y los resultados podrían usarse en presentaciones o publicaciones científicas y usarse en futuras investigaciones.

Contactos para obtener más información

En caso de que tenga alguna duda relativa al estudio consulte a su médico o enfermero.

8.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio IBERICAN. V. 17/12/19

Consentimiento Informado**Título: Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal.****Código: IBERICAN**

Coordinador:

Versión Fecha: 17/12/2019 (corresponde a la enmienda relevante N° 7 del estudio principal IBERICAN)

Yo, (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información sobre el Estudio epidemiológico para la identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal que se siguen en consultas de Atención Primaria del País.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Médico: _____

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Entiendo que la participación en el estudio implica el acceso de su Médico o Enfermero/a su historia clínica para recoger los datos necesarios y que se le realizará anualmente un análisis de sangre y orina, además de un electrocardiograma.

Entiendo que, al acceder a participar en este estudio, consiento a la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación. Recibiré una copia firmada de esta hoja de Información al paciente y consentimiento informado.

Firma del paciente:

Fecha: __/__/__

Firma del investigador:

Fecha: __/__/__

REVOCACIÓN (firmar solo si el/ la usuario/ a decide retirarse del estudio)

D./Dª _____, de _____ años de edad, con DNI _____, en calidad de _____, REVOCO el consentimiento para participar en este estudio.

En _____, a _____ de _____, de 20 _____

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ORAL ANTE TESTIGOS**

Título: Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal.

Código: IBERICAN

Coordinador: Versión Fecha: 17/12/2019 (corresponde a la enmienda relevante N° 7 del estudio principal IBERICAN)

Yo, _____ (nombre y apellidos) declaro bajo mi responsabilidad que: _____ (nombre del participante en el estudio).

He leído la hoja de información sobre el Estudio epidemiológico para la identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal que se siguen en consultas de Atención Primaria del País.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con el Médico: _____

Comprende que su

participación es voluntaria. Comprende que puede retirarse del estudio:

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

Entiende que la participación en el estudio implica el acceso de su Médico o Enfermero/a su historia clínica para recoger los datos necesarios y que se le realizará anualmente un análisis de sangre y orina, además de un electrocardiograma.

Entiende que, al acceder a participar en este estudio, consiente a la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de sus datos personales con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación.

Presta libremente mi conformidad para participar en el estudio y que sus datos puedan ser utilizados con fines de investigación. Recibirá una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Firma del testigo:

Fecha: __/__/__

Firma del Investigador:

Fecha: __/__/__

REVOCACIÓN (firmar solo si el/ la usuario/ a decide retirarse del estudio)

D./D^a. _____, de ____ años de

edad, con DNI _____, en calidad de _____, REVOCO el

consentimiento para participar en este estudio.

En _____, a ____ de _____, de 20 ____

8.9 CUESTIONARIO DE DIETA MEDITERRÁNEA

Encuesta dietética (Mediterranean Diet Score) *.

Frecuencia de consumo (porciones/mes)	Nunca	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Cereales no refinados (pan integral, pasta, arroz, etc)	0	1	2	3	4	5
Patatas	0	1	2	3	4	5
Frutas	0	1	2	3	4	5
Vegetales	0	1	2	3	4	5
Legumbres	0	1	2	3	4	5
Pescado	0	1	2	3	4	5
Carne roja y derivados	5	4	3	2	1	0
Aves	5	4	3	2	1	0
Productos lácteos enteros (queso, yogurt y leche)	5	4	3	2	1	0
Uso de aceite de oliva para cocinar (veces/semana)	Nunca 0	Raro 1	< 1 2	1-3 3	3-5 4	A diario 5
Bebidas alcohólicas (mL/día; 100 mL = 12 gramos de etanol)	< 300 5	300 4	400 3	500 2	600 1	≥ 700 0

* Valor entre 0-55. Modificado de: Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:559-68.

8.10 CUESTIONARIO PACT-Q

CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA PACT-Q

Cuestionario Para Práctica de Actividad Física

La actividad física regular es divertida y saludable, y más personas cada día llegan a ser más activas. Ser más activo es seguro para la mayoría de las personas. Sin embargo, algunas personas deben consultar con su médico antes de empezar un programa físico de la actividad.

Sí usted planea tomar parte en más actividades físicas de lo que está ahora, conteste las siguientes preguntas notadas abajo. Si usted tiene entre 15 a 69 años de edad, con el PAR-Q cuestionario le dirá si necesita recibir consejo con su médico antes de empezar un programa físico. Si usted tiene más de 69 años de edad, y no está acostumbrado a estar activo, entonces averigüe con su médico.

Sentido común es la mejor guía para responder a estas preguntas. Por favor de leer las preguntas con cuidado y responder cada una honestamente: marque SI o NO.

Sí	No	PREGUNTAS
		¿Alguna vez el médico le ha dicho si usted tiene un problema en el corazón, y solo debería hacer actividad física recomendado por un médico?
		¿Usted siente dolor en el pecho cuando hace actividad física?
		¿Le ha dolido el pecho en el último mes, cuando no está haciendo ejercicio?
		Usted pierde el balance a causa que se marea, y alguna vez ha perdido el conocimiento?
		¿Tiene algún problema en las articulaciones (por ejemplo, espalda, rodillas, o cadera) que pueda empeorar por las actividades físicas propuestas?
		¿El medico actualmente le ha indicado tomar medicinas para la presión arterial o el corazón?
		¿Sabe usted, de <u>cualquier otra razón</u> por la cual usted no debería hacer actividad física?

**Si Usted
Respondio:**

SI CONTESTO SÍ, A UNA O MAS PREGUNTAS

Hable con su médico por teléfono o en persona ANTES de que usted empiece a ser mucho más físicamente activo ó ANTES que usted tenga una evaluación de salud. Informe a su médico sobre el cuestionario PAR-Q y las preguntas que respondió con un SÍ.

- Usted podría hacer cualquier actividad que usted quiera – pero comenzando lentamente y aumentando gradualmente. O, tal vez necesitara restringir sus actividades a éstas que son más seguras para usted. Hable con su médico acerca de las actividades que a usted le gustaría participar y siga su consejo.
- Averigüe cuáles programas de la comunidad son seguras y útiles para usted.

**Si Usted
Respondio:**

NO, A TODAS LAS PREGUNTAS,

SI USTED CONTESTA NO HONESTAMENTE A TODAS LAS PREGUNTAS, SEA RAZONABLE Y ESTÉ SEGURO DE QUE USTED PUEDE:

- **Comenzar a ser más activo:** Comience lentamente y aumente gradualmente. Esta es la forma más segura y fácil.
- **Realizar una prueba de ejercicio:** Esta es una forma excelente para determinar su condición física y poder planear el mejor plan para aumentar su actividad física. Es altamente recomendable que sea evaluada la presión de su sangre. Si su lectura es más de 144/94, hable con su médico antes de empezar a hacer más actividad física



Posponga el comenzar su actividad:

- Si no se siente bien debido a una enfermedad temporal tal como resfrío, gripe, o fiebre. Espere a sentirse mejor; o
- Si está o puede estar embarazada. Hable con su médico antes de comenzar.

Nota:

Si su salud cambia, y alguna de las preguntas se convierte en SÍ, debe informarle a su instructor o a su médico: Pregunte si debe cambiar su plan de actividad física.

Información del uso del PAR-Q: La Sociedad Canadiense de Fisiología de ejercicios, Health Canada y sus agentes no, asumen responsabilidad sobre las personas que inicien una actividad física a pesar de tener dudas sobre las respuestas del cuestionario, consulte a su médico antes de empezar hacer actividad física.

Nota: Si el cuestionario PAR-Q se entrega a una persona antes de participar en un programa de actividad física o una evaluación de actividad física, esta sección podría usarse para fines legales o propósitos administrativos.

FIRMA: _____

FECHA: _____

Origen: PAR-Q was developed by the British Columbia Ministry of Health/Canadian Society for Exercise Physiology, 202-185 Somerset St. West Ottawa, ON K2P 012 www.csep.ca

Adoptado por: Región LA County PH Nutrition Program/Network for a Healthy California.
www.lapublichealth.gov/nutrition.

<p>Nota: Esta autorización para actividad física es válida por el máximo de 12 meses, empezando el día que se complete, y se convierte en inválido si su condición cambia a cualquiera de las siete preguntas que contesto Sí.</p>
--

“Yo he leído, entendido y completado este cuestionario. Todas las preguntas han sido contestadas con mi completa satisfacción.”

NOMBRE: _____



La presente investigación se realizó con el objetivo de analizar qué factores de riesgo cardiovascular y variables epidemiológicas se asocian más directamente con la prevalencia e incidencia de lesiones de órgano subclínicas mediadas por hipertensión arterial (LOMH) en el estudio IBERICAN, el cual es un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico, realizado en Atención Primaria (AP), que en la actualidad se encuentra en fase de seguimiento de los pacientes. Tras analizar los resultados obtenidos, concluimos que tanto la prevalencia como la incidencia de LOMH, es mayor en sujetos varones, de mayor edad, con obesidad, HTA y DM. La asociación entre las tres LOMH más frecuentes (PP>60mmHg, albuminuria y FGe 30-59ml/ min) tienen un efecto sinérgico en el desarrollo entre ellas.