



TESIS DOCTORAL

Utilidad de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 48 horas e Índice Tobillo-Brazo en el abordaje integral del riesgo cardiovascular de pacientes diabéticos tipo 2 del Centro de Salud La Paz de Badajoz

Sandra Torres Conde

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR,
BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA

Con la conformidad del director:
Dr. Francisco de Asís Buitrago Ramírez

Esta tesis cuenta con la autorización del director de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2024

A mi familia: mi esencia, mi felicidad y mi refugio

Agradecimientos

A mi director de tesis, Dr. Francisco Buitrago Ramírez, por acompañarme en esta etapa, por no desistir a pesar de las dificultades, por su dedicación, su ayuda y su trabajo, por guiarme en el método científico, por confiar en mi y alentarme a continuar.

A Jerónimo Pozuelos Estrada y a Luis Javier Molina Martínez, por sembrar la semilla que ha hecho posible este proyecto, por abrirme las puertas de su estudio de MAPA, por su colaboración y disposición a ayudar. Y a Jerónimo, mi tutor de residencia de Medicina Familiar y Comunitaria, por transmitirme su pasión por la especialidad e iniciarme en el pensamiento crítico.

A los pacientes que participaron en este trabajo de tesis doctoral, por hacerlo posible. A estos y a todos los pacientes por depositar la confianza de su salud en mi, y ser inspiración y compromiso para mi trabajo diario y crecimiento profesional.

Y como no, a mi familia, por su apoyo y amor incondicional. A mi madre, Paulina, ejemplo de lucha y superación, por su entrega, por estar siempre, por transmitirme los valores que me han convertido en la persona que soy, y me han llevado hasta aquí. A mi hermana, Cristina, por guiarme, cuidarme y mostrarme una visión del mundo más despreocupada. A mi compañero, Francisco, por su paciencia infinita, por ser sostén, por su comprensión, por regalarme tiempo para poder culminar este proyecto. A nuestro hijo, Sisco, por soportar mis ausencias, por su paciencia, por ser frescura y alegría, por enseñarme y recordarme cada día la sencillez de lo importante. A nuestra tetita, mi pequeñito, por ayudarnos a llevar esta dura etapa, a reconfortarnos del tiempo separados y de lo que nos necesitamos. A todos gracias por transmitirme serenidad y confianza para poder continuar. También a mi padre, por mantener su esencia en mi, ser parte de lo que soy, y por motivar, a pesar del dolor, mi vocación a ayudar y acompañar a otros en su enfermedad y a investigar para aportar conocimiento que pueda beneficiar a los pacientes.

ÍNDICE

Abreviaturas y acrónimos	13
Resumen	15
Abstract	17
1. Introducción	19
1.1. Diabetes mellitus tipo 2: Situación actual	21
1.2. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular	21
1.2.1. Factores de riesgo cardiovascular	22
1.2.2. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	23
1.2.3. Riesgo cardiovascular y sexo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	25
1.2.4. Abordaje del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	25
1.3. Diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial: Monitorización ambulatoria de la presión arterial	26
1.3.1. Monitorización ambulatoria de la presión arterial: Utilidad y relación con el riesgo cardiovascular	26
1.3.2. Duración de la monitorización ambulatoria de la presión arterial	28
1.4. Diabetes mellitus tipo 2 e índice tobillo-brazo en la estimación del riesgo cardiovascular	29
1.4.1. Enfermedad arterial periférica	29
1.4.2. Índice tobillo brazo	30
2. Hipótesis y objetivos	33
2.1. Hipótesis	35
2.2. Objetivos	36
3. Metodología	37
3.1. Diseño	39
3.2. Población	39
3.3. Recogida y manejo de datos	41
3.4. Variables e instrumentos de medida	42
3.4.1. Al inicio del estudio	42

3.4.1.1. Información general	42
3.4.1.2. Factores de riesgo y comorbilidades	43
3.4.1.3. Tratamiento	45
3.4.1.4. Exploración física	45
3.4.1.5. Pruebas complementarias	47
3.4.1.6. Estimación y categorización del riesgo cardiovascular	50
3.4.1.7. Otras variables	52
3.4.2. Al final del estudio	53
3.5. Análisis estadístico	54
4. Resultados	57
4.1. Descripción de las características de la muestra	59
4.1.1. Parámetros analíticos	62
4.1.2. Estilos de vida	63
4.1.3. Comorbilidades al inicio del estudio	64
4.1.4. Fármacos prescritos al inicio del estudio	65
4.1.5. Comparación de comorbilidades al inicio y final del estudio	68
4.1.6. Fármacos prescritos al inicio y final del estudio	68
4.1.7. Categorías de riesgo cardiovascular	72
4.1.8. Estimación del riesgo cardiovascular al inicio del estudio y eventos cardiovasculares ocurridos durante el seguimiento	73
4.1.9. Éxitus	75
4.2. Análisis de los parámetros obtenidos en los diferentes periodos de monitorización de la MAPA.....	76
4.2.1. Comparación de los valores obtenidos en los distintos periodos de la MAPA en función del sexo	78
4.3. Comparación de las características clínicas de los pacientes depresores y no depresores en la MAPA de 24 y 48 horas	81
4.3.1. Comparación de pacientes depresores y no depresores en el primer día de la MAPA	81
4.3.2. Comparación de pacientes depresores y no depresores en la MAPA de 48 horas	84
4.4. Comparación de las características clínicas de los pacientes con patrón <i>dipper</i> frente a <i>riser</i> en la MAPA de 24 y 48 horas	87
4.4.1. Comparación de pacientes <i>dipper</i> y <i>riser</i> en la MAPA de 24 horas	87
4.4.2. Comparación de pacientes <i>dipper</i> y <i>riser</i> en la MAPA de 48 horas	89
4.5. Características clínicas de los pacientes con ITB normal e ITB patológico	91

4.6. Comparación de pacientes con y sin eventos cardiovasculares	96
4.6.1. Parámetros analíticos en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	97
4.6.2. Comorbilidades en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	98
4.6.3. Fármacos prescritos al inicio del estudio en los pacientes con y sin eventos cardiovasculares	99
4.6.4. Valores de presión arterial en consulta y en la MAPA en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	99
4.6.5. Estimación y categorización del riesgo cardiovascular en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	104
4.5.6. Eventos cardiovasculares e índice tobillo-brazo	106
4.5.7. Variables predictoras de eventos cardiovasculares	107
5. Discusión	109
5.1. Comparación de los resultados con la bibliografía consultada	113
5.1.1. Características de la muestra: Perfil de riesgo cardiovascular y control de los factores de riesgo cardiovascular	113
5.1.2. Duración de la MAPA: Análisis de los parámetros obtenidos en los diferentes periodos de monitorización	115
5.1.3. Patrones circadianos de la presión arterial	117
5.1.4. Índice tobillo-brazo patológico	118
5.1.5. Eventos cardiovasculares durante el seguimiento: Estudio comparativo de pacientes con y sin eventos	121
5.1.6. Estimación y categorización del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2	126
5.2. Limitaciones y fortalezas	129
5.3. Aplicación a la práctica clínica e investigaciones futuras	130
6. Conclusiones	133
Bibliografía	137
Anexos	163
Anexo 1. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	165
Anexo 2. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea	171
Anexo 3. Cuestionario para evaluación de factores de riesgo psicosocial	173

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso de captación de paciente	41
Figura 2. Nivel de estudios de la población de pacientes con diabetes tipo 2	61
Figura 3. Ocupación de la población de pacientes con diabetes tipo 2	61

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Umbrales de referencia de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial	49
Cuadro 2. Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	51
Cuadro 3. Objetivos lipídicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características iniciales de la población incluida	59
Tabla 2. Clasificación de la población según datos antropométricos	60
Tabla 3. Parámetros analíticos al inicio del estudio	62
Tabla 4. Lípidos en niveles objetivo en función de la categoría de riesgo cardiovascular	63
Tabla 5. Prevalencia de estilos de vida	64
Tabla 6. Comorbilidades al inicio del estudio	65
Tabla 7. Fármacos al inicio del estudio: información general y antidiabéticos	66
Tabla 8. Fármacos al inicio del estudio: antihipertensivos e hipolipemiantes	67
Tabla 9. Fármacos al inicio del estudio: otros fármacos	67
Tabla 10. Comorbilidades al inicio y al final del estudio	68
Tabla 11. Fármacos al inicio y al final del estudio: información general y antidiabéticos	69
Tabla 12. Fármacos al inicio y al final del estudio: antihipertensivos e hipolipemiantes	70

Tabla 13. Fármacos al inicio y al final del estudio: otros fármacos	70
Tabla 14. Análisis por sexo de fármacos al final del seguimiento	71
Tabla 15. Categorías de riesgo cardiovascular al inicio del estudio	72
Tabla 16. Eventos cardiovasculares totales ocurridos durante el seguimiento	73
Tabla 17. Riesgo coronario real y riesgo coronario estimado con la función de REGICOR y Framingham	74
Tabla 18. Riesgo cardiovascular real y riesgo cardiovascular estimado con la función SCORE2-Diabetes	75
Tabla 19. Comparación de medias de valores de MAPA de primer día, segundo día y global de 48 horas	76
Tabla 20. Porcentaje de pacientes con cifras de presión arterial no optima y patrones de descenso nocturno de la presión arterial sistólica en los distintos periodos de registro de la MAPA	77
Tabla 21. Comparación de los resultados del primer día de la MAPA en función del sexo	78
Tabla 22. Comparación de los resultados del segundo día de la MAPA en función del sexo	79
Tabla 23. Comparación de los resultados de la MAPA de 48 horas en función del sexo	80
Tabla 24. Características basales en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 24 horas	81
Tabla 25. Parámetros analíticos y comorbilidades en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 24 horas	82
Tabla 26. Comparación de resultados en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 24 horas	83
Tabla 27. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes depresores y no depresores en la MAPA de 24 horas	83
Tabla 28. Características basales en depresores y no depresores de presión arterial sistólica en MAPA de 48 horas	84
Tabla 29. Parámetros analíticos y comorbilidades en pacientes depresores y no depresores de la presión arterial sistólica en la MAPA de 48 horas	85

Tabla 30. Comparación de resultados en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 48 horas	85
Tabla 31. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones del SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes depresores y no depresores en la MAPA de 48 horas	86
Tabla 32. Características basales en pacientes con patrón <i>dipper</i> y <i>riser</i> en MAPA de 24 horas	87
Tabla 33. Comparación de resultados en pacientes con patrón <i>dipper</i> y <i>riser</i> en la MAPA de 24 horas	88
Tabla 34. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones del SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes con patrón <i>dipper</i> y <i>riser</i> en la MAPA de 24 horas	88
Tabla 35: Características basales en pacientes con patrón <i>dipper</i> y <i>riser</i> en MAPA de 48 horas	89
Tabla 36. Comparación de resultados en pacientes con patrón <i>dipper</i> y <i>riser</i> en la MAPA de 48 horas	90
Tabla 37. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones del SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes con patrón <i>dipper</i> y <i>riser</i> en la MAPA de 48 horas	90
Tabla 38. Características basales en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico	91
Tabla 39. Presión arterial clínica y parámetros analíticos en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico	92
Tabla 40. Valores de presión arterial en la MAPA de 24 y 48 horas en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico	93
Tabla 41. Resultado de la MAPA de 24 y 48 horas en relación al descenso nocturno de la presión arterial en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico	94
Tabla 42: Morbimortalidad cardiovascular en función del ITB	94
Tabla 43. Estimación del riesgo coronario con la ecuación del REGICOR y del riesgo cardiovascular con la del SCORE2-Diabetes en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico	95
Tabla 44. Características basales en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	96

Tabla 45. Parámetros analíticos en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	97
Tabla 46. Prevalencia de comorbilidades y datos antropométricos al inicio del estudio en población con y sin eventos cardiovasculares	98
Tabla 47. Fármacos prescritos al inicio del estudio en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	99
Tabla 48. Valores de presión arterial en consulta en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	100
Tabla 49. Valores de presión arterial en la MAPA de 24 y 48 horas en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	101
Tabla 50. Clasificación de pacientes con y sin eventos cardiovasculares según valores de presión arterial no óptimas en MAPA de 24 y 48 horas	101
Tabla 51. Presión del pulso en MAPA de 24 y 48 horas en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	102
Tabla 52. Resultado de la MAPA de 24 y 48 horas en relación al descenso nocturno de la presión arterial en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	103
Tabla 53. Patrones de descenso nocturno de la presión arterial sistólica en población con y sin eventos cardiovasculares	103
Tabla 54. Patrones de descenso nocturno de la presión arterial diastólica en población con y sin eventos cardiovasculares	104
Tabla 55. Estimación del riesgo coronario con la ecuación del REGICOR y del riesgo cardiovascular con la del SCORE2-Diabetes en pacientes con y sin eventos cardiovasculares	105
Tabla 56. Categorización del riesgo cardiovascular al inicio del estudio en los pacientes con y sin eventos cardiovasculares	106
Tabla 57. Índice tobillo-brazo al inicio del estudio en pacientes con y sin eventos cardiovasculares durante el seguimiento	107
Tabla 58. Variables predictoras de eventos cardiovasculares durante el seguimiento	107

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS:

AAMCC: *American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics.*

AAMI: *Association for the Advancement of Medical Instrumentation.*

ACC: *American College of Cardiology.*

ADA: *American Diabetes Association.*

AF: Antecedentes familiares.

AHA: *American Heart Association.*

AOS: Apnea obstructiva del sueño.

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

arGLP-1: Agonistas del receptor del péptico similar al glucagón tipo 1.

BIHS: *British and Irish Hypertension Society.*

CACu: Cociente albúmina-creatinina en orina.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

CNO: Código Nacional de Ocupaciones.

CV: Cardiovascular.

DM: Diabetes mellitus.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DOD: Daño de órgano diana.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ESC: *European Society of Cardiology.*

FA: Fibrilación auricular.

FC: Frecuencia cardiaca.

FGe: Filtrado glomerular estimado.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

HDLc: HDL colesterol.

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

IAS: *International Atherosclerosis Society.*

IASO: *International Association for the Study of Obesity.*

IC: Intervalo de confianza.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

IDF: *International Diabetes Federation.*

iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

ISC: *International Society for Chronobiology.*

iSGL2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

ITB: Índice tobillo-brazo.

LDLc: LDL colesterol.

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

NCEP ATP III: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.*

NHLBI: *National Heart, Lung and Blood Institute.*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

No-HDLc: No-HDL colesterol.

OR: Odds ratio.

PA: Presión arterial.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PP: Presión del pulso.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RSIM: *Romanian Society of Internal Medicine.*

SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

SECAC: Sociedad Española de Cronobiología Aplicada, Cronoterapia y Riesgo Vascular.

SEH-LELHA: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

SES: Servicio Extremeño de Salud.

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences.*

UBE: Unidad de Bebida Estándar.

WHF: *World Heart Federation.*

RESUMEN

Objetivos: Valorar el perfil de riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), y analizar la utilidad de prolongar la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 a 48 horas y del índice tobillo-brazo (ITB) en la identificación de los pacientes con mayor RCV.

Metodología: Estudio observacional en atención primaria, con seguimiento medio de 10,7 años, en pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular previa. Se les realizó MAPA de 48 horas e ITB, recogándose variables sociodemográficas y clínicas.

Resultados: Se incluyeron 78 pacientes (edad media 66,3 años; 61,5% hombres; 91% hipertensos; 79,5% con dislipemia), con hemoglobina glicosilada media de 6,7%. El 29,5% tenía ITB patológico ($\leq 0,9$ o $> 1,4$). El 9% presentaba presión arterial (PA) clínica óptima, y el 63,5% PA global óptima en la MAPA de 24 horas. Las cifras de PA disminuyeron significativamente (< 2 mmHg) con la prolongación a 48 horas de la MAPA sin conllevar cambios relevantes en el diagnóstico o predicción del RCV. El 39,7% de pacientes presentó algún evento cardiovascular durante el seguimiento. El filtrado glomerular (OR: 0,96; IC95%:0,94-0,99), la PA diurna $\geq 135/85$ (OR:3,89; IC95%:1,20-12,58) y el patrón *riser* de PA diastólica (OR:22,11; IC95%:1,13-434,32) en la MAPA de 24 horas fueron variables predictoras de eventos cardiovasculares. El 39,1% de los pacientes con ITB patológico desarrolló eventos cardiovasculares en otro territorio (vs 16,4% de los pacientes con ITB normal, $p=0,031$).

Conclusiones: El descenso del filtrado glomerular, un ITB patológico, el patrón *riser* de PA diastólica y la PA diurna elevada en MAPA de 24 horas son variables asociadas a eventos cardiovasculares en pacientes con DM2.

Palabras clave: diabetes mellitus; enfermedad cardiovascular; monitorización ambulatoria de la presión arterial.

ABSTRACT

Objective: To assess the cardiovascular risk (CVR) profile in patients with type 2 diabetes (T2DM), and to analyze the usefulness of prolonging ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) from 24 to 48 hours and of the ankle-brachial index (ABI) in identifying patients with higher CVR.

Methodology: Observational study in primary care, with a mean follow-up of 10,7 years, in patients with T2DM without previous cardiovascular disease. They underwent ABI, and 48-hour ABPM, collecting sociodemographic and clinical variables.

Results: 78 patients were included (mean age 66,3 years; 61,5% men; 91% hypertensive; 79,5% with dyslipidemia), with mean glycosylated hemoglobin of 6.7%. The 29.5% had a pathological ABI ($\leq 0,9$ or $> 1,4$). The 9% had optimal clinical blood pressure (BP), and the 63.5% had optimal global BP on 24-hour ABPM. The BP levels decreased significantly (< 2 mmHg) with the extension of ABPM to 48 hours without entailing relevant changes in the diagnosis or CVR prediction. The 39.7% of patients presented some cardiovascular event during follow-up. The glomerular filtration rate (OR: 0,96; 95%CI: 0,94-0,99), the daytime BP $\geq 135/85$ (OR: 3,89; 95% CI: 1,20-12,58) and the riser pattern of diastolic BP (OR:22,11; 95%CI:1,13-434,32) on 24-hour ABPM were predictor variables of cardiovascular events. The 39.1% of patients with pathological ABI developed cardiovascular events in another territory (vs 16,4% of patients with normal ABI, $p=0,031$).

Conclusions: The decrease in glomerular filtration rate, a pathological ABI, the riser pattern of diastolic BP and the elevated daytime BP in 24-hour ABPM are variables associated with cardiovascular events in patients with T2DM.

Keywords: diabetes mellitus; cardiovascular disease; ambulatory blood pressure monitoring.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2: SITUACIÓN ACTUAL

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Su prevalencia se ha incrementado a nivel mundial, estimándose que era del 8,2% en adultos de entre 20 y 79 años en 2014, y del 10,5% en 2021 (537 millones de personas), y se espera que alcance el 12,2% (783 millones de casos) en el 2045¹⁻³.

Según los últimos datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) de 2021, la prevalencia de diabetes fue similar en hombres y mujeres, y se incrementa con la edad, siendo más alta en personas de 75 a 79 años. Del total de casos de diabetes, más del 90% corresponden a DM2³. En nuestro país la prevalencia estimada de diabetes oscila entre el 6,6 y el 15,6% según distintos estudios⁴⁻⁸, en función de los criterios utilizados, alcanzando en 2021 el 14,8% según datos de la IDF, de manera que afecta a uno de cada siete adultos, y es la segunda tasa más alta de Europa³. En torno a un tercio de las personas con diabetes en España estarían sin diagnosticar³⁻⁶. Esta enfermedad constituye, por tanto, además de un importante problema personal, una considerable carga económica para la sociedad, y es necesario implementar medidas preventivas eficaces.

El problema de salud pública que acarrea, no sólo proviene de su elevada prevalencia, sino que además a lo largo de su evolución crónica se pueden presentar complicaciones que son causa de una mortalidad elevada y prematura. De hecho, 6,7 millones de muertes a nivel mundial en 2021 fueron por diabetes, lo que representó el 12,2% de las muertes mundiales, y 1,1 millones de muertes en Europa³, además de causar una significativa afectación de la calidad de vida.

1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los pacientes con DM2 presentan un riesgo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) a lo largo de la vida, que puede manifestarse como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular (FA), ictus, y enfermedad arterial periférica⁹⁻¹¹. Este grupo de enfermedades continúan siendo una de las principales causas de morbilidad en personas con diabetes, y contribuye a que su esperanza de vida sea significativamente menor; se estima que los pacientes con diabetes mueren unos 6 años antes que las personas sin diabetes¹²⁻¹⁵.

1.2.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Es frecuente que los pacientes con DM2 tengan múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV), cada uno de los cuales influye en aumentar su riesgo, tanto aterosclerótico como no aterosclerótico, teniendo la presencia de estos factores un efecto multiplicativo más que aditivo^{14,16}.

Estos datos apoyan la importancia de definir las características de la población de diabéticos tipo 2 en cuanto a prevalencia de FRCV y de recomendar las medidas preventivas y terapéuticas pertinentes. Hay evidencia de una considerable reducción de la mortalidad por ECV de pacientes con diabetes mellitus (DM), mediante un mejor control de los factores de riesgo, y además se observan grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente varios FRCV, siendo, en consecuencia, la intervención terapéutica multifactorial e integral la estrategia más eficaz, con objetivos de control para cada factor de riesgo modificable^{11,14,17}. Este abordaje es fundamental para prevenir o retrasar las complicaciones cardiovasculares, y mantener la calidad de vida, y si han aparecido intentar detectarlas e iniciar su tratamiento de forma precoz^{18,19}.

Durante las últimas décadas se han estudiado diversos factores que contribuyen o aumentan la probabilidad de padecer o de fallecer a causa de una ECV. Para valorar este riesgo se han creado ecuaciones de probabilidad basadas en estudios poblacionales. Se consideran FRCV clásicos, incluidos en la mayoría de escalas de riesgo, además de la diabetes, la edad, el sexo, el tabaquismo, la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA)²⁰. Existen otros factores que también pueden afectar a incrementar el riesgo cardiovascular (RCV), y por tanto, ser útiles en la estimación de este riesgo, a los que también se les llama factores modificadores del riesgo, entre los que se describen historia familiar de ECV precoz, factores genéticos, obesidad, distribución de la grasa corporal, factores psicosociales, exposición ambiental (contaminación atmosférica y del suelo, y ruido excesivo), rigidez arterial (valorada mediante la presión del pulso o la velocidad de la onda del pulso), marcadores biológicos (fibrinógeno, proteína C reactiva, homocisteína, lipoproteína (a), entre otros), parámetros relacionados con pruebas de imagen (como el calcio coronario, el índice tobillo brazo, ecocardiografía o ecografía carotídea)^{14,21-23}. En los últimos años se le ha otorgado importancia a los factores psicosociales, como el bajo nivel socioeconómico, el estrés laboral y familiar, la depresión, la ansiedad, la hostilidad y el aislamiento social, que además de asociarse a un mayor RCV, empeoran el pronóstico de los pacientes, y dificultan el control de los FRCV al actuar como obstáculo a la implementación de cambios en el estilo de vida o a la adherencia terapéutica^{14,24-27}. Estos factores modificadores del riesgo precisan más estudios que permitan establecer de forma más precisa cómo integrar esta información adicional en la valoración del riesgo cardiovascular de los pacientes. Por ahora deben utilizarse con cautela,

de forma individualizada, y con especial interés en individuos de riesgo intermedio que se acerquen a un umbral para la toma de decisiones.

El deterioro de la función renal es otra situación que incrementa el riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2, de manera que el riesgo de ECV aumenta progresivamente a medida que disminuyen los niveles de tasa de filtrado glomerular estimado (FGe)^{11,28,29}.

1.2.2. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2, al igual que en el resto de pacientes, se debe realizar de forma individualizada. Además de indagar en los factores de riesgo comentados, es importante considerar los antecedentes médicos y familiares, los síntomas, la exploración física y las pruebas de laboratorio, siendo fundamental en estos pacientes valorar la presencia de ECV, así como de daño de órgano diana (DOD) grave¹¹.

No existen un consenso uniforme por parte de las sociedades científicas en lo relativo a la categorización del riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos.

Se han desarrollado diversas escalas para estimar el riesgo cardiovascular, con el objetivo de servir de apoyo en la toma de decisiones, ayudando a identificar a pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida que estén expuestos a un riesgo elevado, en los que las intervenciones de reducción de riesgo son más eficientes. Algunas de estas funciones de riesgo incluyen la diabetes, tales como la de Framingham original, o REGICOR, una calibración de la primera para su uso en población española. Estas funciones estiman el riesgo coronario¹⁶, pero han mostrado reducida utilidad en estudios realizados en nuestra región en la población diabética³⁰.

En Europa la ecuación más extendida es la SCORE2, basada en un estudio europeo, y propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología, que estima el riesgo de ECV y no incluye la diabetes. Existen algunos modelos desarrollados específicamente para población diabética, como las escalas UKPDS o ADVANCE o el modelo DIAL, pero mantienen limitaciones que no las hacen idóneas en las poblaciones europeas contemporáneas¹¹. De manera, que hasta el momento no ha existido una escala de cálculo de riesgo cardiovascular considerada óptima para su aplicación en pacientes con DM2, como sí la ha habido para la población general.

Por otro lado, existe controversia sobre si la diabetes es un equivalente coronario y, por tanto, deberíamos considerar a todas las personas con DM2 de muy alto riesgo^{31,32}. Sin embargo, el efecto de la DM2 sobre la ECV no es el mismo en las diferentes poblaciones, y,

en concreto en el sur de Europa, se ha encontrado un menor RCV a largo plazo en pacientes con DM2 sin ECV previa en comparación con pacientes no diabéticos con un infarto agudo de miocardio previo^{31,32}. Además el RCV tanto en población general como en la diabetes es un gradiente continuo, siendo poco exacto y artificial acotar de esta forma la estratificación del riesgo³².

Tanto esta controversia en cuanto al riesgo de los pacientes con DM2, como la ausencia en esta población de modelos de predicción de riesgo adecuadamente validados para cada población que identifiquen a los diabéticos de mayor riesgo, dificultan la aplicación de unos criterios estandarizados que promuevan unas recomendaciones unánimes en la clasificación de riesgo de los pacientes con DM2.

Así centrándonos en las guías más aceptadas en nuestro medio, nos encontramos dos modelos fundamentales de categorización del riesgo: los recogidos en la reciente publicación de los Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) 2024 para el control global del riesgo vascular, en consonancia con la *Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular* en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* y la *Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica*, que otorgan un riesgo de ECV muy alto a los pacientes con DM2 y DOD grave o con tres o más FRCV mayores, recomendando para ellos una actuación similar a la preconizada para los pacientes con enfermedad aterosclerótica, considerando a la mayor parte del resto de diabéticos como de alto riesgo, señalando la excepción de considerar de riesgo moderado a los pacientes jóvenes con diabetes bien controlada y de corta evolución, sin DOD ni otros factores de riesgo^{14,33,34}. Además, en la referida Guía ESC 2021 se anima a utilizar las escalas ADVANCE o DIAL para refinar las estimaciones de riesgo. Sin embargo, la *Guía ESC 2023 sobre el manejo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes*, no considera idóneas esas escalas, y propone otro modelo de clasificación del riesgo con la aplicación de una nueva escala de riesgo específica para DM2, la SCORE2-Diabetes, que amplía la recalibración por regiones del modelo europeo SCORE2 para permitir su uso en pacientes con DM2 de 40 a 69 años sin enfermedad aterosclerótica establecida ni DOD grave, y que estima el riesgo de ECV mortal o no¹¹.

Estos datos incitan a continuar investigando, para caracterizar a estos pacientes de forma más precisa y poder discernir los factores que permitan identificar con mayor claridad y exactitud a los pacientes de mayor riesgo dentro de la población diabética, y así establecer unos criterios estandarizados de clasificación en función de los niveles de riesgo cardiovascular.

1.2.3. RIESGO CARDIOVASCULAR Y SEXO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

A diferencia de lo observado en la población general, en la población diabética el sexo femenino no protege contra la ECV prematura^{33,35}. De hecho, en los estudios epidemiológicos se sugiere que la diabetes es un factor de riesgo más importante para la ECV en las mujeres que en los varones. No se detectan diferencias entre sexo en cuanto a los beneficios de las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular en la DM2. Sin embargo, los datos epidemiológicos y de la práctica clínica sugieren que es menos probable que las mujeres reciban tratamientos basados en las recomendaciones de las guías en comparación con los hombres³⁶⁻³⁸. Esto debería investigarse en estudios futuros.

1.2.4. ABORDAJE DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Resulta esencial en este ámbito incierto del RCV, no olvidar un principio fundamental de la atención médica, especialmente presente en la atención primaria, que se basa en considerar a la persona de una manera integral y no analizar diferentes aspectos por separado, además de tener en cuenta su contexto (cultural, socioeconómico, psicológico).

De manera que, como se ha comentado, la estrategia más eficaz es utilizar un enfoque multifactorial e integral, planificando estrategias terapéuticas de forma individualizada.

Los cambios en los estilos de vida están recomendados como la medida básica para la prevención y el manejo de la DM2 y sus complicaciones cardiovasculares^{11,14,18,20,39}. Existe una sólida evidencia de que la dieta mediterránea y la actividad física facilitan el control de los FRCV y la consecución de los objetivos terapéuticos⁴⁰⁻⁴⁴.

Los tratamientos para la DM2 deben ir dirigidos no solo al control de la enfermedad sino también a la modificación de los FRCV. Y es importante intentar conseguir la adherencia terapéutica de los pacientes, así como su mayor implicación, buscando objetivos realistas, con una atención centrada en la persona y una toma de decisiones compartida médico-paciente¹¹.

1.3. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La HTA es más prevalente en los pacientes con DM2 que en la población general. En estudios recientes, el 80% de los hombres y el 87% de las mujeres con diabetes conocida estaban diagnosticados también de HTA⁴⁵⁻⁴⁷, duplicando esta prevalencia a la observada en la población no diabética de la misma edad y características³⁴.

La DM y la HTA son factores de riesgo de ECV aditivos⁴⁷. Según informan algunos estudios mientras que contraer DM2 duplica el riesgo cardiovascular de los varones y triplica el de las mujeres, la hipertensión multiplica por cuatro el riesgo cardiovascular de los sujetos con DM^{48,49}. Se estima que entre el 35 y el 75% de las complicaciones vasculares que afectan al paciente diabético son consecuencia de la HTA^{50,51}. Los ensayos clínicos aleatorizados sobre fármacos antihipertensivos en pacientes con DM2 han demostrado que la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) a < 140 mmHg y de la presión arterial diastólica (PAD) a < 90 mmHg, disminuye el riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares, enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, retinopatía, aparición o empeoramiento de la albuminuria e insuficiencia renal^{52,53}. En España, según resultados del estudio Di@bet, solo el 10,7% de los pacientes diabéticos hipertensos tenían un buen control de la presión arterial (PA), porcentaje significativamente inferior al resto de la muestra (28,7%)⁵⁴. Sin embargo, los objetivos óptimos de PA para los pacientes con diabetes siguen debatiéndose^{11,55-58}

1.3.1. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL: UTILIDAD Y RELACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR

La PA presenta una variación diaria, resultado de la interacción de diversos factores fisiológicos, neuroendocrinos, ambientales y de comportamiento^{59,60}. A pesar de lo cual, habitualmente, el diagnóstico de HTA y las decisiones clínicas para su tratamiento se basan en un número limitado de valores de PA en la consulta, en ocasiones complementado por la automedición domiciliaria de la PA, siempre durante el periodo de vigilia⁶¹.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) proporciona múltiples lecturas de la PA fuera del consultorio, en el entorno habitual de cada individuo, aporta lecturas durante las actividades diurnas y durante el sueño nocturno, e informa de la variabilidad de la PA. Permite identificar la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada, además de evaluar el control de la PA en pacientes en tratamiento⁶².

La variabilidad circadiana de la PA, se valora mediante el porcentaje de descenso de la PA nocturna respecto a la diurna. En condiciones fisiológicas hay una caída o descenso de la PA durante el sueño, y existe consenso en definir como normal una caída mayor o igual al 10%, lo que se conoce como patrón o perfil depresor (o *dipper*). Cuando el descenso es menor del 10% se denomina patrón o perfil no depresor (o *no dipper*)⁶²⁻⁶⁵. Además, otros dos posibles patrones serían el patrón *riser* (no descenso o aumento de la PA por la noche), y el patrón *dipper extremo* (descenso >20%)⁶⁴.

La MAPA ayuda a conocer de forma más precisa los valores de PA, y su correlación con el nivel de DOD y eventos cardiovasculares, tanto en población general como en diabéticos^{66,67}. Se ha demostrado que la media de valores de la MAPA de 24 horas es mejor predictor que la PA media en consulta del riesgo de eventos cardiovasculares totales, y de eventos coronarios letales o no letales e ictus⁶⁸⁻⁷². Además numerosos estudios han demostrado que la media de PA durante el sueño es mejor marcador de RCV que la PA clínica y que las medias de actividad o de 24 horas derivadas de la MAPA, también lo son en pacientes diabéticos^{61,67,73,74}. Del mismo modo, el descenso de la PA nocturna < 10% respecto a la diurna se ha asociado a mayor de riesgo de DOD y de incidencia de eventos cardiovasculares^{66,67,73}, independientemente de si las cifras de PA en la MAPA estaban normales o elevadas, por lo que añade valor pronóstico⁷⁵. En pacientes con diabetes las prevalencias de hipertensión nocturna y de un patrón circadiano de la PA alterado son muy elevadas. El patrón *riser* es dos veces más frecuente en pacientes diabéticos, y es el que se asocia con un mayor RCV^{61,76,77}. También se ha descrito que los pacientes con diabetes presentan una elevación significativa de la presión del pulso (PP) a lo largo del periodo de la MAPA, lo que refleja mayor rigidez arterial y puede ser una causa añadida del mayor RCV documentado en estos pacientes^{61,77}. Estas características de la población diabética, tienen especial relevancia a la hora del diagnóstico y control de la HTA, dando lugar a errores cuando la valoración de la PA se basa exclusivamente en la medida clínica o en automedidas domiciliarias.

Por consiguiente, estos datos explican en gran parte el mayor RCV de los pacientes con DM2, y justifican la necesidad de la MAPA como una herramienta útil en el diagnóstico, control y tratamiento de la HTA en los pacientes diabéticos, lo que podría conllevar a una reducción significativa de ECV.

En los últimos años se ha reconocido el papel de la MAPA en el diagnóstico definitivo de la HTA. De hecho, las principales guías clínicas incluyen en sus recomendaciones el empleo de la MAPA como apoyo al diagnóstico en situaciones de sospecha de HTA de bata blanca, HTA enmascarada e hipertensión resistente. Así lo recogen, entre otras, las guías europeas de 2018⁷⁸, las guías británicas NICE (*National Institute for Health and Care*

Excellence) de 2019⁷⁹, las guías americanas de la ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) 2017⁸⁰, y en España en las guías de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la HTA (SEH-LELHA) 2022⁸¹ y el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)⁸². En las guías europeas y de la SEH-LELHA aparece la indicación de la MAPA en situaciones de especial riesgo de hipertensión nocturna, como la diabetes. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica está lejos de la deseable, y la clasificación de la HTA, así como el umbral y objetivo para el tratamiento todavía se basan en las mediciones puntuales de la PA en consulta, sin que tampoco esté integrado en las actuaciones médicas el valor pronóstico de eventos cardiovasculares que añade la MAPA.

1.3.2. DURACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

A pesar de que la MAPA ya está considerada en la mayoría de guías internacionales como la técnica más apropiada para el diagnóstico y seguimiento de la HTA, y de su demostrada superioridad pronóstica para predecir ECV, como se ha referido previamente, no hay demasiados estudios respecto a la duración ideal de esta técnica, aunque se ha estandarizado en 24 horas por su equilibrio entre rentabilidad diagnóstica y tolerancia para el paciente.

La evidencia disponible sobre la duración de la MAPA apoya que la reproducibilidad y la estimación precisa de los parámetros utilizados para establecer el diagnóstico, evaluar la respuesta al tratamiento y valorar el RCV depende más de la duración de la prueba que de la frecuencia de muestreo^{75,83,84}. En relación con estos datos, se sugiere que una MAPA de 24 horas podría ser insuficiente, y que aumentar su duración a 48 horas proporcionaría una mayor reproducibilidad de los valores medios de la PA y una clasificación más fiable respecto a patrón circadiano.

En algunas publicaciones, se ha observado además el llamado “efecto MAPA”, caracterizado por una elevación de los valores de PA durante las primeras horas de la monitorización^{85,86}, posiblemente por la novedad del dispositivo, y que también podría amortiguarse con la prolongación de la monitorización.

1.4. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Aunque la génesis de las ECV puede explicarse en su mayor parte a partir de los FRCV clásicos (como la HTA), existe una variación importante en la carga de aterosclerosis que condiciona cada uno de ellos, de manera que no toda la etiopatogenia de estas enfermedades puede atribuirse exclusivamente a los FRCV. Por este motivo, el uso de técnicas de imagen no invasivas que permitan mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular ha suscitado gran interés como complemento añadido esta evaluación.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica crónica que avanza inicialmente de forma silente y con diferente grado de progresión, en distintos territorios vasculares⁸⁷, tendiendo a asentarse, entre otras, en las arterias que irrigan el corazón, el cerebro y las extremidades inferiores. Por tanto, la presencia de aterosclerosis en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares^{88,89}. Así, la presencia de arteriopatía periférica o enfermedad arterial periférica (EAP), aun siendo silente, es predictora de enfermedad aterotrombótica en otros territorios (coronario y cerebrovascular) y de morbimortalidad cardiovascular elevada⁹⁰⁻⁹². Adquiere especial importancia en la DM2, donde la EAP es más frecuente⁹³, más agresiva, evoluciona más frecuentemente a isquemia crítica y el riesgo de amputaciones es muy elevado⁹⁴. Esto supone un importante problema de salud y de gasto sanitario. En general, en los pacientes diabéticos la EAP permanece silente durante años hasta que alcanza un estadio avanzado o aparece un daño irreversible (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o isquemia severa en extremidades). De ahí la importancia de su prevención y su detección temprana.

1.4.1 ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La EAP engloba la arteriosclerosis de territorios distintos al coronario y cerebral, afectando más frecuentemente a las extremidades inferiores, haciendo que el término se identifique con esta localización, y así se asumirá en la presente tesis doctoral.

La prevalencia de esta enfermedad varía ampliamente, aumentando con la edad y la presencia de otros FRCV, siendo la diabetes uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo y progresión^{89,95,96}. Alcanza el 18% en población general por encima de los 60 años^{97,98}. En España la prevalencia en población general varía entre el 2,9 y el 10,5%⁹⁹⁻¹⁰⁴, en función de la población estudiada y los criterios establecidos. Estas cifras se incrementan entre 3 y 5 veces en la población diabética^{94,105-109}, alcanzando cifras de hasta el 71% en los pacientes diabéticos mayores de 70 años, según datos de un estudio español realizado por

Escobar et al¹¹⁰. Se ha descrito un aumento del riesgo de aparición de EAP de entre el 25-28% por cada incremento 1% de la hemoglobina glicosilada^{111,112}.

La EAP con frecuencia es asintomática^{89,113,114}, y resulta difícil estimar la prevalencia de esta forma de presentación, por la discrepancia de los datos de unos estudios a otros, probablemente por diferencias en la metodología, pero en resumen se puede concluir que en población diabética al menos el 80% de pacientes no presentan síntomas. Además, el examen de los pulsos periféricos es poco sensible para su detección precoz, ya que en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con EAP es posible palpar el pulso pedio¹¹⁵. De manera, que tanto la escasez de síntomas como de signos clínicos hace que esté infradiagnosticada¹¹⁶ y, en consecuencia, infratratada.

1.4.2 ÍNDICE TOBILLO BRAZO

El índice tobillo brazo (ITB) es una prueba reproducible, de fácil realización y de utilidad en la detección de enfermedad aterosclerótica asintomática. Un ITB $\leq 0,9$ tiene sensibilidad (76-80%) y especificidad (86-95%) aceptables para detectar una estenosis $\geq 50\%$ entre la aorta y las arterias distales, por lo que se considera que un ITB $\leq 0,9$ es un marcador fiable de EAP¹¹⁷⁻¹²⁰. Y así está reconocido por las guías europeas y americanas, como la primera prueba diagnóstica, y en muchas ocasiones la única necesaria, para realizar el diagnóstico de EAP^{89,113}. Un valor de ITB que indica EAP significativa añade valor a la historia clínica, ya que el 50-89% de los pacientes con ITB $\leq 0,9$ no tienen claudicación típica¹²¹.

El ITB además de ser una herramienta útil para el diagnóstico de EAP, también es un marcador importante de aterosclerosis generalizada y RCV, como se ha mencionado al inicio del este apartado. Muchos estudios han demostrado un aumento de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con EAP sintomática o asintomática¹¹⁴, especialmente en pacientes con DM2^{122,123}. Un ITB $\leq 0,9$ duplica tasa de eventos coronarios, cerebrovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad total a los 10 años^{124,125}. Un valor de ITB $> 1,4$, que traduce la presencia de arterias calcificadas y poco compresibles, indicando rigidez arterial, se ha asociado también a un mayor riesgo cardiovascular y muerte, particularmente en diabéticos¹²⁶. Así, la presencia de un ITB patológico ($\leq 0,9$ o $> 1,4$) se asocia con una mayor incidencia de eventos coronarios y cerebrovasculares y una mayor mortalidad cardiovascular^{127,128}, tanto en prevención primaria^{90,127-129} como secundaria¹³⁰, e incluso tras ajustar por los FRCV clásicos^{91,124}.

A pesar de que el ITB es una prueba no invasiva, barata, accesible y fácil de realizar por personal entrenado, además de los potenciales beneficios de su uso, no representa un test de cribado habitual en las consultas de atención primaria.

Podemos concluir, por tanto, que la presencia de EAP determinada por el ITB predice la existencia concomitante de aterosclerosis en otros territorios vasculares y se asocia a peor pronóstico en pacientes con episodios cardiovasculares, siendo de especial relevancia en pacientes con DM2, población de especial riesgo, en los que la prevalencia de ITB patológico es mayor, y en consecuencia podrían obtener mayores beneficios de su aplicación sistemática para una detección precoz, que permita intensificar las actuaciones para reducir su RCV.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

- En los pacientes con DM2 coexisten diferentes condiciones, estresores psicosociales y componentes de estilos de vida (actividad física y dieta) que incrementan el riesgo cardiovascular de estos pacientes.
- El grado de control de los FRCV en prevención primaria cardiovascular es deficiente en la población con DM2.
- La prevalencia de FRCV y su grado de control varía en función del sexo en la población con DM2.
- Los parámetros obtenidos en los registros de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) difieren significativamente en la MAPA de 48 horas con respecto a la MAPA de 24 horas en población con DM2, y por tanto la prolongación del periodo de monitorización a 48 horas seleccionaría de forma más precisa a los pacientes diabéticos con mayor riesgo cardiovascular.
- Las funciones de riesgo que incorporan los valores de presión arterial obtenidos en los registros de la MAPA de 24 y 48 horas proporcionan mejores predicciones del riesgo cardiovascular que la estimación realizada con los valores de la presión arterial clínica en la población con DM2.
- La determinación del ITB mejora la estimación de riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2.
- La enfermedad arterial periférica está infradiagnosticada en los pacientes con DM2.

2.2. OBJETIVOS

- Estimar el perfil de riesgo cardiovascular (RCV) de una muestra de pacientes con DM2 atendida en el centro de salud universitario La Paz de Badajoz, en función de la edad, sexo, presión arterial, niveles lipídicos, consumo de tabaco, índice de masa corporal, perímetro abdominal, microalbuminuria y tasa de filtrado glomerular, así como valorar la prevalencia de otros factores asociados al riesgo cardiovascular (factores psicosociales, estilo de vida y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura).
- Analizar la prevalencia en estos pacientes con DM2 de los principales FRCV y su grado de control y adecuación a las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, así como valorar posibles diferencias en función del sexo.
- Analizar y comparar los valores proporcionados por la MAPA de 24 y 48 horas, en los periodos diurno, nocturno y global, y evaluar si los valores obtenidos en la prolongación de la MAPA de 24 a 48 horas proporcionan ventajas en la identificación de los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, en la muestra de pacientes con DM2 atendida en el centro de salud universitario La Paz de Badajoz.
- Analizar qué parámetros de los obtenidos en la MAPA de 24 y 48 horas y qué factores de riesgo se asocian con la aparición de eventos cardiovasculares en la población con DM2 atendida en el centro de salud universitario La Paz de Badajoz, en un seguimiento medio de 10 años.
- Valorar si la incorporación de estos valores de PA de la MAPA en las funciones de riesgo coronario (REGICOR) y cardiovascular (SCORE2-Diabetes) mejora su capacidad predictiva frente a la estimación realizada en estas funciones con los valores de la presión arterial clínica.
- Determinar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica de extremidades inferiores mediante la realización del índice tobillo-brazo, y la relación de un ITB patológico con la aparición de eventos cardiovasculares y la presencia de daño vascular en otros territorios.

3. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO

Estudio observacional realizado durante el periodo 2011-2023, con un seguimiento medio de 10,7 años y un análisis retrospectivo a la finalización del seguimiento, de un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) adscritos al centro de salud universitario La Paz de Badajoz, que cumplieron los criterios de inclusión. El centro de salud universitario La Paz atendía, a mitad del periodo de estudio, a una población de 17.085 personas (91,2% mayores de 14 años), estando su zona básica de salud limitada por la margen izquierda del río Guadiana y las avenidas de Santa Marina, Miguel Celdrán y José María Alcaraz y Alenda de la ciudad.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una analítica de sangre y orina, electrocardiograma, medición del índice tobillo-brazo (ITB) y una MAPA de 48 horas, así como la medición y registro en una consulta presencial de las variables relacionadas con el riesgo de padecer eventos cardiovasculares (ECV).

Al final del periodo de estudio, durante los meses de septiembre y octubre 2023, se recopiló toda la información relativa a ECV, comorbilidades, tratamientos y éxitos acaecidos durante el periodo de seguimiento.

Todas las variables se definieron previamente al inicio de la etapa de recogida de datos.

3.2. POBLACIÓN

La población de estudio corresponde a pacientes con DM2 pertenecientes al Centro de Salud universitario La Paz de Badajoz. Se consideró paciente con DM2 a todo aquel con diagnóstico médico registrado o en tratamiento hipoglucemiante, confirmándose además la verosimilitud del diagnóstico con la comprobación del cumplimiento, en la historia clínica y en el registro de los datos analíticos, de los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA)¹³¹, ya fuesen con hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$, glucosa basal ≥ 126 mg/dl, o con la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl, todos ellos confirmados en una segunda determinación, salvo en presencia de signos inequívocos de DM2 en cuyo caso una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl fue suficiente¹³¹.

Se incluyeron los pacientes con una edad mayor a 50 años, o menor con al menos dos factores de riesgo cardiovascular mayores (dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad o edad mayor de 55 años en varones y 65 en mujeres), con 10 o más años de evolución de su diabetes y que otorgaron el consentimiento informado para su participación

en el estudio (**anexo 1**). Se consideraron criterios de exclusión la presencia de alteraciones del ritmo que impiden la determinación fiable de la presión arterial (PA) por métodos oscilométricos (fibrilación auricular), así como la presencia de antecedentes de enfermedad vascular en cualquier territorio arterial de origen arteriosclerótico, enfermedad terminal, trastorno psiquiátrico grave, deterioro cognitivo y la no firma del consentimiento informado. También se excluyeron los pacientes con jornada laboral en horario nocturno.

La captación de pacientes se realizó bien mediante derivación directa por parte de los Médicos/as de Familia o Enfermeros/as de aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y también mediante llamada telefónica al resto de pacientes diabéticos incluidos en la base de datos del Sistema Extremeño de Salud (SES), disponible en el programa informático Jara. El proceso de captación de pacientes comenzó en 2011 durante el periodo de residencia en el programa de Medicina Familiar y Comunitaria de la doctoranda y se intensificó en el periodo de 2017-2020.

La presentación del proyecto de estudio se realizó en una de las sesiones clínicas del centro de salud en 2017, y se facilitó a los profesionales un resumen de los criterios de inclusión.

A todos los pacientes captados se les citó en una primera consulta presencial, en la que se solicitó la firma del consentimiento informado tras la constatación del cumplimiento de los criterios de inclusión, de la no existencia de criterios de exclusión y de la explicación detallada de las características, objetivos y procedimientos del estudio.

El proyecto contó con la aprobación de la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura, y del Comité de Ética de la Investigación (CEI) de Badajoz dependiente del Servicio Extremeño de Salud. Además del visto bueno de la Dirección Médica de Atención Primaria del Servicio Extremeño de Salud.

Los profesionales del centro de salud derivaron directamente a 37 pacientes y del listado de otros 250 pacientes registrados como pacientes diabéticos tipo 2 en el programa JARA se logró contactar telefónicamente con 153, de los que 81 aceptaron participar en el estudio, lo que supuso una captación inicial de 118 pacientes. De estos 118 pacientes 103 acudieron a la primera consulta presencial y, tras la valoración del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, de la información sobre objetivos y procedimientos del estudio y de la firma del consentimiento informado, la muestra final se redujo a 78 pacientes

(Figura 1) que constituyen la población analizada en este trabajo de tesis doctoral.

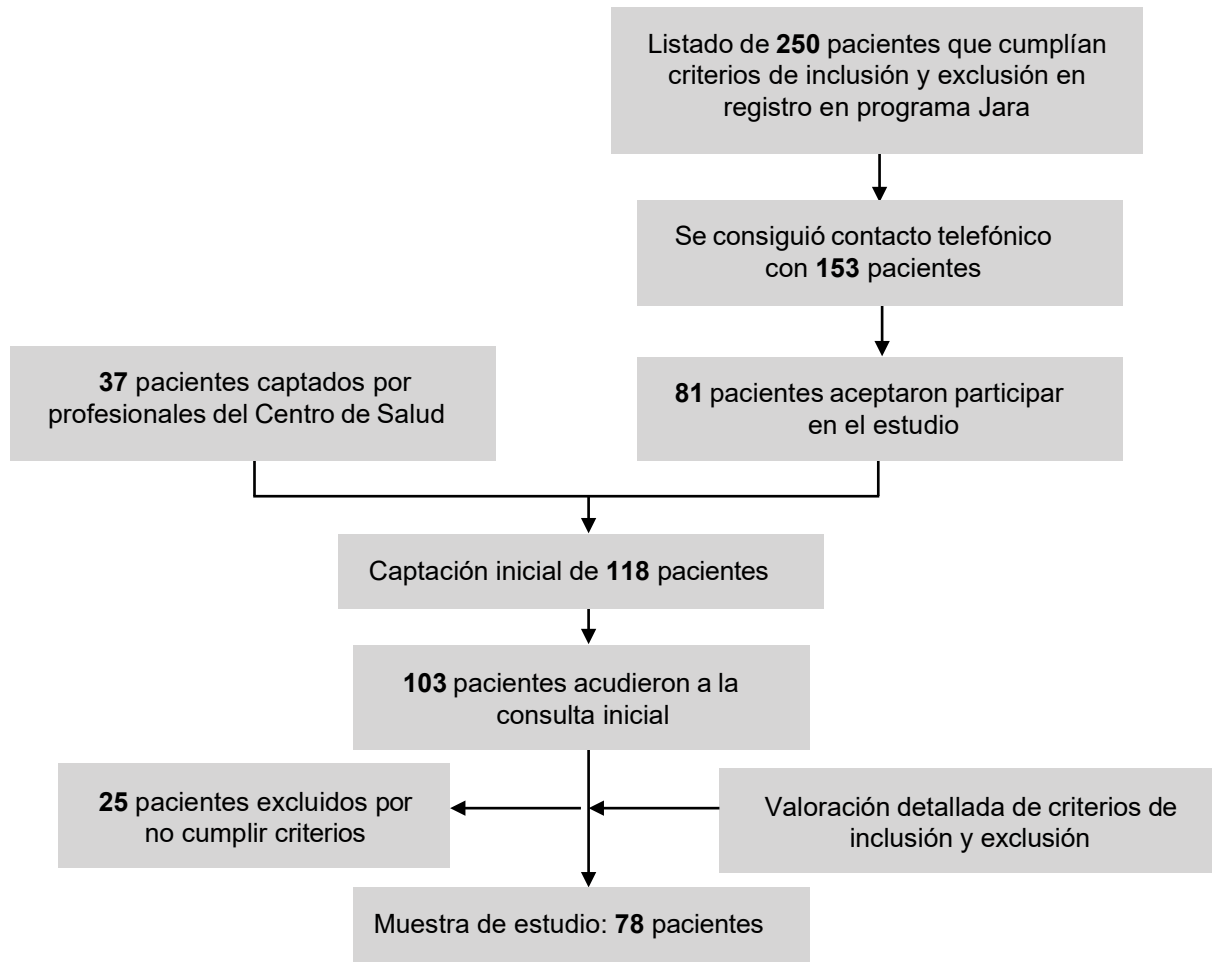


Figura 1. Proceso de captación de pacientes

3.3. RECOGIDA Y MANEJO DE DATOS

Los datos fueron recogidos de forma manual por la doctoranda, en dos momentos, al inicio del estudio, con la inclusión de los pacientes, y al final del estudio.

Al inicio del estudio, como se ha hecho referencia, se concertó una primera consulta presencial, en la que la doctoranda realizaba una entrevista clínica y una exploración física al paciente, registrando la información en una hoja de recogida de datos, diseñada a tal fin, con varios apartados, para el registro de información general, factores de riesgo y comorbilidad, tratamiento y datos de exploración física, incluyendo la presión arterial en consulta y los parámetros antropométricos. En esta consulta se solicitaba analítica (salvo que dispusieran de analítica previa con todos los parámetros requeridos en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio), y un electrocardiograma, y al paciente se le colocaba el dispositivo de la MAPA

para registro de 48 horas, instruyéndole previamente sobre su manejo y cuidado. A las 48 horas se les citaba para retirada del dispositivo de la MAPA. En esta segunda consulta se le realizaba la determinación del ITB, y se les citaba para una tercera consulta presencial en la que aportaban el electrocardiograma, se les informaba de los resultados de las pruebas realizadas (analítica, electrocardiograma, MAPA e ITB) y se les facilitaba una copia en papel del informe para que se lo entregasen en una próxima consulta a su médico de familia, para valoración y actuaciones pertinentes en su caso. Todos los resultados se registraban también en la historia clínica informatizada en el programa JARA.

Los datos registrados en el monitor de la MAPA eran transferidos a un sistema informático para su posterior análisis e informe de resultados, seleccionándose de este informe las variables requeridas para este estudio de tesis doctoral.

La información contenida en los formularios de recogida de datos, así como los resultados de las pruebas realizadas, se almacenaron en ficheros y se anonimizaron de forma confidencial, para uso exclusivo por los investigadores y/o personal auxiliar adecuadamente entrenado.

Los datos extraídos de cada paciente se volcaron manualmente y también de forma confidencial en una base de datos creada a tal fin en el programa informático Excel, realizándose al menos tres controles de calidad para asegurar que se había realizado un correcto traspaso de toda la información.

3.4. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

3.4.1. Al inicio del estudio

En la primera consulta presencial se cumplimentó un formulario con los siguientes datos, que agrupamos en varios bloques.

3.4.1.1. Información general

Se recopilaron datos de filiación, tales como número de registro, nombre, apellidos, número de historia clínica y teléfono, además de *fecha de nacimiento*, *fecha de inclusión en el estudio*, *sexo* y *fecha de diagnóstico de la DMT2*.

Dentro de este bloque se recogieron también los siguientes datos:

- *Nivel de estudios*, según las cuatro categorías principales de la Clasificación Nacional de Educación 2014 (CNED-2014)¹³², que corresponden a sin estudios (o educación no formal),

primera etapa de la educación secundaria o inferior, segunda etapa de la educación secundaria o postsecundaria no superior, y educación superior.

- *Ocupación*, de acuerdo con la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO-11)¹³³, en los siguientes grupos:
 - CNO 0: Ocupaciones militares.
 - CNO 1: Directores y gerentes.
 - CNO 2: Técnicos y profesionales científicos e intelectuales.
 - CNO 3: Técnicos y profesionales de apoyo.
 - CNO 4: Empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina.
 - CNO 5: Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores.
 - CNO 6: Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero.
 - CNO 7: Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la conducción (excepto operadores de instalaciones y maquinaria).
 - CNO 8: Operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores.
 - CNO 9: Ocupaciones elementales.

3.4.1.2. Factores de riesgo y comorbilidades

- *Antecedentes familiares de ECV precoz* (varones antes de los 55 años y mujeres antes de los 65 años, en familiares de primer grado).
- *Antecedentes familiares de hipertensión arterial (HTA) en familiares de primer grado.*
- Componentes de *estilo de vida*:
 - *Tabaquismo*, clasificando a los pacientes en *fumadores* si fumaban cualquier cantidad de cigarrillos o habían abandonado el consumo en los últimos 6 meses, *no fumadores* a aquellos que no habían fumado nunca de forma habitual, y *ex-fumadores* a los que habían abandonado el consumo hacía al menos 6 meses. En análisis posteriores se reagrupó a los pacientes en fumadores y no fumadores (incluyendo en este grupo a los ex-fumadores descritos previamente)³⁴.
 - *Consumo de alcohol*, categorizado en función del número de Unidades de Bebida Estándar (UBE) ingeridas a la semana. Cada UBE equivale al consumo de 10 gramos

de alcohol, y se consideró 1 UBE como el consumo de una cerveza o un vaso de vino y como 2 UBEs cada copa o combinado alcohólico de alta graduación. Se crearon 3 grupos, en función de si consumían más de 15 UBEs/semana, menos de 15 UBEs/semana, y en el último grupo a los abstemios o bebedores ocasionales¹³⁴. En análisis posteriores se reagruparon a los pacientes en bebedores de cualquier cantidad de alcohol y no bebedores.

- *Actividad física*. Los pacientes se clasificaron en uno de los siguientes grupos: aceptable actividad física (al menos 150 minutos/semana de ejercicio de intensidad moderada o 75 minutos/semana de ejercicio vigoroso); escasa actividad física (menos de 150 minutos/semana de ejercicio de intensidad moderada o menos de 75 minutos/semana de ejercicio vigoroso); o no actividad física^{11,34,43,44}. En análisis posteriores se reagrupó a los pacientes en dos categorías en función de si realizaban o no actividad física aceptable, según el criterio definido previamente.
 - *Dieta*, clasificando a los pacientes según adherencia o no a la dieta mediterránea (mediante el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea¹³⁵⁻¹³⁷ **-anexo 2-**).
 - *Factores de riesgo psicosocial* (sí/no), tras aplicación del cuestionario del **anexo 3**¹³⁸.
- *Diagnósticos de HTA y Dislipemia, o en tratamiento para estas patologías.*
 - *Complicaciones microvasculares* de la diabetes (retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas).
 - *Otras comorbilidades*. En este apartado se incluyeron: *Enfermedad renal crónica (ERC), hiperuricemia, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) confirmada con ecocardiograma* (en los que disponían de realización de este estudio), *Apnea Obstructiva de Sueño (AOS), enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas, trastorno de ansiedad o depresión, y otras alteraciones endocrinas*. Se consideró ERC tanto el registro en la historia clínica de este diagnóstico como la presencia en las determinaciones analíticas de un filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² y/o un cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana (CACu) ≥ 30 mg/g, confirmados en una determinación previa, separadas al menos por tres meses¹³⁹⁻¹⁴¹.

Además de la confirmación por su registro en la historia clínica del paciente, también se interrogó en la entrevista clínica sobre cada una de las comorbilidades incluidas en este estudio.

En este bloque se revisó en la historia clínica la constancia de antecedentes personales de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y fibrilación auricular, para confirmar

su ausencia, descartando a los pacientes que presentaban dichas patologías.

3.4.1.3. Tratamiento

Se registraron los *fármacos* que el paciente tenía prescritos, recogiendo la dosis, horario de la toma y el principio activo, así como la *adherencia al tratamiento* global, que se valoró utilizando el cuestionario de Morisky-Green, con el que se clasificaron a los pacientes en cumplidores e incumplidores.

Los fármacos analizados en esta población de pacientes con DM2 fueron:

- *Antihipertensivos*: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAII), alfabloqueantes, betabloqueantes, calcioantagonistas y diuréticos.
- *Antidiabéticos*: metformina, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidindionas (“glitazonas”), sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), análogos de GLP1 (arGLP1), e insulina.
- *Hipolipemiantes*: Estatinas, ezetimiba y fibratos.
- *Otros*: *Antiagregantes, anticoagulantes, psicofármacos y analgésicos.*

En lo relativo a los fármacos prescritos también se construyeron las siguientes variables secundarias: *Número de fármacos* prescritos a cada paciente, y si había prescripción o no de fármacos *Antihipertensivos, Antidiabéticos o Hipoglucemiantes, así como el número de fármacos* en cada una de estas tres categorías.

3.4.1.4. Exploración física

En la primera consulta presencial se realizó una exploración física completa a cada paciente, registrándose las siguientes variables:

- *Presión arterial en consulta* (mmHg), tanto *sistólica (PAS)* como *diastólica (PAD)*: Se les realizó a todos los pacientes tres determinaciones seriadas de la presión arterial (PA), separadas por 1-2 minutos, en la consulta con un monitor oscilómetro braquial Omron HEM-907 IntelliSense, validado según los protocolos de la AAMI (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*) y de la BIHS (*British and Irish Hypertension Society*), considerando la media de las dos últimas medidas como la PA clínica^{11,62}. Se usaron manguitos del tamaño 23x12 cm., o 28x12 cm. si el perímetro braquial era mayor

de 33 cm. Variables derivadas de esta medición fueron:

- *PA en consulta en objetivo* (sí/no), clasificando a los pacientes según tuviesen o no los niveles registrados de PA en consulta dentro de los umbrales recomendados por las principales guías^{11,14,78}.
 - En pacientes sin diagnóstico de HTA: cifras < 140/90 mmHg (en ≥ 80 años: <160/90 mmHg).
 - En pacientes con diagnóstico de HTA: PAS en pacientes menores de 65 años entre 120 y 130 mmHg, y en pacientes ≥ 65 años PAS entre 130 y 140 mmHg, y PAD entre 70 y 80 mmHg en ambos rangos de edad.
- *Presión del pulso (PP) en consulta* (mmHg): definida como la diferencia entre la PAS y la PAD (PP= PAS-PAD)¹⁴², considerándose *PP elevada*, los valores ≥ 60 mmHg^{34,78,81}.
- Parámetros antropométricos: *peso* (recogido en kilogramos), *talla* (en cm) e *índice de masa corporal (IMC)* calculado como el cociente entre el peso expresado en kilogramos y la talla expresada en metros y elevada al cuadrado (kg/m²). Además, se recogió el *perímetro abdominal* (en cm).

Con estos parámetros antropométricos se crearon una serie de variables secundarias para el análisis y la comparación de datos:

- A partir del IMC se creó la variable *Obesidad* (sí/no), si el IMC era ≥ 30 kg/m², y la variable categorizada en peso insuficiente (<18,5 kg/m²), normopeso (18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25-29,9kg/m²), obesidad grado I (30,0-34,9 kg/m²), obesidad grado II (35-39,9 kg/m²), y obesidad grado III (≥ 40 kg/m²)^{143,144}.
- A partir del perímetro abdominal, se crearon otras dos variables siguiendo las recomendaciones de la guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica¹⁴. Estas dos variables son: *Obesidad abdominal* (sí/no) definida como perímetro de cintura o abdominal ≥ 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres³⁴⁻³⁵, y *Cintura de riesgo o limítrofe* (sí/no) cuando el perímetro de la cintura era ≥ 94 cm y < 102 cm en hombres y ≥ 80cm y < 88cm en mujeres. La guía ESC 2021 sigue los criterios de la OMS, y recomienda pérdida ponderal en la obesidad abdominal y evitar ganancia de peso en la cintura de riesgo.

3.4.1.5. Pruebas complementarias

- *Parámetros analíticos*: A todos los pacientes se les realizó una extracción de sangre venosa en ayunas por su enfermera/o, y aportaron una muestra de la primera orina de la mañana, previa petición de cita, salvo que tuviesen una analítica en los 3 meses previos al ingreso en el estudio con los parámetros que ahora se solicitaban. Las muestras de sangre se analizaron mediante técnicas automáticas de rutina en el hospital de referencia (Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz).

De estas peticiones se extrajeron los resultados y se crearon las siguientes variables cuantitativas: Hemoglobina glicosilada (%), glucemia basal (mg/dl), sodio sérico (mmol/l), potasio sérico (mmol/l), ácido úrico (mg/dl), creatinina sérica (mg/dl), filtrado glomerular (ml/min/1,73m²) estimado con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), perfil lipídico completo (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, no-HDL colesterol y triglicéridos, todos en mg/dl), y el CACu (mg/g). En cuanto a los lípidos, se establecieron las variables secundarias: *LDL colesterol en objetivo* (sí/no) y *colesterol no-HDL en objetivo* (sí/no), en función de las categorías de riesgo cardiovascular (RCV).

- Presencia de *HVI* definida por criterios *electrocardiográficos*: suma de onda R en V5-6 + onda S en V1 > 35 mm (criterio de Sokolow-Lyon) o suma de onda R en aVL + onda S en V3 > 20 mm en mujeres o > 28 mm en varones (criterio de Cornell) o ambos¹⁴⁵. El electrocardiograma solicitado en la primera consulta fue realizado, siguiendo el protocolo del centro de salud, por el servicio de enfermería del centro previa petición de cita.

Dentro de las variables relativas a pruebas complementarias, se comenta de forma independiente el índice tobillo-brazo (ITB) y la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) por su relevancia dentro del presente estudio.

⇒ Índice Tobillo-Brazo:

Para el cálculo de este índice se utilizó un aparato automatizado que incorpora esfigmomanómetro y un dispositivo Doppler bidireccional con sonda de 8 MHz, manual y portátil (Hayashi Denki Co. Ltd., Smartdol TM30), siguiendo estrictamente el procedimiento considerado de elección en la actualidad. Después de que el paciente esté 5 minutos en posición de decúbito supino, se le mide la PAS de ambos brazos y se selecciona para el cálculo del ITB (denominador) el valor más alto; seguidamente se mide la PAS de la arteria tibial posterior y de la pedia en ambas extremidades inferiores, tomando como referencia para

el cálculo del ITB individual de cada extremidad (numerador) el valor más alto (PAS pedia o PAS tibial posterior). Se calcula el ITB de ambas extremidades (derecha e izquierda), considerando como ITB el valor más bajo de los dos. El valor de este índice se incorporó como variable cuantitativa en la base de datos, considerándose como ITB diagnóstico de enfermedad arterial periférica subclínica el valor $\leq 0,9$. En análisis posteriores se crearon dos variables secundarias en relación con el ITB y su relación con el riesgo cardiovascular. La primera fue *ITB patológico (sí/no)*, considerándose patológicos los valores $\leq 0,9$ o $> 1,4$ (se incluyó el valor $> 1,4$ teniendo en cuenta su asociación con una pared arterial rígida, incompresible, afectada por arteriosclerosis y cuya presencia se ha relacionado con un RCV aumentado y peor pronóstico)^{89,113}. La segunda variable fue la categorización del ITB con fines descriptivos, siguiendo la clasificación de la AHA/ACC 2016, en anormal (ITB $\leq 0,9$), limítrofe (ITB 0,91-0,99), normal (ITB 1,00-1,40) y no compresible (ITB $> 1,40$)¹¹³.

⇒ **Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 48 horas**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una MAPA durante un periodo de 48 horas (MAPA de 48 horas) con un monitor oscilométrico. Los monitores utilizados fueron Spacelabs 90207 o Spacelabs 90217 validados y correctamente calibrados. Se utilizó un manguito del tamaño adecuado para la circunferencia del brazo del paciente, siguiendo las indicaciones del fabricante. En el momento de colocación se hicieron tres lecturas sucesivas para asegurar que los valores de PA no tuvieran una diferencia de más de 5 mmHg. El dispositivo se programó para realizar lecturas cada 20 minutos en periodo diurno (de las 8 a las 23 horas) y cada 30 minutos en periodo nocturno (de las 23 a las 8 horas). Los pacientes fueron instruidos en el funcionamiento del dispositivo, así como para el mantenimiento de sus actividades habituales con restricciones mínimas, en relación a evitar actividades intensas durante la medición que pudieran perturbar su medida o dañar los dispositivos, pero manteniendo un horario similar de descanso y actividad durante los dos días consecutivos de MAPA, y se le explicó la necesidad de anotar incidencias relevantes durante la monitorización. El monitor se retiraba a las 48 horas después de su colocación y el registro de datos se transfería al sistema informático para su análisis. La MAPA se consideró inválida para el análisis si faltaban $\geq 30\%$ de las medidas previstas, si faltaban datos durante más de dos intervalos horarios consecutivos, si los pacientes mantenían un horario irregular de descanso- actividad durante los dos días de monitorización, o si el periodo de descanso nocturno era inferior a 6 horas o superior a 12 horas⁷⁵. Hubo cuatro MAPA que no cumplieron los criterios de validez, por alteraciones en los registros que impidieron alcanzar el porcentaje de tomas para una adecuada interpretación de la prueba. Se utilizaron los siguientes valores de MAPA de 48 horas:

- *PAS y PAD diurnas* (mmHg): Valor medio de las medidas de PAS y PAD durante el periodo diurno.
- *PAS y PAD nocturno* (mmHg): Valor medio de las medidas de PAS y PAD durante el periodo nocturno.
- *PAS y PAD globales* (mmHg): Valor medio de las medidas de PAS y PAD durante el global de las 48 horas de monitorización.
- *Frecuencia cardiaca media diurna, nocturna y del global de 48 horas* (lpm): Valor promedio de las lecturas válidas de frecuencia cardiaca de los periodos diurno, nocturno y global durante las 48 horas.

Las mismas variables de PA se definieron en el diseño del estudio para las primeras y segundas 24 horas, por la relevancia que podría suponer su comparación para las conclusiones de este trabajo de tesis doctoral. El software disponible para el procesamiento de la información de los monitores de MAPA sólo permitía obtener resultados del periodo completo de estudio, en este caso de 48 horas, sin poder extraer de forma automática datos independientes de las primeras y segundas 24 horas del registro. Para subsanar esta limitación la doctoranda calculó de manera manual el promedio de los valores de PAS y PAD diurno, nocturno y global para las primeras y las segundas 24 horas, anotando cada uno de los valores registrados. Estos cálculos se revisaron en 3 ocasiones para evitar errores. En una de las MAPA de 48 horas, hubo dificultades para la extracción de los valores individuales en cada una de las tomas en las segundas 24 horas, motivo por el que la población con valores de MAPA de las segundas 24 horas tiene un registro menos (73 en lugar de 74).

Los umbrales para considerar elevados los valores de PA registrados por MAPA se aplicaron de acuerdo con las guías de referencia^{34,62,63,78,81}, **cuadro 1**.

Cuadro 1. Umbrales de referencia de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial			
	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA diurna	≥ 135	y/o	≥ 85
PA nocturna	≥ 120	y/o	≥ 70
PA global (24 o 48h)	≥ 130	y/o	≥ 80

PA: Presión Arterial; PAD: Presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica.

A partir de las variables registradas en los tres periodos (primer día, segundo día y el periodo completo de 48 horas) se establecieron las siguientes variables secundarias:

- *Descenso relativo de la PA* (en porcentaje), definido como el descenso porcentual de la PA media nocturna respecto a la PA media diurna: $[(PA \text{ diurna} - PA \text{ nocturna}) / PA \text{ diurna}] \times 100^{83}$. Se consideró a los pacientes como *dipper* si la PA caía $\geq 10\%$ y como *no dipper* en caso contrario^{62,83}. Además para acotar el análisis se determinó otra variable categorizada con los cuatro patrones nocturnos descritos, *riser* cuando el de descenso era $\leq 0\%$, *no dipper* (o *dipper reducido*) cuando la PA nocturna desciende $> 0\%$ y $< 10\%$, *dipper* cuando desciende entre el 10% y el 20%, y *dipper extremo* cuando PA nocturna desciende $> 20\%$ ⁶³. Estas variables se calcularon para la PAS, para la PAD y para PAS y/o PAD (en función de si estaba presente en una de las dos). En el caso de PAS y/o PAD se estratificó la clasificación en orden decreciente del riesgo en base a la evidencia disponible (*riser*, *no dipper*, *dipper extremo* y *dipper*)¹⁴⁶, de tal manera que se clasificó en primer lugar a los *riser*, seguido de los *no dipper* (teniendo en cuenta que no fueran *riser* ni de PAS ni de PAD), los *dipper extremos* (excluyendo a aquellos clasificados previamente como *riser* o *no dipper*), y finalmente a los *dipper* (como aquellos que no tuvieran ninguno de los otros patrones para PAS ni PAD).

Además de la variable categorizada, se crearon también en la base de datos de manera separada las variables de cada una de estas categorías (*riser*, *no dipper*, *dipper* y *dipper extremo*).

- *PP diurna, nocturna y global* (mmHg), definida de la misma forma que para la PA en consulta, así como *PP elevadas diurna, nocturna y global* con el mismo criterio.

3.4.1.6. Estimación y categorización del riesgo cardiovascular

La estimación del riesgo coronario total se realizó inicialmente con las funciones de *Framingham-Wilson*¹⁴⁷ y *REGICOR*¹⁴⁸. Tras la publicación en 2023 de la *ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*, que incluía el *SCORE2-Diabetes*¹⁴⁹, como adaptación del SCORE2 para uso en población diabética, incorporamos la estimación del riesgo cardiovascular con esta ecuación. Se calculó su valor absoluto (% de riesgo), tanto con la PA en consulta como con la PA global de la MAPA de 24 horas (primeras 24 horas de monitorización), y con la PA del MAPA de 48 horas, y además se realizó una categorización del riesgo (muy alto, alto, moderado, bajo) según los criterios de cada escala.

La evaluación del grado de control de los niveles de lípidos plasmáticos de los pacientes se hizo aceptando como niveles óptimos los que establecen las guías europeas en función de las categorías de RCV en la que se ubican los pacientes con DM2, existiendo actualmente dos formas de categorizar el riesgo, una según la Guía ESC 2023 sobre el manejo de ECV en pacientes con diabetes¹¹ y la otra según los Estándares de la SEA 2024

para el control global del riesgo vascular³⁴. Los estándares de la SEA coinciden con la recomendación de la Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y ECV³³. Por estos motivos se crearon las variables con estos dos tipos de categorización del RCV (**cuadro 2**).

Cuadro 2. Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	
Guía ESC 2023 sobre el manejo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes	
RCV Muy Alto	Pacientes con DM2 y: - ECVA clínicamente establecida o - DOD grave o - Riesgo de ECV a 10 años \geq 20% con SORE2-Diabetes
RCV Alto	Pacientes con DM2 y que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: - Riesgo de ECV a 10 años de 10 a $<$ 20% con SORE2-Diabetes
RCV Moderado	Pacientes con DM2 y que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: - Riesgo de ECV a 10 años de 5 a $<$ 10% con SORE2-Diabetes
RCV Bajo	Pacientes con DM2 y que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: - Riesgo de ECV a 10 años $<$ 5% con SORE2-Diabetes
Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular y la Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular	
RCV Muy Alto	Pacientes con DM2 y ECVA establecida, o DOD, o \geq 3 FRCV mayores.
RCV Alto	Pacientes con DM2, $>$ 50 años y/o $>$ 10 años de evolución de la DM2, sin ECVA, ni DOD, y con $<$ 3 FRCV mayores.
RCV Moderado	Pacientes con DM2, con $<$ 50 años y $<$ 10 años de evolución de la DM2, sin otros FRCV.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; DOD: Daño de Órgano Diana; ECV: Enfermedad Cardiovascular; ECVA: Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica; ESC: *European Society of Cardiology*; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; RCV: Riesgo Cardiovascular; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Fuente: Extraído de las guías referidas previamente en el cuadro^{11,33,34}.

Para crear estas categorías de RCV hubo de crearse previamente las variables secundarias:

- *Daño de Órgano Diana (DOD)*, definido como FGe $<$ 45 ml/min/1,73m² independientemente de la albuminuria, o FGe entre 45-59 ml/min/1,73m² y microalbuminuria (CACu entre 30-300 mg/g; estadio A2), o proteinuria (CACu $>$ 300 mg/g; estadio A3), o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p.ej., microalbuminuria -estadio A2- junto con retinopatía y neuropatía)¹¹.
- *Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) mayores*, que incluyen edad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo y obesidad³³. Aceptándose como *edad de riesgo* $>$ 55 años en los varones y $>$ 65 años en las mujeres⁸¹.

A partir de las categorías de RCV definidas se crearon las variables *LDLc* y *no-HDLc* en objetivos, aceptándose como umbrales óptimos los establecidos en las guías de referencia (**cuadro 3**)^{11,33,34}.

Cuadro 3. Objetivos lipídicos en pacientes con diabetes mellitus 2				
	RCV Bajo*	RCV Moderado	RCV Alto	RCV Muy Alto
LDLc (mg/dl)	< 116	< 100	< 70	< 55
no-HDLc (mg/dl)	< 146	< 130	< 100	< 85

LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol; RCV: Riesgo cardiovascular.

* Para la categoría de bajo riesgo no hay establecidas recomendaciones claras en pacientes con DM2, por lo que tomamos las referencias generales.

3.4.1.7. Otras variables

Otra variable secundaria calculada fue *Síndrome Metabólico*. Al no existir unos criterios unánimemente aceptados para su definición se optó por utilizar los que son más frecuentemente usados:

- Según los criterios del NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001*)¹⁵⁰, un paciente presentaba síndrome metabólico si cumplía 3 o más de los siguientes:
 - Perímetro de cintura: ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl.
 - HDLc: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
 - PA en consulta $\geq 130/85$ mmHg.
 - Glucemia basal ≥ 110 mg/dl o DM2.
- Según criterios de la IDF (*International Diabetes Federation, 2005*)¹⁵¹:
 - Perímetro de cintura: ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, en la población europea.
 - Y al menos dos más de los siguientes criterios:
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o en tratamiento hipolipemiente.
 - HDLc: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o en tratamiento hipolipemiente.
 - PA en consulta $\geq 130/85$ mmHg, o en tratamiento antihipertensivo.
 - Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o DM2.

- Según los criterios unificados (2009: IDF; *National Heart, Lung and Blood Institute* -NHLBI-; AHA; *World Heart Federation* -WHF-; *International Atherosclerosis Society* -IAS-; *International Association for the Study of Obesity* -IASO-)¹⁵², si presentaban tres o más de los siguientes:
 - Perímetro de cintura elevado: ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, en la población europea.
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o en tratamiento hipolipemiante.
 - HDLc: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o en tratamiento hipolipemiante.
 - PA en consulta $\geq 130/85$ mmHg, o en tratamiento antihipertensivo.
 - Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o DM2.

3.4.2. Al final del estudio

En esta segunda etapa se revisaron todas las anotaciones en las historias clínicas, analíticas, pruebas complementarias e interconsultas realizadas para recoger toda la información disponible acerca de los eventos cardiovasculares, comorbilidades y su evolución durante el periodo de seguimiento, creándose las siguientes variables:

- Registro de los eventos cardiovasculares ocurridos durante el seguimiento¹¹: *cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular (FA) y éxitus por insuficiencia cardíaca*. A partir de estas, se crearon las variables secundarias *eventos cardiovasculares totales*, en función de la presentación o no de alguno de los eventos cardiovasculares referidos.
- *Comorbilidades*. Se registraron las mismas comorbilidades registradas al inicio del estudio a fin de poder realizar comparaciones (*hipertensión arterial, dislipemia, complicaciones microvasculares*, y las indicadas en el guion “*otras comorbilidades*”, además de las nuevas enfermedades aparecidas durante el seguimiento.
- También se registró la tasa de *FGe con la fórmula CKD-EPI (ml/min/1,73m²)*, el *CACu (mg/g)*, extraídos de la última analítica del paciente registrada en el sistema Cornalvo (registro digital de estudios de laboratorio en el SES) y el desarrollo o no de *ERC durante el seguimiento* con los mismos criterios indicados en la variable al inicio del estudio.
- *Tratamiento al final del seguimiento*. En este bloque se seleccionaron las mismas variables que al inicio del estudio, excepto la adherencia al tratamiento, puesto que los datos en esta fase del estudio se obtuvieron mediante búsqueda en la historia clínica digital del SES en el sistema JARA, y no mediante entrevista con el paciente.

- *Exitus*. Se registraron los fallecimientos acaecidos durante el seguimiento, así como la *fecha y causa* de los mismos, clasificada según apartados de la CIE-11¹⁵³.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos iniciales se introdujeron en una base de datos creada en el programa Excel. Para el posterior procesamiento de las variables y análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico de IBM, SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 22.0 para MacOS.

Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas, mediante test de Shapiro-Wilk cuando las muestras eran menores de 50 sujetos, e indistintamente con Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov en muestras de mayor tamaño. Se consideró muestra grande, tendente a la normalidad, a partir de 30 sujetos ($n \geq 30$ sujetos), siempre que no presentase asimetrías o anomalías importantes, exploradas mediante gráficos de caja y gráficos Q-Q Normal, además de los test referidos¹⁵⁴.

En el análisis descriptivo univariante las variables cuantitativas se representaron mediante la media y desviación estándar (DE) en aquellas que se ajustaban a la normalidad, y con mediana y rango intercuartil (RIQ), rango entre el primer y tercer cuartil, en las que no se ajustaban a la normalidad. Las variables categorías o cualitativas se describieron con la frecuencia y proporción, mostrada en porcentaje¹⁵⁴.

Para el análisis bivalente de variables cuantitativas, en caso de ajustarse a la normalidad, se utilizó la prueba t para muestras independientes o relacionadas, según correspondiese. Se exploró además la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene, tomando el resultado de la prueba t acorde; y para las variables que no seguían la distribución normal, así como para variables ordinales, se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. En las variables cuantitativas sin distribución normal que fueron analizadas en muestras relacionadas se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La relación entre dos variables cualitativas se realizó con la prueba X^2 (Ji-cuadrado) o el test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada de alguna de las casillas (en las tablas 2x2) era menor de 5¹⁵⁴.

El análisis multivariante fue realizado con regresión logística binaria, introduciendo las variables con relevancia clínica que presentaron relación estadísticamente significativa en el análisis bivalente. En este análisis se intentó mantener un equilibrio entre el número de variables introducidas y el tamaño de la muestra, a razón de una variable por cada 10-20 sujetos

en la muestra analizada, para evitar saturar el modelo, lo que pudiera favorecer imprecisión. Las variables seleccionadas en el modelo final además de con el valor p fueron representadas con la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza.

El grado de significación estadística p fue mostrado con una precisión de tres decimales, las p inferiores a 0,001 se representaron como $< 0,001$, y las $p > 0,10$ se presentaron con dos decimales para facilitar su lectura. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La edad media de la población incluida (78 pacientes; 61,5% varones) fue de 66,3 años (65,1 años en hombres y 68,1 en las mujeres), con un tiempo medio de evolución de la diabetes de 8,0 años, unas presiones arteriales medias en consulta de 142,3 y 80,6 mmHg (PAS y PAD, respectivamente) y un 9,0% de los pacientes con PA óptima (**tabla 1**).

Tabla 1. Características iniciales de la población incluida

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor <i>p</i>
Edad (años), media (DE)	66,3 (9,4)	65,1 (8,8)	68,1 (10,1)	0,18
Edad al diagnóstico de DM2 (años), media (DE)	58,2 (11,4)	56,3 (11,0)	61,4 (11,5)	0,055
Tiempo de evolución de la DM2 (años), media (DE)	8,0 (6,7)	8,9 (7,4)	6,7 (5,3)	0,17
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	142,3 (16,5)	143,0 (16,9)	141,1 (15,9)	0,62
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	80,6 (10,7)	81,0 (11,5)	80,0 (9,3)	0,70
PA en consulta en objetivo ^a , n (%)	7 (9,0)	5 (10,4)	2 (6,7)	0,70
Presión del pulso (mmHg), media (DE)	61,7 (14,9)	62,0 (15,5)	61,1 (14,1)	0,79
Presión del pulso elevada ^b , n (%)	45 (57,7)	28 (58,3)	17 (56,7)	0,89
Peso (kg), media (DE)	81,9 (18,2)	86,6 (16,9)	74,3 (17,9)	0,003
Talla (m), media (DE)	1,64 (0,09)	1,69 (0,06)	1,55 (0,06)	<0,001
IMC (kg/m ²), media (DE)	30,4 (5,8)	30,2 (5,4)	30,7 (6,4)	0,69
Perímetro de cintura (cm), media (DE)	105,2 (13,3)	108,0 (12,7)	100,8 (13,2)	0,018
Obesidad según IMC, n (%)	40 (51,3%)	25 (52,1%)	15 (50,0%)	0,86
Obesidad abdominal ^c , n (%)	62 (79,5)	34 (70,8)	28 (93,3)	0,017
Cintura de riesgo ^d , n (%)	11 (14,1)	10 (20,8)	1 (3,3)	0,043
AF de 1 ^{er} grado de ECV precoz ^e , n (%)	18 (23,1)	11 (22,9)	7 (23,3)	0,97
ITB, media (DE)	1,00 (0,18)	0,98 (0,19)	1,05 (0,14)	0,10
ITB patológico, n (%)	23 (29,5)	18 (37,5)	5 (16,7)	0,081

AF: Antecedentes familiares; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ECV: Enfermedad cardiovascular; IMC: Índice de Masa Corporal; ITB: Índice Tobillo-Brazo; PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

^a Pacientes sin hipertensión arterial < 140/90 (en ≥ 80 años: < 160/90); Pacientes con hipertensión arterial, objetivo de tratamiento de PAS en < 65 años: < 130 - ≥ 120 mmHg, en ≥ 65 años: < 140 - ≥ 130 mmHg, el objetivo de PAD para ambos rangos de edad: < 80 - ≥ 70 mmHg.

^b Presión del pulso ≥ 60 mmHg.

^c Perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombres, y ≥ 88 cm en mujeres.

^d Perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres, y ≥ 80 cm en mujeres (y < 102 y 88 respectivamente).

^e AF de 1^{er} grado de ECV en mujeres antes de los 55 años, y en hombres antes de los 65 años.

La media del IMC fue de 30,4 Kg/m², sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, siendo el 51,3% de los pacientes obesos y el 79,5% tenían obesidad abdominal (70,8% de los varones y 93,3% de las mujeres, p=0,017), con un perímetro de cintura mayor en los hombres (108,0 vs 100,8 cm, p=0,018). El 23,1% de los pacientes tenían antecedentes de ECV precoz en familiares de primer grado, y un 29,5% (23 pacientes) presentaban un ITB patológico (que incluye ITB ≤ 0,90 e ITB > 1,4) en el momento de inclusión en el estudio (**tabla 1**). De los sujetos con ITB patológico 21 presentaban ITB ≤ 0,90, considerado diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica (EAP), siendo, por tanto, la prevalencia de EAP subclínica en la muestra del 26,9% (33,3% en hombres y 16,7% en mujeres, p=0,12), y dos pacientes tenía ITB > 1,4 asociado con rigidez arterial y mayor RCV, motivo por el que se incluyó como ITB patológico.

Al clasificar los pacientes en función del valor de su IMC solamente un 14,1% de ellos tenían criterios de normopeso en función del IMC (**tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación de la población según datos antropométricos

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor p
Clasificación según IMC				0,82
Obesidad, n (%)	40 (51,3)	25 (52,1)	15 (50,0)	
1. Obesidad tipo I	27 (34,6)	20 (41,7)	7 (23,3)	
2. Obesidad tipo II	10 (12,8)	3 (6,3)	7 (23,3)	
3. Obesidad tipo III	3 (3,8)	2 (4,2)	1 (3,3)	
Sobrepeso, n (%)	26 (33,3)	17 (35,4,8)	9 (30,0)	
Normopeso, n (%)	11 (14,1)	5 (10,4)	6 (20,0)	
Peso insuficiente, n (%)	1 (1,3)	1 (2,1)	0 (0)	

IMC: Índice de Masa Corporal.

En la **figura 2** se representa la distribución de pacientes en función del nivel de estudios, el 19,0% de los pacientes tenían estudios superiores (25,0% de los hombres y 9,1% de las mujeres), y en la **figura 3** en función de la ocupación, el 50,0% de las mujeres trabajaban como amas de casa mientras que el 23,5% de los hombres lo hacían en profesiones pertenecientes al grupo 7 del CNO (artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la conducción).

Figura 2. Nivel de estudios de la población de pacientes con diabetes tipo 2

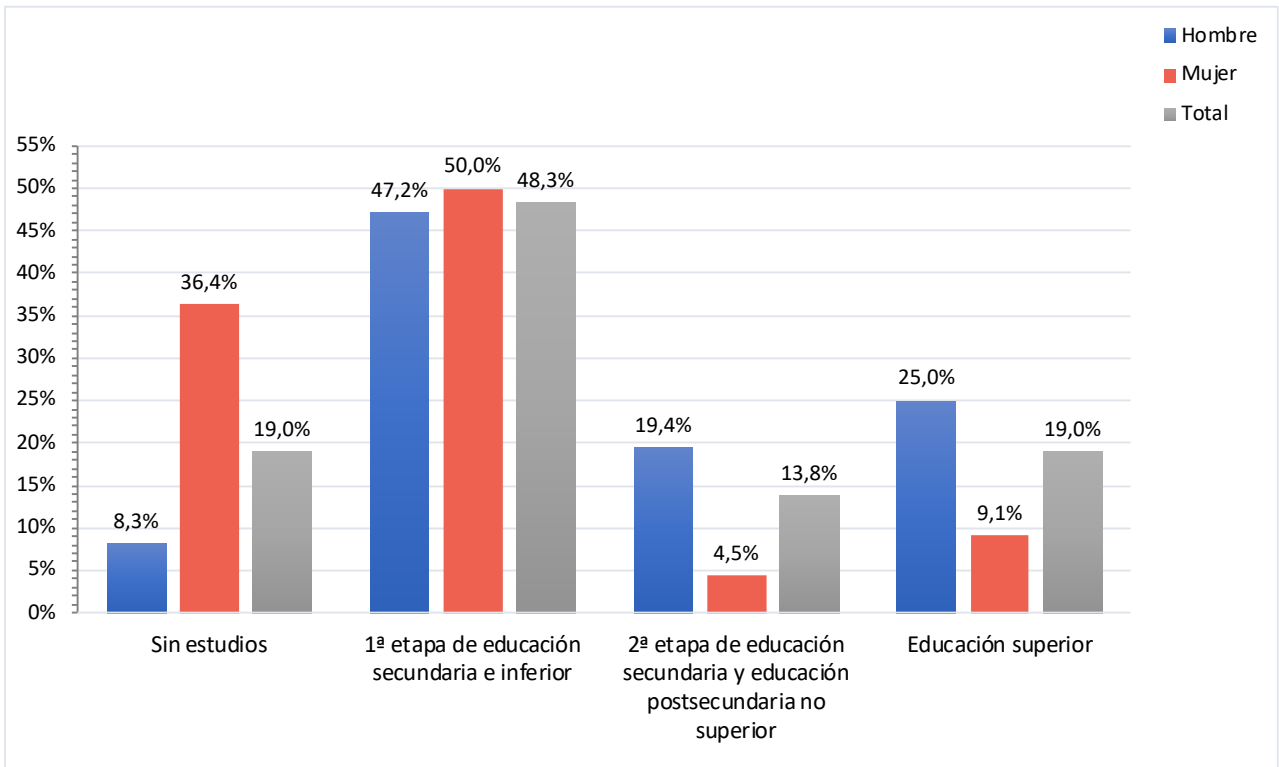
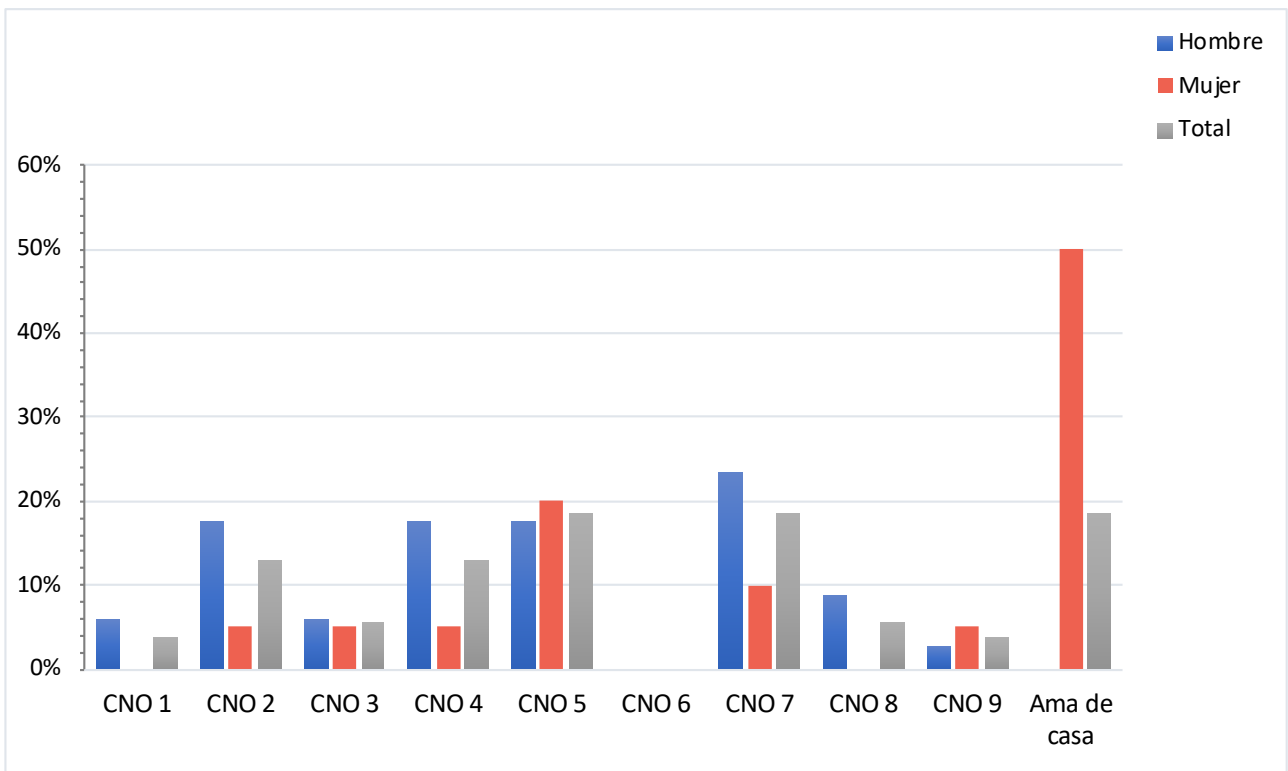


Figura 3. Ocupación de la población de pacientes con diabetes tipo 2



4.1.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los valores medios de diferentes parámetros analíticos al inicio del estudio se muestran en la **tabla 3**, con una media de hemoglobina glicosilada del 6,7%, un colesterol total de 174,1 mg/dl (198,0 en mujeres y 159,1 en varones, $p < 0,001$), un colesterol LDL de 96,9 mg/dl (113,1 en mujeres y 86,8 en varones, $p < 0,001$) y un cociente albúmina/creatinina en orina de 6,39 mg/g.

Tabla 3. Parámetros analíticos al inicio del estudio

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor <i>p</i>
Hemoglobina glicosilada (%), media (DE)	6,7 (1,1)	6,7 (1,1)	6,8 (1,1)	0,58
Glucosa sérica basal (mg/dl), media (DE)	141,5 (41,9)	139,2 (43,5)	145,3 (39,6)	0,53
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	174,1 (37,0)	159,1 (31,8)	198,0 (31,9)	<0,001
LDLc (mg/dl), media (DE)	96,9 (30,6)	86,8 (29,1)	113,1 (25,9)	<0,001
LDLc < 100 mg/dl, n (%)	42 (53,8)	32 (66,7)	10 (33,3)	0,004
LDLc < 70 mg/dl, n (%)	16 (20,5)	16 (33,3)	0 (0)	<0,001
LDLc < 55 mg/dl, n (%)	4 (5,1)	4 (8,3)	0 (0)	0,15
HDLc (mg/dl), media (DE)	51,1 (15,5)	46,3 (11,4)	58,8 (18,0)	<0,001
no-HDLc (mg/dl), media (DE)	122,9 (31,6)	112,8 (28,8)	139,2 (29,2)	<0,001
no-HDLc < 130 mg/dl, n (%)	47 (60,3)	33 (68,8)	14 (46,7)	0,053
no-HDLc < 100 mg/dl, n (%)	20 (25,6)	19 (39,6)	1 (3,3)	<0,001
no-HDLc < 70 mg/dl, n (%)	7 (9,0)	7 (14,6)	0 (0)	0,039
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIQ)	121,0 (84,75-152,75)	121,0 (73,25-161,50)	119,5 (99,50-149,75)	0,73
Sodio sérico (mmol/l),	141,1 (2,1)	141,0 (2,0)	141,3 (2,4)	0,59
Potasio sérico (mmol/l), media (DE)	4,7 (0,6)	4,7 (0,5)	4,8 (0,7)	0,40
Ácido úrico (mg/dl), media (DE)	5,6 (1,5)	5,7 (1,6)	5,4 (1,3)	0,38
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	81,3 (20,6)	81,4 (20,5)	81,2 (21,0)	0,96
Creatinina sérica (mg/dl), media (DE)	0,92 (0,40)	1,0 (0,41)	0,78 (0,33)	0,013
CACu (mg/g), mediana (RIQ)	6,39 (3,60-15,25)	6,53 (3,51-17,60)	6,15 (3,73-10,93)	0,51

CACu: Cociente albúmina/creatinina en orina; FGe: Filtrado Glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI; HDLc: HDL colesterol; LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol.

El porcentaje de pacientes con niveles de LDL colesterol y colesterol no-HDL considerados óptimos en las diferentes guías fue superior entre los varones, con un 14,6% de ellos con un colesterol LDL óptimo según los Estándares de la SEA 2024 frente a ninguna mujer (**tabla 4**). La misma tendencia se observó considerando la categorización de la Guías ESC 2023 con SCORE2-Diabetes, aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 4. Lípidos en niveles objetivo en función de la categoría de riesgo cardiovascular

Según Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular y Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular				
	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor <i>p</i>
LDLc en objetivo ^a , n (%)	7 (9,0)	7 (14,6)	0 (0)	0,039
no-HDLc en objetivo ^b , n (%)	9 (11,5)	9 (18,8)	0 (0)	0,011
Según Guía ESC 2023 sobre el manejo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes^c				
	Total (n= 50)	Hombres (n= 35)	Mujeres (n= 15)	Valor <i>p</i>
LDLc en objetivo ^a , n (%)	22 (44,0)	18 (51,4)	4 (26,7)	0,11
no-HDLc en objetivo ^b , n (%)	21 (42,0)	17 (48,6)	2 (26,7)	0,15

ESC: *European Society of Cardiology*; LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

^a LDLc en objetivo: En riesgo cardiovascular (RCV) muy alto LDL < 55 mg/dl; en RCV alto LDL < 70 mg/dl; en RCV moderado LDL < 100mg/dl; en RCV bajo LDL < 116 mg/dl.

^b no-HDLc en objetivo: 30mg/dl más que los objetivos de LDLc.

^c Aplicado a la población candidata.

4.1.2. ESTILOS DE VIDA

La prevalencia de estilos de vida se muestra en la **tabla 5**, destacando un mayor porcentaje de sedentarismo (32,0% frente al 16,2%, $p=0,043$) y de factores de riesgo psicosocial (96,0% frente a 63,9%, $p=0,003$) en las mujeres, mientras que la prevalencia de tabaquismo (25,0% vs 6,7%) y de consumo de alcohol (52,1% frente a 16,7%) fue mayor en los varones ($p<0,05$ en ambos casos).

Tabla 5. Prevalencia de estilos de vida

	Total (n=78)	Hombres (n=48)	Mujeres (n=30)	Valor p
Actividad Física				0,043
No realiza, n (%)	14 (22,6)	6 (16,2)	8 (32,0)	
Escasa, n (%)	16 (25,8)	8 (21,6)	8 (32,0)	
Aceptable, n (%)	32 (51,6)	23 (62,2)	9 (36,0)	
Dieta mediterránea, n (%)	19 (32,8)	9 (26,5)	10 (41,7)	0,22
Tabaquismo				<0,001
Fumador, n (%)	14 (17,9)	12 (25,0)	2 (6,7)	
Ex-fumador, n (%)	26 (33,3)	24 (50,0)	2 (6,7)	
No fumador, n (%)	38 (48,7)	12 (25,0)	26 (86,7)	
Consumo de alcohol				0,001
> 15 UBE/semana, n (%)	9 (11,5)	9 (18,8)	0 (0)	
< 15 UBE/semana, n (%)	21 (26,9)	16 (33,3)	5 (16,7)	
Abstemio o bebedor ocasional, n (%)	48 (61,5)	23 (47,9)	25 (83,3)	
Factores de riesgo Psicosocial, n (%)	47 (77,0)	23 (63,9)	24 (96,0)	0,003

UBE: Unidad de Bebida Estándar.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.1.3. COMORBILIDADES AL INICIO DEL ESTUDIO

En cuanto a prevalencia de comorbilidades un 91,0% de los pacientes estaba diagnosticado de hipertensión arterial, un 79,5% de dislipemia y un 71,8% a 96,2% tenía síndrome metabólico en función de los criterios diagnósticos utilizados (**tabla 6**). El 80,8% de los pacientes presentaban tres o más factores de riesgo cardiovascular mayores. La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) fue del 17,9%, el antecedente de neoplasia maligna fue superior en los hombres (20,8% vs 3,3%), y la presencia de trastorno de ansiedad o depresión fue del 21,8% (14,6% en varones y 33,3% en mujeres, p=0,05).

Tabla 6. Comorbilidades al inicio del estudio

	Total (n=78)	Hombres (n=48)	Mujeres (n=30)	Valor p
Enfermedad renal crónica, n (%)	14 (17,9)	8 (16,7)	6 (20,0)	0,71
HVI por electrocardiograma, n (%)	3 (3,8)	2 (4,2)	1 (3,3)	1
HVI por ecocardiograma, n (%)	13 (39,4)	10 (47,6)	3 (25,0)	0,28
Hipertensión arterial, n (%)	71 (91,0)	42 (87,5)	29 (96,7)	0,24
Dislipemia, n (%)	62 (79,5)	40 (83,3)	22 (73,3)	0,29
Hiperuricemia, n (%)	7 (9,0)	7 (14,6)	0 (0)	0,039
Pacientes con ≥ 3 FRCV mayores, n (%)	63 (80,8)	39 (81,3)	24 (80,0)	0,89
DOD grave al inicio del estudio, n (%)	6 (7,7)	5 (10,4)	1 (3,3)	0,40
Síndrome metabólico por criterios NCEP ATP III, n (%)	56 (71,8)	33 (68,8)	23 (76,7)	0,45
Síndrome metabólico según criterios IDF, n (%)	72 (92,3)	43 (89,6)	29 (96,7)	0,40
Síndrome metabólico según criterios unificados, n (%)	75 (96,2)	46 (95,8)	29 (96,7)	1
Apnea obstructiva del sueño, n (%)	12 (15,4)	7 (14,6)	5 (16,7)	1
Retinopatía Diabética, n (%)	9 (11,5)	3 (5,5)	6 (20,0)	0,080
Neoplasia maligna, n (%)	11 (14,1)	10 (20,8)	1 (3,3)	0,043
Trastorno de ansiedad o depresivo, n (%)	17 (21,8)	7 (14,6)	10 (33,3)	0,050

DOD: Daño de órgano diana; HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda; FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular; IDF: International Diabetes Federation; NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

^a FRCV mayores: hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad y edad > 55 años en hombres y > 65 años en mujeres.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.1.4. FÁRMACOS PRESCRITOS AL INICIO DEL ESTUDIO

La media de fármacos prescritos a cada paciente al inicio de estudio fue de 5,3, con un porcentaje de adherencia del 80,3% en el test de Morisky-Green. La media de fármacos antidiabéticos fue de 1,4, siendo la metformina el fármaco más prescrito (tomado por el 65,4% de los sujetos) seguida de los iDPP4 (23,1%), insulina (17,9%) y sulfonilureas (16,7%), con un mayor porcentaje de prescripción de iDPP4 en varones (33,3% frente a 6,7%, $p=0,007$), **tabla 7**.

Tabla 7. Fármacos al inicio del estudio: información general y antidiabéticos

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor <i>p</i>
Número de fármacos, media (DE)	5,3 (2,3)	5,3 (2,4)	5,2 (2,2)	0,76
Adherencia terapéutica (test Morisky-Green), n (%)	49 (80,3)	31 (81,6)	18 (78,3)	0,75
Antidiabéticos, n (%)	70 (89,7)	43 (89,6)	27 (90,0)	1
Número de antidiabéticos, media (DE)	1,4 (0,9)	1,5 (1,1)	1,3 (0,8)	0,28
Metformina, n (%)	51 (65,4)	32 (66,7)	19 (63,3)	0,76
Inhibidor de la alfa glucosidasa, n (%)	2 (2,6)	0 (0)	2 (6,7)	0,14
Tiazolidindionas, n (%)	2 (2,6)	0 (0)	2 (6,7)	0,14
Sulfonilureas, n (%)	13 (16,7)	6 (12,5)	7 (23,3)	0,21
Glinidas, n (%)	7 (9,0)	7 (14,6)	0 (0)	0,039
iDPP4, n (%)	18 (23,1)	16 (33,3)	2 (6,7)	0,007
iSGLT2, n (%)	4 (5,1)	3 (6,3)	1 (3,3)	1
arGLP-1, n (%)	2 (2,6)	2 (4,2)	0 (0)	0,52
Insulinas, n (%)	14 (17,9)	8 (16,7)	6 (20,0)	0,71

arGLP-1: Agonistas del receptor del péptico similar al glucagón tipo 1; iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

La media de fármacos antihipertensivos fue de 1,7, siendo los ARA II el grupo más prescrito (tomado por el 43,6% de los pacientes), seguido de diuréticos (42,3%), calcioantagonistas (30,8%) e IECAs (29,5%). El 65,4% de los pacientes estaba en tratamiento con algún fármaco hipolipemiante, con una media de 0,7 fármacos/paciente, siendo las estatinas los fármacos más utilizados, de manera que el 62,8% de los pacientes tomaban estatinas, que representaron el 92,5% del total de prescripciones de hipolipemiantes en los pacientes del estudio (**tabla 8**).

Tabla 8. Fármacos al inicio del estudio: antihipertensivos e hipolipemiantes

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor p
Antihipertensivos, n (%)	65 (83,3)	39 (81,3)	26 (86,7)	0,53
Número de antihipertensivos, media (DE)	1,7 (1,2)	1,7 (1,2)	1,8 (1,1)	0,74
Tratamiento con ≥ 3 antihipertensivos, n (%)	23 (29,5)	13 (27,1)	10 (33,3)	0,56
IECA, n (%)	23 (29,5)	14 (29,2)	9 (30,0)	0,94
ARA II, n (%)	34 (43,6)	21 (43,8)	13 (43,3)	0,97
Alfabloqueantes, n (%)	9 (11,5)	8 (16,7)	1 (3,3)	0,14
Betabloqueantes, n (%)	10 (12,8)	7 (14,6)	3 (10,0)	0,73
Calcioantagonistas, n (%)	24 (30,8)	13 (27,1)	11 (36,7)	0,37
Diuréticos, n (%)	33 (42,3)	17 (35,4)	16 (53,3)	0,12
Hipolipemiantes, n (%)	51 (65,4)	34 (70,8)	17 (56,7)	0,20
Número de hipolipemiantes, media (DE)	0,7 (0,5)	0,7 (0,5)	0,6 (0,6)	0,29
Estatinas, n (%)	49 (62,8)	32 (66,7)	17 (56,7)	0,37
Ezetimiba, n (%)	2 (2,6)	1 (2,1)	1 (3,1)	1
Fenofibrato, n (%)	2 (2,6)	2 (4,2)	0 (0)	0,52

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.

Finalmente, el 32,1% tenía tratamiento antiagregante, el 6,4% anticoagulante y el 17,9% de los pacientes tenían prescritos psicofármacos (14,6% de los varones y 23,3% de las mujeres, $p=0,33$), **tabla 9**.

Tabla 9. Fármacos al inicio del estudio: otros fármacos

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor p
Otros fármacos				
Antiagregantes, n (%)	25 (32,1)	17 (35,4)	8 (26,7)	0,42
Anticoagulantes, n (%)	5 (6,4)	5 (10,4)	0 (0)	0,15
Psicofármacos, n (%)	14 (17,9)	7 (14,6)	7 (23,3)	0,33
Analgésicos, n (%)	5 (6,4)	3 (6,3)	2 (6,7)	1

4.1.5. COMPARACIÓN DE COMORBILIDADES AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

La evolución de la prevalencia de comorbilidades se muestra en la **tabla 10** apreciándose un incremento significativo en la prevalencia de ERC e hiperuricemia, con porcentajes finales del 39,7% y 16,7%, respectivamente, sin que en el análisis posterior diferenciado por sexo se encontrasen prevalencias significativamente diferentes entre hombres y mujeres al final del seguimiento en la ERC, y manteniéndose una mayor prevalencia de hiperuricemia en hombres próxima a la significación estadística (22,9% vs 6,7%, $p=0,061$).

Tabla 10. Comorbilidades al inicio y al final del estudio

	Inicio (n= 78)	Final (n= 78)	Valor <i>p</i>
Enfermedad renal crónica, n (%)	14 (17,9)	31 (39,7)	< 0,001
- FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	81,3 (20,6)	70,3 (25,9)	< 0,001
- CACu (mg/g), mediana (RIQ)	6,4 (3,6-15,2)	10,6 (4,5-31,2)	0,001
Hipertensión arterial, n (%)	71 (91,0)	74 (94,9)	0,45
Dislipemia, n (%)	62 (79,5)	65 (83,3)	0,38
Hiperuricemia, n (%)	7 (9,0)	13 (16,7)	0,031
Apnea obstructiva del sueño, n (%)	12 (15,4)	14 (17,9)	0,50
Retinopatía Diabética, n (%)	9 (11,5)	10 (12,8)	1
Neoplasia maligna, n (%)	11 (14,1)	13 (16,7)	0,50
Trastorno de ansiedad o depresivo, n (%)	17 (21,8)	16 (20,5)	1

CACu: Cociente albúmina/creatinina en orina; FGe: Filtrado Glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI.

4.1.6. FÁRMACOS PRESCRITOS AL INICIO Y FINAL DEL ESTUDIO

En cuanto a la comparación de la prescripción de fármacos al inicio y al final del seguimiento, en la **tabla 11** se aprecia que la media de fármacos prescritos por paciente aumentó de 5,3 a 8,5 ($p<0,001$). La media de antidiabéticos se incrementó de 1,4 a 1,9 fármacos/paciente ($p<0,001$) y también aumentó significativamente el porcentaje de prescripción de iDPP4 (del 23,1% al 37,2%), de glucosúricos (del 5,1% al 25,6%), de análogos del GLP-1 (del 2,6% al 15,4%) y de insulinas (del 17,9% al 33,3%), mientras que descendió de manera no significativa el porcentaje de prescripción de metformina y sulfonilureas (**tabla 11**).

Tabla 11. Fármacos al inicio y al final del estudio: información general y antidiabéticos

	Inicio (n= 78)	Final (n= 78)	Valor p
Número de fármacos, media (DE)	5,3 (2,3)	8,5 (3,0)	<0,001
Antidiabéticos	70 (89,7)	73 (93,6)	0,38
Número de antidiabéticos, media (DE)	1,4 (0,9)	1,9 (1,1)	<0,001
Metformina, n (%)	51 (65,4)	49 (62,8)	0,80
Inhibidor de la alfa glucosidasa, n (%)	2 (2,6)	0 (0)	0,50
Tiazolidindionas, n (%)	2 (2,6)	2 (2,6)	1
Sulfonilureas, n (%)	13 (16,7)	6 (7,7)	0,092
Glinidas, n (%)	7 (9,0)	6 (7,7)	1
iDPP4, n (%)	18 (23,1)	29 (37,2)	0,013
iSGLT2, n (%)	4 (5,1)	20 (25,6)	<0,001
arGLP-1, n (%)	2 (2,6)	12 (15,4)	0,002
Insulinas, n (%)	14 (17,9)	26 (33,3)	<0,001

arGLP-1: Agonistas del receptor del péptico similar al glucagón tipo 1; iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGL2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

El porcentaje de pacientes con toma de antihipertensivos subió al 89,7% y la media de antihipertensivos prescritos por paciente aumentó de 1,7 a 2,1 ($p=0,015$), con un incremento significativo en el porcentaje de prescripción de α -bloqueantes (del 11,5% al 21,8%) y de β -bloqueantes (del 12,8% al 25,6%). La media de hipolipemiantes por paciente subió de 0,7 a 0,9, incrementándose significativamente el porcentaje de prescripción de estatinas y de ezetimiba hasta el 75,6% y 11,5% de los pacientes, respectivamente (**tabla 12**).

Tabla 12. Fármacos al inicio y al final del estudio: antihipertensivos e hipolipemiantes

	Inicio (n= 78)	Final (n= 78)	Valor <i>p</i>
Antihipertensivos	65 (83,3)	70 (89,7)	0,27
Número de antihipertensivos, media (DE)	1,7 (1,2)	2,1 (1,2)	0,015
Tratamiento con ≥ 3 antihipertensivos, n (%)	23 (29,5)	32 (41,0)	0,078
IECA, n (%)	23 (29,5)	21 (26,9)	0,82
ARA II, n (%)	34 (43,6)	37 (47,4)	0,66
Alfabloqueantes, n (%)	9 (11,5)	17 (21,8)	0,039
Betabloqueantes, n (%)	10 (12,8)	20 (25,6)	0,021
Calcioantagonistas, n (%)	24 (30,8)	27 (34,6)	0,58
Diuréticos, n (%)	33 (42,3)	40 (51,3)	0,27
Hipolipemiantes, n (%)	51 (65,4)	61 (78,2)	0,013
Número de hipolipemiantes, media (DE)	0,7 (0,5)	0,9 (0,6)	0,001
Estatinas, n (%)	49 (62,8)	59 (75,6)	0,013
Ezetimiba, n (%)	2 (2,6)	9 (11,5)	0,016
Fenofibrato, n (%)	2 (2,6)	1 (1,3)	1

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Finalmente, hubo un incremento significativo en la prescripción de psicofármacos (del 17,9% al 44,9%) y de analgésicos (del 6,4% al 33,3%), **tabla 13**.

Tabla 13. Fármacos al inicio y al final del estudio: otros fármacos

	Inicio (n= 78)	Final (n= 77)	Valor <i>p</i>
Otros fármacos			
Antiagregantes, n (%)	25 (32,1)	27 (34,6)	0,84
Anticoagulantes, n (%)	5 (6,4)	13 (16,7)	0,005
Psicofármacos, n (%)	14 (17,9)	35 (44,9)	<0,001
Analgésicos, n (%)	5 (6,4)	26 (33,3)	<0,001

En los grupos de fármacos en los que se encontraron diferencias significativas entre el inicio y el final del seguimiento se hizo un análisis comparativo entre hombres y mujeres, apreciándose diferencias significativas en el porcentaje final de prescripción de α -bloqueantes (33,3% en hombres frente a 3,3% en mujeres, $p=0,002$), β -bloqueantes (33,3% en hombres frente a 13,3% en mujeres, $p=0,049$), psicofármacos (63,3% en mujeres frente a 33,3% en varones, $p=0,010$) y en analgésicos (46,7% en mujeres frente a 25,0% en hombres, $p=0,048$) (tabla 14).

Tabla 14. Análisis por sexo de fármacos al final del seguimiento

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor p
Número de fármacos, media (DE)	8,5 (3,0)	8,4 (3,0)	8,8 (3,1)	0,60
Número de antihipertensivos, media (DE)	2,1 (1,2)	2,2 (1,2)	1,9 (1,2)	0,32
Alfabloqueantes, n (%)	17 (21,8)	16 (33,3)	1 (3,3)	0,002
Betabloqueantes, n (%)	20 (25,6)	16 (33,3)	4 (13,3)	0,049
Número de antidiabéticos, media (DE)	1,9 (1,1)	2,0 (1,1)	1,8 (1,2)	0,45
iDPP4, n (%)	29 (37,2)	21 (43,8)	8 (26,7)	0,13
iSGLT2, n (%)	20 (25,6)	14 (29,2)	6 (20,0)	0,37
arGLP-1, n (%)	12 (15,4)	7 (14,6)	5 (16,7)	1
Insulina, n (%)	26 (33,3)	16 (33,3)	10 (33,3)	1
Hipolipemiente, n (%)	61 (78,2)	40 (83,3)	21 (70,0)	0,17
Número de hipolipemiantes, media (DE)	0,9 (0,6)	0,9 (0,5)	0,8 (0,6)	0,55
Estatina, n (%)	59 (75,6)	39 (81,3)	20 (66,7)	0,14
Ezetimiba, n (%)	9 (11,5)	4 (8,3)	5 (16,7)	0,29
Anticoagulantes, n (%)	13 (16,7)	10 (20,8)	3 (10,0)	0,21
Psicofármacos, n (%)	35 (44,9)	16 (33,3)	19 (63,3)	0,010
Analgésicos, n (%)	26 (33,3)	12 (25,0)	14 (46,7)	0,048

arGLP-1: Agonistas del receptor del péptico similar al glucagón tipo 1; iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

4.1.7. CATEGORÍAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El porcentaje de población incluida al inicio del estudio en la categoría de riesgo cardiovascular (RCV) muy alto fue del 80,8% con la clasificación de los Estándares de la SEA 2024 y del 12,2% (14,3% en hombres y 6,7% en mujeres, $p < 0,05$) con los criterios de la Guía ESC 2023 y la PA en consulta y del 12,2% (14,7% en hombres y 6,7% en mujeres) con la PA media global obtenida en la MAPA de 24 y 48 horas (**tabla 15**).

Tabla 15. Categorías de riesgo cardiovascular al inicio del estudio

Según Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular y Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y ECV				
	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor <i>p</i>
RCV muy alto	63 (80,8)	39 (81,3)	24 (80,0)	0,89
RCV alto	15 (19,2)	9 (18,8)	6 (20,0)	
RCV moderado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Según Guía ESC 2023 sobre el manejo de la ECV en pacientes con diabetes^a				
	Total (n= 50)	Hombres (n= 35)	Mujeres (n= 15)	Valor <i>p</i>
Aplicando SCORE2-Diabetes con PA en consulta				0,013
RCV muy alto	6 (12,0)	5 (14,3)	1 (6,7)	
RCV alto	6 (12,0)	6 (17,1)	0 (0)	
RCV moderado	28 (56,0)	20 (57,1)	8 (5,3)	
RCV bajo	10 (20,0)	4 (11,5)	4 (11,4)	
Aplicando SCORE2-Diabetes con PA global de MAPA de 24 h				0,002
RCV muy alto	6 (12,2)	5 (14,7)	1 (6,7)	
RCV alto	4 (8,2)	4 (11,8)	0 (0)	
RCV moderado	28 (57,1)	22 (64,7)	6 (40,0)	
RCV bajo	11 (22,4)	3 (8,8)	8 (53,3)	
Aplicando SCORE2-Diabetes con PA global de MAPA de 48 h				0,005
RCV muy alto	6 (12,2)	5 (14,7)	1 (6,7)	
RCV alto	4 (8,2)	4 (11,8)	0 (0)	
RCV moderado	29 (59,2)	22 (64,7)	7 (46,7)	
RCV bajo	10 (22,4)	3 (8,8)	7 (46,7)	

ECV: Enfermedad cardiovascular; ESC: *European Society Cardiology*; MAPA: Monitorización de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; RCV: Riesgo cardiovascular; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

^a Aplicado a la población candidata.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.1.8. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR AL INICIO DEL ESTUDIO Y EVENTOS CARDIOVASCULARES OCURRIDOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento el 39,7% de la población incluida (31 pacientes) sufrió algún tipo de evento cardiovascular (letal o no letal), sin diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de los distintos tipos de eventos cardiovasculares sufridos por hombres y mujeres, aunque se observó una tendencia a mayor presencia enfermedad arterial periférica (EAP) entre los hombres (35,4% de hombres vs 16,7% de mujeres), **tabla 16**.

Tabla 16. Eventos cardiovasculares totales ocurridos durante el seguimiento

	Total (n= 78)	Hombres (n= 48)	Mujeres (n= 30)	Valor <i>p</i>
Eventos cardiovasculares ^a , n (%)	31 (39,7)	22 (45,8)	9 (30,0)	0,16
Cardiopatía isquémica, n (%)	7 (9,0)	6 (12,5)	1 (3,3)	0,24
ACV, n (%)	7 (9,0)	6 (12,5)	1 (3,3)	0,24
EAP, n (%)	22 (28,2)	17 (35,4)	5 (16,7)	0,073
Insuficiencia cardiaca, n (%)	7 (9,0)	3 (6,3)	4 (13,3)	0,42
Fibrilación auricular, n (%)	10 (12,8)	6 (12,5)	4 (13,3)	1
Éxitus por insuficiencia cardiaca, n (%)	4 (5,1)	1 (2,1)	3 (10,0)	0,29

ACV: Accidente cerebrovascular; EAP: Enfermedad Arterial Periférica.

^a Incluye a los pacientes que han sufrido algún evento cardiovascular, sea cardiopatía isquémica, ACV, EAP, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular o éxitus por insuficiencia cardiaca (o varios).

La estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes al inicio del estudio se hizo con las ecuaciones de riesgo de Framingham original, REGICOR y SCORE2-Diabetes, utilizando como valores de presión arterial (PA) las cifras obtenidas en la consulta y las medias globales de PA en la MAPA de 24 y 48 horas. El riesgo cardiovascular fue significativamente mayor en los hombres en todas las ecuaciones de riesgo, salvo en la original de Framingham y en la de REGICOR calculadas con los valores de PA en consulta, en las que esta diferencia de riesgo no fue estadísticamente significativa (**tablas 17 y 18**).

En el grupo de población candidata a estimación del riesgo coronario en la ecuación de REGICOR (66 pacientes de entre 35-74 años) se produjeron un total de 6 eventos coronarios durante el seguimiento, lo que equivale a un riesgo coronario real del 9,1% (**tabla 17**). El riesgo coronario estimado en la tabla de REGICOR utilizando los valores de la PA en la consulta fue del 7,7% (8,1% en varones y 7,0% en mujeres), lo que supone una

infraestimación del riesgo coronario real en el conjunto de la muestra, más pronunciada cuando el cálculo del riesgo coronario en la ecuación de REGICOR se hizo con las presiones arteriales globales obtenidas en la MAPA de 24 y 48 horas (riesgo coronario del 6,0% en ambos casos).

El riesgo coronario estimado con la ecuación de Framingham fue del 18,2% utilizando los valores de PA en la consulta, sobreestimando en este caso el riesgo coronario real, siendo la sobreestimación menor cuando esta ecuación se calculó con las PA globales obtenidas en la MAPA de 24 y 48 horas (**tabla 17**)

Tabla 17. Riesgo coronario real y riesgo coronario estimado con la función de REGICOR y Framingham

	Total (n= 66 ^a)	Hombres (n= 43)	Mujeres (n= 23)	Valor <i>p</i>
Eventos coronarios ^b , n (%)	6 (9,1)	5 (11,6)	1 (4,3)	0,66
REGICOR con PA clínica (% de riesgo), media (DE)	7,7 (3,6)	8,1 (3,9)	7,0 (3,0)	0,39
REGICOR con PA global de MAPA 24h (% de riesgo), media (DE)	6,0 (2,6)	6,5 (2,9)	5,0 (1,6)	0,016
REGICOR con PA global de MAPA 48h (% de riesgo), media (DE)	6,0 (2,6)	6,5 (2,9)	5,0 (1,6)	0,028
Framingham con PA en consulta (% de riesgo), media (DE)	18,2 (8,6)	19,2 (9,3)	16,3 (7,0)	0,21
Framingham con PA global de MAPA 24h (% de riesgo), media (DE)	14,1 (6,1)	15,9 (6,3)	10,6 (3,8)	<0,001
Framingham con PA global de MAPA 48h (% de riesgo), media (DE)	14,0 (6,0)	15,7 (6,3)	10,8 (3,7)	<0,001

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial.

^a Sujetos del estudio entre 35-74 años. No hubo en el estudio pacientes de 30 a 35 años, por lo que las funciones de REGICOR y Framingham se aplicaron en el mismo grupo de pacientes.

^b Eventos coronarios mortales o no, acaecidos durante los 10 años posteriores a la inclusión en el estudio.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

Un total de 49 pacientes del estudio fueron candidatos a estimación del riesgo cardiovascular global con la ecuación SCORE2-Diabetes, presentando durante el seguimiento un total de 9 eventos, lo que supone un riesgo cardiovascular global real del 18,4%. Sin embargo, el riesgo cardiovascular global estimado en la ecuación SCORE2-Diabetes con la PA media en la consulta fue del 7,3% (8,2% en varones y 5,2% en mujeres, $p < 0,001$) y del 6,9% cuando se utilizó para el cálculo la PA global obtenida en la MAPA de 24

y 48 horas, lo que indica que esta ecuación infraestimó el riesgo cardiovascular global en el conjunto de nuestra población de pacientes (**tabla 18**).

Tabla 18. Riesgo cardiovascular real y riesgo cardiovascular estimado con la función SCORE2-Diabetes

	Total (n= 49 ^a)	Hombres (n= 34)	Mujeres (n= 15)	Valor <i>p</i>
Eventos cardiovasculares incluidos en la función SCORE2-Diabetes ^b , n (%)	9 (18,4)	7 (20,6)	2 (13,3)	0,70
SCORE2-Diabetes con PA en consulta (% de riesgo), media (DE)	7,3 (2,9)	8,2 (2,7)	5,2 (2,1)	<0,001
SCORE2-Diabetes con PA global de MAPA 24h (% de riesgo), media (DE)	6,9 (3,0)	7,9 (2,9)	4,6 (1,9)	<0,001
SCORE2-Diabetes con PA global de MAPA 48h (% de riesgo), media (DE)	6,9 (3,0)	7,9 (2,9)	4,6 (1,9)	<0,001

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial.

^a Población candidata, entre 40 y 69 años, a aplicación de ecuación SCORE2-Diabetes.

^b Eventos coronarios y enfermedad cerebrovascular no mortal, y muerte cardiovascular (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus y muerte súbita), acaecidos durante los 10 años posteriores a la inclusión en el estudio.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.1.9. ÉXITUS

Durante el seguimiento se produjeron un total de 18 muertes (23,4% de la muestra), sin diferencias en el porcentaje de éxitus en hombres y mujeres (21,3% vs 26,7%, $p=0,56$). El 22,2% de las muertes correspondieron, en la clasificación de la CIE-11, a enfermedades del sistema circulatorio, un 16,7 % a enfermedades del sistema respiratorio, y también otro 16,7% a demencias.

4.2. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE MONITORIZACIÓN DE LA MAPA

La comparación de las medias de las PA del registro de la MAPA, en el conjunto de la muestra, entre los diferentes periodos de registro (primer día, segundo día y 48 horas), revela una muy discreta tendencia a valores de PA más bajos a medida que aumenta el tiempo de monitorización, encontrándose mayores diferencias entre el primer y el segundo día, y menores si comparamos el primer día con el global de las 48 horas (**tabla 19**). Aunque pequeñas, estas variaciones alcanzaron significación estadística para las medias de PA globales y diurnas, tanto en la comparación de los valores del primer día con el segundo día, como en la comparación del primer día con las 48 horas.

Tabla 19. Comparación de medias de valores de MAPA de primer día, segundo día y global de 48 horas

	Primer día (n= 74)	Segundo día (n=73)	48 horas (n= 74)	Valor p^a	Valor p^b
PA global					
PAS (mmHg), media (DE)	125,0 (14,4)	123,4 (14,2)	124,3 (14,1)	0,022	0,016
PAD (mmHg), media (DE)	72,2 (8,6)	70,9 (8,5)	71,6 (8,6)	0,001	0,002
PA diurna					
PAS (mmHg), media (DE)	128,4 (15,0)	127,0 (14,9)	127,7 (14,7)	0,022	0,032
PAD (mmHg), media (DE)	75,2 (8,9)	74,1 (8,9)	74,7 (8,9)	0,006	0,025
PA nocturna					
PAS (mmHg), media (DE)	117,0 (15,3)	115,4 (14,9)	116,5 (14,8)	0,082	0,24
PAD (mmHg), media (DE)	65,4 (8,9)	64,2 (8,5)	65,1 (8,6)	0,018	0,15
Descenso nocturno de la PAS (%), media (DE)	8,7 (8,1)	8,8 (7,6)	8,6 (7,5)	0,87	0,80
Descenso nocturno de la PAD (%), media (DE)	12,9 (7,6)	13,0 (8,0)	12,8 (7,2)	0,84	0,90
PP global (mmHg), media (DE)	52,8 (11,1)	52,5 (10,6)	52,7 (10,8)	0,74	0,77
PP diurna (mmHg), media (DE)	53,2 (11,5)	52,9 (11,0)	53,0 (11,1)	0,49	0,41
PP nocturna (mmHg), media (DE)	51,6 (11,7)	51,2 (10,7)	51,5 (11,0)	0,75	0,71

PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PP: Presión del Pulso; PAS: Presión Arterial Sistólica.

^a Valor p de los contrastes entre el primer y segundo día.

^b Valor p de los contrastes entre el primer día y las 48 horas.

En cuanto a las medias del porcentaje de descenso nocturno de la PA, y de las presiones de pulso (PP) no se encontraron diferencias. El porcentaje de descenso nocturno de la PAD fue mayor que el de la PAS (**tabla 19**).

La distribución de los pacientes con PA no óptima y su categorización en función del patrón circadiano de la PA se muestra en la **tabla 20**, para el primer y segundo día, y para el conjunto de las 48 horas de MAPA, destacando la no existencia de diferencias significativas en los parámetros analizados entre los tres periodos de monitorización. Cuando estos análisis se realizaron por separado con los pacientes con y sin diagnóstico de hipertensión arterial tampoco se encontraron diferencias significativas.

Tabla 20. Porcentaje de pacientes con cifras de presión arterial no optima y patrones de descenso nocturno de la presión arterial sistólica en los distintos periodos de registro de la MAPA

	Primer día (n= 74)	Segundo día (n= 73)	48 horas (n= 74)	Valor p ^a	Valor p ^b
PA global elevada (≥130/80), n (%)	27 (36,5)	23 (31,5)	25 (33,8)	0,45	0,63
PA diurna elevada (≥135/85), n (%)	22 (29,7)	20 (27,0)	21 (28,4)	0,69	1
PA nocturna elevada (≥120/70), n (%)	36 (48,6)	28 (38,4)	32 (43,2)	0,092	0,29
No depresión nocturna de la PAS ^c , n (%)	39 (52,7)	35 (47,9)	36 (48,6)	0,66	0,58
Patrón de descenso nocturno de la PAS				0,72	1
<i>Dipper</i> , n (%)	30 (40,5)	33 (45,2)	35 (47,3)		
<i>No dipper</i> , n (%)	32 (43,2)	27 (37,0)	28 (37,8)		
<i>Riser</i> , n (%)	7 (9,5)	8 (11,0)	8 (10,8)		
<i>Dipper extremo</i> , n (%)	5 (6,8)	5 (6,8)	3 (4,1)		

PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica.

^a Valor p de los contrastes entre el primer y segundo día.

^b Valor p de los contrastes entre el primer día y las 48 horas.

^c Descenso relativo de la PAS nocturna respecto a la diurna < 10%.

4.2.1. COMPARACIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS EN LOS DISTINTOS PERIODOS DE LA MAPA EN FUNCIÓN DEL SEXO

Los valores de las PA en las primeras y segundas 24 horas de la MAPA, en hombres y mujeres, se muestran en las **tablas 21** y **22**. En la **tabla 21** se observa que, en el primer día de la MAPA, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las presiones arteriales diastólicas (PAD), tanto en el global de 24 horas como en el periodo diurno y nocturno, presentando valores más elevados los varones, así como un mayor porcentaje de varones (39,1% vs 14,3%, $p=0,023$) con PA diurnas \geq a 135/85 mmHg. En el segundo día de MAPA (**tabla 22**) los hallazgos fueron similares, aunque las cifras de PA eran ligeramente inferiores en todos los periodos, con un mayor porcentaje de varones (40,0% vs 17,9%, $p=0,048$) con presiones arteriales globales \geq de 130/80 mmHg.

Tabla 21. Comparación de los resultados del primer día de la MAPA en función del sexo

	Total (n= 74)	Hombres (n=46)	Mujeres (n=28)	Valor p
PA global				
PAS (mmHg), media (DE)	125,0 (14,4)	127,1 (16,1)	121,5 (10,4)	0,25
PAD (mmHg), media (DE)	72,2 (8,6)	74,4 (8,8)	68,6 (7,1)	0,005
PA diurna				
PAS (mmHg), media (DE)	128,4 (15,0)	131,0 (16,5)	124,2 (11,1)	0,11
PAD (mmHg), media (DE)	75,2 (8,9)	77,5 (9,1)	71,5 (7,3)	0,005
PA nocturna				
PAS (mmHg), media (DE)	117,0 (15,3)	118,1 (16,6)	115,2 (13,1)	0,74
PAD (mmHg), media (DE)	65,4 (8,9)	67,5 (8,9)	62,1 (7,8)	0,010
PA global elevada (\geq 130/80), n (%)	27 (36,5)	19 (41,3)	8 (28,6)	0,27
PA diurna elevada (\geq 135/85), n (%)	22 (29,7)	18 (39,1)	4 (14,3)	0,023
PA nocturna elevada (\geq 120/70), n (%)	36 (48,6)	23 (50,0)	13 (46,4)	0,77
Patrón de descenso nocturno de la PAS				0,17
<i>Dipper</i> , n (%)	30 (40,5)	21 (45,7)	9 (32,1)	
<i>No dipper</i> , n (%)	32 (43,2)	20 (43,5)	12 (42,9)	
<i>Riser</i> , n (%)	7 (9,5)	2 (4,3)	5 (17,9)	
<i>Dipper extremo</i> , n (%)	5 (6,8)	3 (6,5)	2 (7,1)	

PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Tabla 22. Comparación de los resultados del segundo día de la MAPA en función del sexo

	Total (n= 73)	Hombres (n=45)	Mujeres (n=28)	Valor <i>p</i>
PA global				
PAS (mmHg), media (DE)	123,4 (14,2)	125,7 (15,7)	119,8 (10,5)	0,19
PAD (mmHg), media (DE)	70,9 (8,5)	73,3 (8,7)	67,2 (6,8)	0,005
PA diurna				
PAS (mmHg), media (DE)	127,0 (14,9)	129,5 (16,2)	122,8 (11,6)	0,061
PAD (mmHg), media (DE)	74,1 (8,9)	76,3 (9,1)	70,4 (7,4)	0,003
PA nocturna				
PAS (mmHg), media (DE)	115,4 (14,9)	117,1 (17,0)	112,6 (10,3)	0,55
PAD (mmHg), media (DE)	64,2 (8,5)	66,2 (8,8)	60,8 (6,9)	0,004
PA global elevada ($\geq 130/80$), n (%)	23 (31,5)	18 (40,0)	5 (17,9)	0,048
PA diurna elevada ($\geq 135/85$), n (%)	20 (27,0)	17 (37,0)	3 (10,7)	0,014
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$), n (%)	28 (38,4)	19 (42,2)	9 (32,1)	0,39
Patrón de descenso nocturno de la PAS				0,22
<i>Dipper</i> , n (%)	33 (45,2)	20 (44,4)	13 (46,4)	
<i>No dipper</i> , n (%)	27 (37,0)	16 (35,6)	11 (39,3)	
<i>Riser</i> , n (%)	8 (11,0)	4 (8,9)	4 (14,3)	
<i>Dipper extremo</i> , n (%)	5 (6,8)	5 (11,1)	0 (0,0)	

PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Los valores de las presiones arteriales y frecuencia cardiaca en la MAPA de 48 horas, en hombres y mujeres, se muestra en la **tabla 23**, apreciándose valores ligeramente inferiores, a los obtenidos en las primeras 24 horas de MAPA (**tabla 21**), con diferencias estadísticamente significativas en las mayores PAD en los varones, tanto en la PAD global de 48 horas como en la PAD del periodo diurno y nocturno, con un mayor porcentaje de varones (37,0% vs 14,3%, $p=0,036$) con presiones arteriales diurnas \geq a 135/85 mm Hg.

Tabla 23. Comparación de los resultados de la MAPA de 48 horas en función del sexo

	Total (n= 74)	Hombres (n=46)	Mujeres (n=28)	Valor <i>p</i>
PA global				
PAS (mmHg), media (DE)	124,3 (14,1)	126,6 (15,7)	120,6 (10,3)	0,18
PAD (mmHg), media (DE)	71,6 (8,6)	73,8 (8,8)	68,0 (7,0)	0,003
PA diurna				
PAS (mmHg), media (DE)	127,7 (14,7)	130,4 (16,1)	123,3 (11,0)	0,075
PAD (mmHg), media (DE)	74,7 (8,9)	77,1 (9,1)	70,9 (7,1)	0,002
PA nocturna				
PAS (mmHg), media (DE)	116,5 (14,8)	117,9 (16,4)	114,3 (11,5)	0,64
PAD (mmHg), media (DE)	65,1 (8,6)	67,1 (8,5)	61,7 (7,7)	0,007
PP global (mmHg), media (DE)	52,7 (10,8)	52,8 (11,9)	52,6 (8,9)	0,93
FC global (lpm), media (DE)	73,8 (10,4)	72,5 (11,6)	75,8 (7,9)	0,15
PA global elevada ($\geq 130/80$), n (%)	25 (33,8)	19 (41,3)	6 (21,4)	0,080
PA diurna elevada ($\geq 135/85$), n (%)	21 (28,4)	17 (37,0)	4 (14,3)	0,036
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$), n (%)	32 (43,2)	20 (43,5)	12 (42,9)	0,96
Patrón de descenso nocturno de la PAS				0,29
<i>Dipper</i> , n (%)	35 (47,3)	21 (45,7)	14 (50,0)	
<i>No dipper</i> , n (%)	28 (37,8)	20 (43,5)	8 (28,6)	
<i>Riser</i> , n (%)	8 (10,8)	2 (4,3)	6 (21,4)	
<i>Dipper extremo</i> , n (%)	3 (4,1)	3 (6,5)	0 (0,0)	

FC: Frecuencia cardiaca; PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

4.3. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DEPRESORES Y NO DEPRESORES EN LA MAPA DE 24 Y 48 HORAS

Se realizó una comparación de las características clínicas de los pacientes que presentaron un descenso de la PAS nocturna respecto a la PAS diurna $\geq 10\%$ (depresores) frente a aquellos en los que este descenso fue $< 10\%$ (no depresores), tanto en la MAPA de 24 horas (primer día) como en la de 48 horas.

En las siguientes tablas se muestran solamente los datos más relevantes del análisis.

4.3.1. COMPARACIÓN DE PACIENTES DEPRESORES Y NO DEPRESORES EN EL PRIMER DÍA DE LA MAPA

Un total de 39 pacientes (52,7% de la muestra) se comportaron como no depresores de PAS en la MAPA de 24 horas (primer día). Comparados con los pacientes depresores en el mismo periodo de registro, no se apreciaron diferencias por sexo en la prevalencia de ambas categorías, y los pacientes no depresores de la presión tenían más edad (68,5 vs 63,7 años, $p=0,028$), **tabla 24**.

Tabla 24. Características basales en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 24 horas

	Depresores (n= 35)	No depresores (n= 39)	Valor <i>p</i>
Edad (años), media (DE)	63,7 (8,9)	68,5 (9,3)	0,028
Hombres, n (%)	24 (68,6)	22 (56,4)	0,28
Tiempo de evolución de la DM2 a la inclusión (años), media (DE)	6,5 (4,1)	8,6 (7,2)	0,12
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	144,0 (15,5)	140,1 (17,6)	0,32
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	82,5 (11,6)	78,5 (9,3)	0,11
Tabaquismo, n (%)	5 (14,3)	9 (23,1)	0,34
IMC (kg/m ²), media (DE)	30,1 (5,0)	30,8 (6,6)	0,60
Cintura (cm), media (DE)	105,0 (12,1)	106,0 (14,7)	0,76

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IMC: Índice de Masa Corporal; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Los pacientes no depresores presentaban menor tasa de FGe (75,7 vs 86,3 ml/min/1,73m², p=0,027), una mayor prevalencia de ERC (25,6% vs 8,6%), de ITB patológico (38,5% vs 20,0%), de AOS (20,5% vs 8,6%), de HTA (97,4 vs 85,7%) y de dislipemia (82,1% vs 77,1%), aunque sin alcanzar significación estadística en estos cinco últimos casos (**tabla 25**).

Tabla 25. Parámetros analíticos y comorbilidades en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 24 horas

	Depresores (n= 35)	No depresores (n= 39)	Valor p
Hemoglobina glicosilada, media (DE)	6,8 (1,0)	6,6 (1,3)	0,62
LDLc (mg/dl), media (DE)	101,0 (35,0)	94,2 (25,6)	0,34
no-HDLc (mg/dl), media (DE)	128,3 (34,1)	119,1 (28,4)	0,21
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	86,3 (16,5)	75,7 (23,3)	0,027
CACu (mg/g), mediana (RIQ)	6,3 (2,7-10,7)	6,5 (3,8-16,4)	0,24
ERC al inicio del estudio, n (%)	3 (8,6)	10 (25,6)	0,054
Hipertensión arterial al inicio del estudio, n (%)	30 (85,7)	38 (97,4)	0,095
Dislipemia al inicio del estudio, n (%)	27 (77,1)	32 (82,1)	0,60
AOS al inicio, n (%)	3 (8,6)	8 (20,5)	0,15
ITB patológico, n (%)	7 (20,0)	15 (38,5)	0,082
Pacientes con ≥ 3 FRCV mayores, n (%)	27 (77,1)	34 (87,2)	0,26

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; CACu: Cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana; ERC: Enfermedad Renal Crónica; FGe: Filtrado Glomerular Estimado con la fórmula CKD-EPI; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; ITB: Índice Tobillo-Brazo; LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol.

En cuanto a los valores de la MAPA, las cifras de PAD diurna son menores en los pacientes no depresores, y las de PAS en el periodo nocturno mayores (122,9 frente 110,4 mm Hg, p<0,001), teniendo además estos pacientes no depresores una mayor presión del pulso nocturna **tabla 26**.

Tabla 26. Comparación de resultados en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 24 horas

	Depresores (n= 35)	No depresores (n= 39)	Valor <i>p</i>
PA global en MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	123,9 (13,2)	125,9 (15,4)	0,55
PAD (mmHg), media (DE)	73,3 (9,4)	71,2 (7,8)	0,30
PP global en MAPA de 24 horas, n (%)	50,6 (9,7)	54,7 (12,0)	0,11
PA diurna en MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	129,8 (13,7)	127,2 (16,1)	0,45
PAD (mmHg), media (DE)	77,5 (9,5)	73,2 (7,9)	0,039
PA diurna elevada ($\geq 135/85$) en MAPA de 24 h, n (%)	13 (37,1)	9 (23,1)	0,19
PAS nocturna en MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	110,4 (12,3)	122,9 (15,5)	< 0,001
PAD (mmHg), media (DE)	63,9 (9,5)	66,8 (8,1)	0,16
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$) en MAPA de 24 h, n (%)	13 (37,1)	23 (59,0)	0,061
PP nocturna en MAPA de 24h (mmHg), media (DE)	46,5 (8,9)	56,1 (12,1)	< 0,001

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica; PP: Presión del Pulso.

En la **tabla 27** se muestra el riesgo cardiovascular real y el estimado en la función del SCORE2-Diabetes, y el riesgo coronario real y el estimado en la función de REGICOR, no apreciándose diferencias entre pacientes depresores y no depresores.

Tabla 27. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes depresores y no depresores en la MAPA de 24 horas

	Depresores (n= 35)	No depresores (n= 39)	Valor <i>p</i>
Eventos coronarios totales ^a , n (%)	3 (9,1)	3 (10,0)	1
REGICOR (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	8,3 (3,1)	7,5 (4,1)	0,38
- Con PA de MAPA de 24 horas, media (DE)	6,1 (2,0)	5,8 (3,2)	0,74
Eventos CV incluidos en la función SCORE2-Diabetes ^a , n (%)	7 (26,9)	2 (9,1)	0,15
SCORE2-Diabetes (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	7,1 (3,1)	7,7 (2,6)	0,51
- Con PA de MAPA de 24 horas, media (DE)	6,5 (3,0)	7,3 (2,9)	0,36
Eventos CV totales durante el seguimiento, n (%)	16 (45,7)	15 (38,5)	0,53

CV: Cardiovasculares; PA: Presión Arterial; MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

^a Se aplica a la población candidata.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.3.2. COMPARACIÓN DE PACIENTES DEPRESORES Y NO DEPRESORES EN LA MAPA DE 48 HORAS

El porcentaje de pacientes no depresores bajó al 48,6% del total (36 pacientes) en la MAPA de 48 horas. No se encontraron diferencias de edad, sexo ni de PA en consulta entre depresores y no depresores de presión arterial (**tabla 28**).

Tabla 28. Características basales en depresores y no depresores de presión arterial sistólica en MAPA de 48 horas

	Depresores (n= 38)	No depresores (n= 36)	Valor <i>p</i>
Edad (años), media (DE)	64,7 (9,7)	67,8 (8,8)	0,15
Hombres, n (%)	24 (63,2)	22 (61,1)	0,86
Tiempo de evolución de la DM2 a la inclusión (años), media (DE)	7,3 (4,9)	7,9 (7,0)	0,67
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	143,3 (16,3)	140,5 (17,2)	0,47
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	81,2 (11,7)	79,6 (9,4)	0,53
Número de antihipertensivos, media (DE)	1,5 (1,2)	2 (1,2)	0,11
Tabaquismo, n (%)	5 (13,2)	9 (25)	0,19
IMC (kg/m ²), media (DE)	29,6 (5,5)	31,3 (6,2)	0,20
Cintura (cm), media (DE)	103,1 (12,6)	108,1 (14,0)	0,11

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IMC: Índice de Masa Corporal; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Sin embargo, los pacientes no depresores tenían menores tasas de FGe (75,6 vs 85,5 ml/min/1,73m², p=0,043) y mayores cifras de PAS y PAD nocturnas (**tablas 29 y 30**), y un mayor porcentaje de ellos estaban incluidos en la categoría de riesgo cardiovascular muy alto de los Estándares de la SEA y Guía ESC 2019 (91,7% vs 73,7%, p=0,042), **tabla 31**.

Tabla 29. Parámetros analíticos y comorbilidades en pacientes depresores y no depresores de la presión arterial sistólica en la MAPA de 48 horas

	Depresores (n= 38)	No depresores (n= 36)	Valor <i>p</i>
Hemoglobina glicosilada, media (DE)	6,7 (1,0)	6,7 (1,3)	0,92
LDLc (mg/dl), media (DE)	98,6 (30,9)	96,2 (30,2)	0,74
no-HDLc (mg/dl), media (DE)	51,4 (17,1)	50,0 (14,0)	0,70
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	85,5 (17,6)	75,6 (23,1)	0,043
CACu (mg/g), mediana (RIQ)	6,1 (2,9-10,7)	7,3 (3,8-16,9)	0,26
ERC al inicio del estudio, n (%)	4 (10,5)	9 (25,0)	0,10
Hipertensión arterial, n (%)	33 (86,8)	35 (97,2)	0,20
Dislipemia al inicio del estudio, n (%)	28 (73,7)	31 (86,1)	0,18
AOS al inicio, n (%)	3 (7,9)	8 (22,2)	0,083
ITB patológico, n (%)	8 (22,9)	14 (40,0)	0,12
Pacientes con ≥ 3 FRCV mayores, n (%)	28 (73,7)	33 (91,7)	0,042

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; CACu: Cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana; ERC: Enfermedad Renal Crónica; FGe: Filtrado Glomerular Estimado con la fórmula CKD-EPI; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; ITB: Índice Tobillo Brazo; LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol.

Tabla 30. Comparación de resultados en pacientes depresores y no depresores de presión arterial sistólica en la MAPA de 48 horas

	Depresores (n= 38)	No depresores (n= 36)	Valor <i>p</i>
PA global en MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	124,5 (14,1)	124,1 (14,3)	0,89
PAD (mmHg), media (DE)	71,1 (9,0)	72,1 (8,3)	0,62
PA diurna en MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	130,1 (14,7)	125,2 (14,5)	0,15
PAD (mmHg), media (DE)	75,3 (9,0)	74,1 (8,8)	0,55
PA diurna elevada ($\geq 135/85$) en MAPA de 48 h, n (%)	13 (34,2)	8 (22,2)	0,25
PAS nocturna en MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	111,8 (13,3)	121,5 (14,8)	0,004
PAD (mmHg), media (DE)	62,1 (8,2)	68,2 (7,9)	0,002
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$) en MAPA de 48 h, n (%)	11 (28,9)	21 (58,3)	0,011
PP nocturna en MAPA de 48 h (mmHg), media (DE)	49,7 (10,9)	53,4 (10,9)	0,15

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica; PP: Presión del Pulso.

Tabla 31. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones del SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes depresores y no depresores en la MAPA de 48 horas

	Depresores (n= 38)	No depresores (n= 36)	Valor <i>p</i>
Eventos coronarios totales ^a , n (%)	3 (8,8)	3 (10,3)	1
REGICOR (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	8,1 (3,2)	7,7 (4,1)	0,69
- Con PA de MAPA de 48 h, media (DE)	5,9 (2,0)	6 (3,3)	0,93
Eventos CV incluidos en la función SCORE2-Diabetes ^a , n (%)	6 (22,2)	3 (24,3)	0,71
SCORE2-Diabetes (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	7,1 (2,8)	7,6 (3,1)	0,55
- Con PA de MAPA de 48 h, media (DE)	6,6 (2,6)	7,2 (3,4)	0,43
Categoría de riesgo según Estándares de la SEA y Guías ESC 2019			0,042
Muy alto	28 (73,7)	33 (91,7)	
Alto	10 (26,3)	3 (8,3)	
Moderado	0 (0)	0 (0)	
Bajo	0 (0)	0 (0)	
Eventos CV durante el seguimiento, n (%)	16 (42,1)	15 (41,7)	0,97

CV: Cardiovasculares; ESC: *European Society of Cardiology*; MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

^a Se aplica a la población candidata.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.4. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON PATRÓN *DIPPER* FRENTE A *RISER* EN LA MAPA DE 24 Y 48 HORAS

En esta sección se compararon los pacientes con patrón *riser* de ascenso nocturno de la PA (de PAS o de PAD), con los pacientes con patrón *dipper* (PAS y PAD) de descenso nocturno de la PA, y se realizó con los datos de la MAPA del primer día y de la MAPA de 48 horas.

4.4.1. COMPARACIÓN DE PACIENTES *DIPPER* Y *RISER* EN LA MAPA DE 24 HORAS

En la **tablas 32, 33 y 34** se recogen los hallazgos más relevantes encontrados en los pacientes que presentaban estos patrones en el primer día de monitorización. Los pacientes con patrón *riser* tenían más edad (74,6 vs 62,7 años, $p=0,005$), mayor prevalencia de ITB patológico (55,6% vs 15,0%, $p=0,027$), menores valores de PAS y PAD diurna, unas PAS nocturnas de 128,1 frente a 112,7 mmHg ($p=0,007$) y también una mayor presión de pulso nocturna (60,4 vs 45,0, $p= 0,001$).

Tabla 32. Características basales en pacientes con patrón *dipper* y *riser* en MAPA de 24 horas

	<i>Dipper</i> (n= 20)	<i>Riser</i> (n= 9)	Valor <i>p</i>
Edad (años), media (DE)	62,7 (10,6)	74,6 (7,5)	0,005
Hombres, n (%)	13 (65,0)	4 (44,4)	0,42
Tiempo de evolución de la DM2 al inicio del estudio (años), media (DE)	5,3 (3,6)	7,6 (7,1)	0,66
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	141,5 (17,9)	146,11 (20,6)	0,55
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	85,0 (10,2)	80,3 (6,6)	0,22
IMC (kg/m ²), media (DE)	31,6 (5,3)	32,6 (8,3)	0,94
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	86,3 (16,5)	74,7 (19,3)	0,11
CACu (mg/g), mediana (RIQ)	4,6 (2,7-10,1)	11,4 (4,1-17,2)	0,22
ERC al inicio del estudio, n (%)	2 (10,0)	2 (22,2)	0,57
ITB patológico, n (%)	3 (15,0)	5 (55,6)	0,027
Pacientes con ≥ 3 FRCV mayores, n (%)	15 (75,0)	9 (100,0)	0,15

CACu: Cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ERC: Enfermedad renal crónica; FGe: Filtrado Glomerular Estimado con la fórmula CKD-EPI; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; IMC: Índice de Masa Corporal; ITB: Índice tobillo-brazo; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Tabla 33. Comparación de resultados en pacientes con patrón *dipper* y *riser* en la MAPA de 24 horas

	<i>Dipper</i> (n= 20)	<i>Riser</i> (n= 9)	Valor <i>p</i>
PA global en MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	124,5 (14,8)	123,2 (8,7)	0,76
PAD (mmHg), media (DE)	75,0 (9,9)	68,4 (5,4)	0,074
PA diurna en MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	129,6 (15,3)	120,8 (8,0)	0,069
PAD (mmHg), media (DE)	78,3 (10,2)	68,9 (5,3)	0,003
PA diurna elevada ($\geq 135/85$) en MAPA de 24 h, n (%)	6 (30,0)	1 (11,1)	0,38
PAS nocturna en MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	112,7 (13,3)	128,1 (12,5)	0,007
PAD (mmHg), media (DE)	67,7 (8,5)	67,7 (6,8)	0,99
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$) en MAPA de 24 h, n (%)	10 (50,0)	8 (88,9)	0,096
PP nocturna en MAPA de 24h (mmHg), media (DE)	45,0 (9,2)	60,4 (11,0)	0,001

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica; PP: Presión del Pulso.

En la siguiente tabla se observa un mayor riesgo coronario y cardiovascular estimado en los pacientes con patrón *riser*, sin ser estadísticamente significativo.

Tabla 34. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones del SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes con patrón *dipper* y *riser* en la MAPA de 24 horas

	<i>Dipper</i> (n= 20)	<i>Riser</i> (n= 9)	Valor <i>p</i>
Eventos coronarios totales ^a , n (%)	2 (9,1)	0 (0,0)	1
REGICOR (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	7,7 (2,4)	11,7 (5,0)	0,11
- Con PA de MAPA de 24 h, media (DE)	5,9 (1,5)	7,2 (2,0)	0,11
Eventos CV incluidos en la función SCORE2-Diabetes ^a , n (%)	4 (26,7)	0 (0,0)	1
SCORE2-Diabetes (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	6,2 (2,9)	8,7 (2,2)	0,19
- Con PA de MAPA de 24 h, media (DE)	5,7 (2,6)	7,9 (2,3)	0,20
Eventos CV durante el seguimiento, n (%)	7 (35,0)	5 (55,6)	0,42

CV: Cardiovasculares; PA: Presión Arterial; MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

^a Se aplica a la población candidata.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.4.2. COMPARACIÓN DE PACIENTES *DIPPER* Y *RISER* EN LA MAPA DE 48 HORAS

El número de pacientes con patrón *dipper* aumentó de 20 a 26 en la MAPA de 48 horas (**tablas 35, 36 y 37**). Los pacientes con patrón *riser* tenían una edad media superior (73,1 vs 64,1 años, $p=0,030$), menores PAS y PAD diurnas y mayores PAS nocturnas (127,0 frente a 114,7 mm Hg, $p=0,007$), y mayor presión del pulso nocturna. Estos resultados son prácticamente idénticos a los obtenidos con la MAPA de 24 horas.

Tabla 35: Características basales en pacientes con patrón *dipper* y *riser* en MAPA de 48 horas

	<i>Dipper</i> (n= 26)	<i>Riser</i> (n= 9)	Valor <i>p</i>
Edad (años), media (DE)	64,1 (10,7)	73,1 (8,4)	0,030
Hombres, n (%)	17 (65,4)	3 (33,3)	0,13
Tiempo de evolución de la DM2 a la inclusión (años), media (DE)	6,5 (4,4)	6,2 (6,5)	0,47
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	141,3 (16,6)	149,1 (17,8)	0,24
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	82,8 (10,2)	81,3 (6,5)	0,70
IMC (kg/m ²), media (DE)	30,5 (5,8)	32,9 (8,3)	0,49
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	84,5 (20,2)	75,6 (19,4)	0,18
CACu (mg/g), mediana (RIQ)	5,3 (2,7-10,7)	11,4 (6,2-17,2)	0,093
ERC al inicio del estudio, n (%)	4 (15,4)	2 (22,2)	0,64
ITB patológico, n (%)	6 (23,1)	4 (44,4)	0,22
Pacientes con ≥ 3 FRCV mayores, n (%)	18 (69,2)	9 (100,0)	0,081

CACu: Cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ERC: Enfermedad renal crónica; FGe: Filtrado Glomerular Estimado con la fórmula CKD-EPI; FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; IMC: Índice de Masa Corporal; ITB: Índice tobillo-brazo; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Tabla 36. Comparación de resultados en pacientes con patrón *dipper* y *riser* en la MAPA de 48 horas

	<i>Dipper</i> (n= 26)	<i>Riser</i> (n= 9)	Valor <i>p</i>
PA global en MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	126,1 (15,4)	122,3 (9,2)	0,57
PAD (mmHg), media (DE)	72,3 (9,4)	67,6 (7,1)	0,18
PA diurna en MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	131,0 (16,0)	119,9 (8,7)	0,038
PAD (mmHg), media (DE)	76,1 (9,5)	68,0 (7,4)	0,028
PA diurna elevada ($\geq 135/85$) en MAPA de 48 h, n (%)	9 (34,6)	0 (0,0)	0,074
PAS nocturna en MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	114,7 (14,1)	127,0 (11,5)	0,007
PAD (mmHg), media (DE)	64,8 (7,7)	67,4 (8,1)	0,39
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$) en MAPA de 48 h, n (%)	10 (38,5)	6 (66,7)	0,25
PP nocturna en MAPA de 48h (mmHg), media (DE)	49,8 (11,7)	59,6 (8,9)	0,016

PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica; PP: Presión del Pulso.

En la siguiente tabla se aprecia un mayor riesgo coronario estimado en los pacientes con patrón *riser*, sin diferencia estadísticamente significativa respecto al estimado en los *dipper*.

Tabla 37. Riesgos cardiovascular y coronario, reales y estimados, en las funciones del SCORE2-Diabetes y REGICOR en pacientes con patrón *dipper* y *riser* en la MAPA de 48 horas

	<i>Dipper</i> (n= 26)	<i>Riser</i> (n= 9)	Valor <i>p</i>
Eventos coronarios totales ^a , n (%)	2 (9,1)	1 (14,3)	1
REGICOR (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	7,9 (2,6)	11,3 (4,7)	0,11
- Con PA de MAPA de 48 h, media (DE)	6,1 (1,8)	7,1 (1,9)	0,16
Eventos CV incluidos en la función SCORE2-Diabetes ^a , n (%)	4 (20,0)	1 (25,0)	1
SCORE2-Diabetes (% de riesgo) ^a			
- Con PA en consulta, media (DE)	7,2 (2,9)	7,9 (2,4)	0,67
- Con PA de MAPA de 48 h, media (DE)	6,7 (2,8)	7,1 (2,3)	0,80
Eventos CV durante el seguimiento, n (%)	11 (42,3)	5 (55,6)	0,70

CV: Cardiovasculares; PA: Presión Arterial; MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

^a Se aplica a la población candidata.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ITB NORMAL E ITB PATOLÓGICO

El 29,5% de los pacientes presentaban un ITB patológico (37,5% en hombres y 16,7% en mujeres, $p=0,081$) en el momento de inclusión en el estudio, como se ha mencionado anteriormente.

Se realizó un análisis comparativo de las características clínicas de los pacientes que presentaron un ITB normal frente a los que presentaron un ITB patológico. En las siguientes tablas se detallan los datos más relevantes de este análisis.

Entre los pacientes con ITB patológico había más varones, aunque sin llegar a ser significativa esta diferencia, más pacientes con ERC (34,8% vs 10,9%, $p=0,021$) y más pacientes con DOD, sin alcanzar tampoco significación estadística en este último caso, ni en el resto de factores de riesgo analizados, tanto incluidos como no incluidos en la **tabla 38**.

Tabla 38. Características basales en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico

	ITB normal (n= 55)	ITB patológico (n= 23)	Valor <i>p</i>
Edad (años), media (DE)	65,8 (9,1)	68,4 (9,1)	0,27
Hombres, n (%)	29 (52,7)	17 (73,9)	0,081
Tiempo de evolución de la DM2 a la inclusión (años), mediana (RIQ)	5,7 (3,7-11,5)	9,2 (1,8-11,7)	0,68
Fumadores, n (%)	8 (14,5)	5 (21,7)	0,51
Obesidad según IMC, n (%)	26 (47,3)	11 (47,8)	1
Obesidad abdominal, n (%)	42 (76,4)	16 (69,6)	0,54
Cintura de riesgo, n (%)	6 (10,9)	5 (21,7)	0,29
Hipertensión arterial, n (%)	48 (87,3)	20 (87,0)	1
Dislipemia, n (%)	42 (76,4)	16 (69,6)	0,54
Enfermedad renal crónica, n (%)	6 (10,9)	8 (34,8)	0,021
Daño de órgano diana, n (%)	2 (3,6)	4 (17,4)	0,060

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IMC: Índice de masa corporal.

Acorde con la mayor prevalencia de ERC entre los pacientes con ITB patológico, éstos presentaban menores tasas de FGe y mayores cifras de CACu. Y no se encontraron diferencias significativas en los valores de PA en consulta ni en los lípidos (**tabla 39**), y tampoco las hubo en el porcentaje de pacientes con cifras controladas de PA y de lípidos, ni en el porcentaje de prescripción de hipolipemiantes, antihipertensivos, antidiabéticos y antiagregantes plaquetarios.

Tabla 39. Presión arterial clínica y parámetros analíticos en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico

	ITB normal (n= 55)	ITB patológico (n= 23)	Valor <i>p</i>
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	140,9 (15,1)	142,3 (19,1)	0,73
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	82,0 (9,6)	77,7 (11,2)	0,10
Presión del pulso en consulta (mmHg), media (DE)	58,9 (14,1)	64,6 (12,7)	0,11
Hemoglobina glicosilada (%), media (DE)	6,6 (1,1)	6,9 (1,3)	0,41
LDLc (mg/dl), media (DE)	99,1 (32,4)	91,8 (28,3)	0,36
HDLc (mg/dl), media (DE)	53,3 (14,3)	47,5 (17,8)	0,14
no-HDLc (mg/dl), media (DE)	125,5 (33,8)	117,5 (28,2)	0,33
Ácido úrico (mg/dl), media (DE)	5,6 (1,4)	6,0 (1,6)	0,24
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	84,3 (18,2)	71,6 (24,3)	0,034
CACu (mg/g), mediana (RIQ)	5,7 (3,1-9,9)	13,4 (5,4-34,8)	0,007

CACu: Cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana; FGe: Filtrado Glomerular Estimado con la fórmula CKD-EPI; HDLc: HDL colesterol; LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

En cuanto a los resultado obtenidos en la MAPA (**tabla 40**), se detectó una tendencia a mayores valores de PAS nocturna en pacientes con ITB patológico frente a los que tenían ITB normal, sin llegar a ser estadísticamente significativa. Se observó la misma tendencia en los niveles de PP, sin alcanzar tampoco significación. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con cifras de PA por encima de los umbrales de normalidad. Se encontraron hallazgos prácticamente similares con MAPA de 24 y 48 horas.

Tabla 40. Valores de presión arterial en la MAPA de 24 y 48 horas en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico

	ITB normal (n= 51)	ITB patológico (n= 23)	Valor <i>p</i>
PAS global (mmHg), media (DE)			
MAPA de 24 horas	124,3 (12,6)	127,5 (18,2)	0,40
MAPA de 48 horas	123,6 (12,2)	126,3 (18,4)	0,48
PAD global (mmHg), media (DE)			
MAPA de 24 horas	72,5 (9,2)	71,4 (8,2)	0,63
MAPA de 48 horas	72,0 (9,0)	70,4 (8,5)	0,50
PAS diurna (mmHg), media (DE)			
MAPA de 24 horas	128,1 (13,6)	130,1 (18,5)	0,60
MAPA de 48 horas	127,4 (18,8)	128,8 (18,8)	0,73
PAD diurna (mmHg), media (DE)			
MAPA de 24 horas	75,8 (9,3)	73,8 (8,6)	0,40
MAPA de 48 horas	75,3 (9,2)	73,1 (8,6)	0,36
PAS nocturna (mmHg), media (DE)			
MAPA de 24 horas	115,1 (12,7)	121,6 (19,4)	0,16
MAPA de 48 horas	114,8 (12,0)	121,0 (19,1)	0,17
PAD nocturna (mmHg), media (DE)			
MAPA de 24 horas	65,0 (9,3)	66,2 (8,6)	0,62
MAPA de 48 horas	64,7 (9,2)	65,9 (8,1)	0,61
PP nocturna (mmHg), media (DE)			
- MAPA de 24 horas	50,1 (10,1)	55,4 (13,6)	0,074
- MAPA de 48 horas	50,1 (9,0)	55,1 (13,4)	0,070

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica; PP: Presión del Pulso.

Los pacientes con ITB patológico en comparación con los pacientes con ITB normal presentaban un menor porcentaje de descenso nocturno de la PA, que fue significativo para la PAD con la MAPA de 48 horas y al límite de la significación con la de 24 horas (**tabla 41**). El porcentaje de pacientes con patrón *riser* de PAD fue significativamente superior entre los que tenían ITB patológico (21,7% en los pacientes con ITB patológico vs 0% en los pacientes con ITB normal, $p=0,002$ en MAPA de 24 horas), con similar resultado al prolongar la monitorización a 48 horas.

Tabla 41. Resultado de la MAPA de 24 y 48 horas en relación al descenso nocturno de la presión arterial en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico

	ITB normal (n= 51)	ITB patológico (n= 23)	Valor p
Descenso nocturno de la PAS (%) , mediana (RIQ)			
- MAPA de 24 horas	10,6 (5,7-13,8)	6,9 (3,3-12,4)	0,088
- MAPA de 48 horas	10,5 (6,2-13,2)	6,7 (0,89-11,6)	0,080
Descenso nocturno de la PAD (%) , mediana (RIQ)			
- MAPA de 24 horas	13,2 (10,3-16,7)	10,6 (1,1-18,0)	0,059
- MAPA de 48 horas	13,3 (10,7-16,8)	11,2 (5,5-14,8)	0,038
No depresor nocturno de la PAS^a , n (%)			
- MAPA de 24 horas	22 (43,1)	15 (65,2)	0,082
- MAPA de 48 horas	21 (41,2)	14 (60,9)	0,12
No depresor nocturno de la PAD^a , n (%)			
- MAPA de 24 horas	11 (21,6)	10 (43,5)	0,056
- MAPA de 48 horas	11 (21,6)	10 (43,5)	0,056
Patrón Riser de PAS , n (%)			
- MAPA 24 horas	3 (5,9)	3 (13,0)	0,37
- MAPA 48 horas	4 (7,8)	3 (13,0)	0,67
Patrón Riser de PAD , n (%)			
- MAPA 24 horas	0 (0,0)	5 (21,7)	0,002
- MAPA 48 horas	0 (0,0)	4 (17,4)	0,008

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

^a Pacientes con descenso relativo de la PA nocturna respecto a la diurna < 10%.

La presentación de eventos cardiovasculares en función del ITB se muestra en la **tabla 42**, destacando que entre los pacientes con un ITB patológico, el 39,1% desarrolló algún evento cardiovascular fuera de las extremidades inferiores a lo largo del seguimiento, frente al 16,4% de los que no presentaron un ITB patológico ($p=0,031$).

Tabla 42: Morbimortalidad cardiovascular en función del ITB

	ITB normal (n= 55)	ITB patológico (n= 23)	Valor p
Eventos cardiovasculares totales ^a , n (%)	9 (16,4)	9 (39,1)	0,031
Eventos coronarios, n (%)	1 (1,8)	5 (21,7)	0,008
Accidente cerebrovascular, n (%)	5 (9,1)	2 (8,7)	1
Insuficiencia cardiaca, n (%)	2 (3,6)	5 (21,7)	0,022
Fibrilación auricular, n (%)	4 (7,3)	5 (21,7)	0,11
Éxitus por insuficiencia cardiaca, n (%)	1 (1,8)	3 (13,0)	0,076

^a Incluye a los pacientes que han sufrido algún evento cardiovascular, sea cardiopatía isquémica, ACV, EAP, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular o éxitus por insuficiencia cardiaca (o varios).

Las ecuaciones de riesgo coronario (REGICOR) y cardiovascular (SCORE2-Diabetes) estimaron un riesgo mayor en los pacientes con ITB patológico frente a los pacientes con ITB normal (**tabla 43**). Los pacientes con ITB patológico tuvieron una prevalencia significativamente mayor de eventos coronarios totales (23,5% vs 2,0%, $p=0,014$).

Tabla 43. Estimación del riesgo coronario con la ecuación del REGICOR y del riesgo cardiovascular con la del SCORE2-Diabetes en pacientes con ITB normal y pacientes con ITB patológico

	ITB normal (n= 49)	ITB patológico (n= 17)	Valor <i>p</i>
Eventos coronarios totales, n (%)	1 (2,0)	4 (23,5)	0,014
REGICOR (% de riesgo), media (DE)			
- Calculado con PA en consulta	7,2 (3,3)	9,1 (4,6)	0,14
- Calculado con PA global de MAPA de 24 h	5,6 (1,9)	7,1 (4,0)	0,15
- Calculado con PA global de MAPA de 48 h	5,5 (1,9)	7,2 (3,9)	0,13
	ITB normal (n= 35)	ITB patológico (n= 14)	Valor <i>p</i>
Eventos CV incluidos en la función SCORE2-Diabetes, n (%)	5 (14,3)	3 (21,4)	0,67
SCORE2-Diabetes (% de riesgo), media (DE)			
- Cálculo con PA en consulta	6,7 (2,8)	8,8 (3,1)	0,031
- Cálculo con PA global de MAPA de 24 h	6,4 (2,8)	8,3 (3,3)	0,062
- Calculado con PA global de MAPA de 48 h	6,4 (2,8)	8,3 (3,3)	0,063

CV: Cardiovasculares; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: Presión Arterial

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre la población candidata a la aplicación de cada ecuación.

4.6. COMPARACIÓN DE PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIOVASCULARES

El 39,7% de la población estudiada (31 pacientes, 71,0% de ellos varones) presentó algún tipo de evento cardiovascular durante el seguimiento, como se ha comentado previamente. La comparación entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares se muestra en las siguientes tablas. No hubo diferencias significativas en las prevalencias de estilos de vida ni en la de presencia de antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares en edades tempranas (**tabla 44**). Relativo al nivel de estudios destacó un mayor porcentaje de pacientes sin estudios entre quienes presentaron eventos cardiovasculares (28,0% frente a 12,1%), aunque sin alcanzar significación estadística (**tabla 44**).

Tabla 44. Características basales en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 47)	Con Eventos (n= 31)	Valor p
Edad (años), media (DE)	65,8 (9,4)	66,9 (9,4)	0,61
Hombres, n (%)	26 (55,3)	22 (71,0)	0,16
AF de primer grado de ECV precoz, n (%)	11 (23,4)	7 (22,6)	0,93
Tiempo de evolución de la DM2 a la inclusión (años), media (DE)	8,1 (6,8)	7,9 (6,8)	0,92
Tiempo de evolución de la DM2, al final del seguimiento (años), media (DE)	17,9 (6,9)	20,1 (7,4)	0,19
Fumadores, n (%)	7 (14,9)	7 (22,6)	0,39
Consumo de alcohol, n (%)	18 (38,3)	12 (38,7)	0,97
Actividad física aceptable, n (%)	20 (52,6)	12 (50,0)	0,84
Dieta mediterránea, n (%)	13 (35,1)	6 (28,6)	0,61
Factores de riesgo psicosocial, n (%)	26 (74,3)	21 (80,8)	0,55
Adherencia terapéutica, n (%)	29 (82,9)	20 (76,9)	0,56
Nivel de estudios, n (%)			0,068
- Sin estudios	4 (12,1)	7 (28,0)	
- 1ª etapa de ed. secundaria e inferior	15 (45,5)	13 (52,0)	
- 2ª etapa de ed. secundaria y ed. postsecundaria no superior	7 (21,2)	1 (4,0)	
- Educación superior	7 (21,2)	4 (16,0)	

AF: Antecedentes Familiares; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ECV: Enfermedad cardiovascular; Ed.: Educación

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.6.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS EN PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIOVASCULARES

En cuanto a los valores de parámetros bioquímicos en los pacientes con y sin eventos cardiovasculares (**tabla 45**) cabe destacar que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol y de hemoglobina glicosilada, y sí que las hubo en los niveles de ácido úrico y cociente de albúmina/creatinina en orina que fueron mayores en los pacientes con eventos, y en la tasa de FGe que fue menor en estos pacientes.

Tabla 45. Parámetros analíticos en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 47)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
Hemoglobina glicosilada (%), media (DE)	6,7 (1,1)	6,8 (1,1)	0,73
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	175,3 (32,3)	172,2 (43,7)	0,72
LDLc (mg/dl), media (DE)	96,0 (28,9)	98,4 (33,4)	0,74
LDLc en objetivo ^a (Guía ESC 2023) ^b , n (%)	15 (51,7)	7 (33,3)	0,20
LDLc en objetivo ^a (Estándares SEA 2024) ^c n (%)	4 (8,5)	3 (9,7)	1
LDLc < 100 mg/dl, n (%)	25 (53,2)	17 (54,8)	0,89
LDLc < 70 mg/dl, n (%)	10 (21,3)	6 (19,4)	0,84
LDLc < 55 mg/dl, n (%)	2 (4,3)	2 (6,5)	1
HDLc (mg/dl), media (DE)	52,9 (14,7)	48,5 (16,4)	0,22
no-HDLc (mg/dl), media (DE)	122,4 (30,5)	123,7 (33,6)	0,86
no-HDLc en objetivo ^a (Guía ESC 2023) ^b , n (%)	15 (51,7)	6 (28,6)	0,10
no-HDLc en objetivo ^a (Estándares SEA 2024) ^c , n (%)	5 (10,6)	4 (12,9)	1
no-HDLc < 130 mg/dl, n (%)	28 (59,6)	19 (61,3)	0,88
no-HDLc < 100 mg/dl, n (%)	10 (21,3)	10 (32,3)	0,28
no-HDLc < 85 mg/dl, n (%)	4 (8,5)	3 (9,7)	1
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIQ)	121,0 (87,0-147,0)	118,0 (78,0-165,0)	0,86
Ácido úrico (mg/dl), media (DE)	5,3 (1,2)	6,1 (1,7)	0,033
FGe (ml/min/1,73m ²), media (DE)	86,6 (15,0)	73,2 (25,1)	0,010
CACu (mg/g) mediana (RIQ)	5,0 (3,4-9,5)	10,7 (4,3-28,7)	0,020

CACu: Cociente albúmina/creatinina en orina; FGe: Filtrado Glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI; HDLc: HDL colesterol; LDLc: LDL colesterol; no-HDLc: no-HDL colesterol.

^a Los niveles objetivos de LDLc y HDLc considerados aparecen en la Tabla 4 y en el apartado Metodología.

^b Aplicando la categorización de riesgo según la Guía ESC 2023 sobre el manejo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes, a la población candidata. Se obtuvieron resultados similares usando presión arterial en consulta y en MAPA de 24 y 48 h.

^c Aplicando la categorización de riesgo de acuerdo Estándares de la SEA 2024 y Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular.

4.6.2. COMORBILIDADES EN PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIOVASCULARES

En la **tabla 46** se recoge la prevalencia de comorbilidades presentes en la población al comienzo de su inclusión en el estudio. La prevalencia de obesidad fue del 58,1% en la población que sufrió eventos cardiovasculares y del 46,8% en quienes no los presentaron ($p=0,33$) y la de hipertensión arterial del 93,5% y 89,4%, respectivamente ($p=0,70$). Tampoco hubo diferencias significativas en la prevalencia de dislipemia, hiperuricemia, síndrome metabólico ni trastorno ansioso-depresivo, y sí las hubo en la de ERC (32,3% y 8,5%, $p=0,007$, en los pacientes con y sin eventos cardiovasculares respectivamente).

Tabla 46. Prevalencia de comorbilidades y datos antropométricos al inicio del estudio en población con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 47)	Con Eventos (n= 31)	Valor p
IMC (kg/m ²), media (DE)	30,2 (5,8)	30,7 (5,8)	0,74
Obesidad según IMC, n (%)	22 (46,8)	18 (58,1)	0,33
Cintura (cm), media (DE)	105,1 (13,6)	105,5 (12,9)	0,91
Obesidad abdominal, n (%)	38 (80,9)	24 (77,4)	0,71
Cintura de riesgo, n (%)	6 (12,8)	5 (16,1)	0,75
Enfermedad renal crónica, n (%)	4 (8,5)	10 (32,3)	0,007
HVI por electrocardiograma, n (%)	1 (2,1)	2 (6,5)	0,56
HVI por ecocardiograma, n (%)	6 (46,2)	7 (35,0)	0,52
Hipertensión arterial, n (%)	42 (89,4)	29 (93,5)	0,70
Dislipemia, n (%)	40 (85,1)	22 (71,0)	0,13
Hiperuricemia, n (%)	4 (8,5)	3 (9,7)	1
Número de FRCV mayores, media (DE)	3,1 (0,9)	3,3 (1,0)	0,64
Pacientes con ≥ 3 FRCV mayores, n (%)	37 (78,7)	26 (83,9)	0,57
Trastorno de ansiedad o depresivo, n (%)	13 (27,7)	4 (12,9)	0,12
Síndrome metabólico por criterios NCEP ATP III, n (%)	33 (70,2)	23 (74,2)	0,70
Síndrome metabólico según criterios IDF, n (%)	43 (91,5)	29 (93,5)	1
Síndrome metabólico según criterios unificados, n (%)	44 (93,6)	31 (100)	0,27

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda; IDF: International Diabetes Federation; IMC: Índice de Masa Corporal; NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.6.3. FÁRMACOS PRESCRITOS AL INICIO DEL ESTUDIO EN LOS PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIOVASCULARES

En lo relativo al tratamiento prescrito a los pacientes del estudio cabe destacar (**tabla 47**) que no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con y sin eventos cardiovasculares que recibían tratamiento farmacológico antihipertensivo (87,1% frente a 80,9%, $p=0,47$), aunque sí las hubo en el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con tres o más de estos fármacos (41,9% entre quienes presentaron eventos frente a 21,3% entre los que no, $p=0,050$). Hubo diferencias, próximas a la significación estadística, en los porcentajes de pacientes tratados con fármacos hipolipemiantes, glucosúricos, antiagregantes o psicofármacos, con mayor prescripción de antiagregantes y menor prescripción de hipolipemiantes, glucosúricos y psicofármacos en quienes sufrieron eventos.

Tabla 47. Fármacos prescritos al inicio del estudio en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 47)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
Número de fármacos prescritos, media (DE)	5,2 (2,1)	5,4 (2,7)	0,80
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	38 (80,9)	27 (87,1)	0,47
Tratamiento \geq 3 antihipertensivos al inicio del estudio, n (%)	10 (21,3)	13 (41,9)	0,050
Tratamiento hipolipemiante, n (%)	34 (72,3)	17 (54,8)	0,11
Tratamiento antiagregante, n (%)	12 (25,5)	13 (41,9)	0,13
Metformina, n (%)	32 (68,1)	19 (61,3)	0,54
Sulfonilureas, n (%)	7 (14,9)	6 (19,4)	0,60
iDPP4, n (%)	12 (25,5)	6 (19,4)	0,53
Insulina, n (%)	7 (14,9)	7 (22,9)	0,39
iSGLT2, n (%)	4 (8,5)	0 (0)	0,15
arGLP-1, n (%)	2 (4,3)	0 (0)	0,51
Psicofármacos, n (%)	11 (23,4)	3 (9,7)	0,12

arGLP-1: Agonistas del receptor del péptico similar al glucagón tipo 1; iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; iSGL2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

4.6.4. VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA Y EN LA MAPA EN PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIOVASCULARES

Los datos relativos a las tomas de PA en la consulta médica se muestran en la **tabla 48**, no existiendo diferencias significativas en los pacientes con y sin eventos

cardiovasculares en las medias de PAS, ni en el porcentaje de pacientes con presión del pulso elevada ni en el porcentaje de pacientes con cifras presión arterial dentro del objetivo terapéutico recomendado en pacientes diabéticos. La PAD en consulta fue menor en los pacientes con eventos, aunque sin llegar a la significación estadística (77,6 vs 82,5 mmHg, $p=0,072$).

Tabla 48. Valores de presión arterial en consulta en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 47)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
PAS en consulta (mmHg), media (DE)	142,4 (16,1)	142,1 (17,2)	0,95
PAD en consulta (mmHg), media (DE)	82,5 (8,2)	77,6 (13,1)	0,072
PA en consulta en objetivo, n (%)	5 (10,6)	2 (6,5)	0,70
Presión del pulso en consulta (mmHg), media (DE)	59,8 (14,3)	64,5 (15,7)	0,18
Presión del pulso en consulta elevada, n (%)	26 (55,3)	19 (61,3)	0,60

PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

Los principales datos extraídos de los valores registrados en las MAPA de 24 y 48 horas se exponen a continuación (**tabla 49**). Destacan mayores cifras de PAS en el grupo de pacientes con eventos cardiovasculares, tanto para las medias globales, como para las medias en el periodo diurno y nocturno, con cifras similares en el MAPA de 24 y 48 horas, aunque estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, siendo la mayor PAS del periodo nocturno de la MAPA de 48 horas la que más se aproxima a la significación estadística (119,9 mmHg en pacientes con eventos cardiovasculares vs 114,0 mmHg en pacientes sin eventos, $p=0,091$).

En la **tabla 50** se muestran los porcentajes de pacientes con y sin eventos cardiovasculares con presiones arteriales por encima de los valores aceptados como óptimos en los diferentes periodos de la MAPA (diurno, nocturno y global), tanto para la MAPA de 24 horas como para la de 48 horas. No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis, aunque el porcentaje de pacientes con presiones arteriales por encima de los valores óptimos fue mayor en el grupo de quienes sufrieron eventos cardiovasculares, con una diferencia en el límite de la significación estadística para la media de la PA en el periodo diurno en la MAPA de 24 horas, que fue $\geq 135/85$ mmHg en el 41,9% de los pacientes con episodios cardiovasculares frente al 20,9% de quienes no los presentaron ($p=0,051$, **tabla 50**).

Tabla 49. Valores de presión arterial en la MAPA de 24 y 48 horas en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 43)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
PA global de MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	122,8 (12,7)	128,0 (16,2)	0,12
PAD (mmHg), media (DE)	71,7 (8,9)	72,9 (8,3)	0,55
PA diurna de MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	126,1 (13,4)	131,6 (16,5)	0,12
PAD (mmHg), media (DE)	74,8 (9,0)	75,8 (8,8)	0,61
PA nocturna de MAPA de 24 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	114,9 (13,3)	120,0 (17,6)	0,16
PAD (mmHg), media (DE)	64,8 (9,0)	66,3 (8,7)	0,49
PA global de MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	122,3 (12,1)	127,2 (16,3)	0,16
PAD (mmHg), media (DE)	71,3 (8,6)	72,1 (8,7)	
PA diurna de MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	125,9 (13,0)	130,3 (16,7)	0,20
PAD (mmHg), media (DE)	74,4 (9,0)	75,2 (8,8)	0,73
PA nocturna de MAPA de 48 horas			
PAS (mmHg), media (DE)	114,0 (12,3)	119,9 (17,3)	0,091
PAD (mmHg), media (DE)	64,3 (8,5)	66,1 (8,7)	0,36

PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

Tabla 50. Clasificación de pacientes con y sin eventos cardiovasculares según valores de presión arterial no óptimas en MAPA de 24 y 48 horas

	Sin Eventos (n= 43)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
PA global elevada ($\geq 130/80$), n (%)			
- MAPA de 24 horas	13 (30,2)	14 (45,2)	0,19
- MAPA de 48 horas	11 (25,6)	14 (45,2)	0,079
PA diurna elevada ($\geq 135/85$), n (%)			
- MAPA de 24 horas	9 (20,9)	13 (41,9)	0,051
- MAPA de 48 horas	9 (20,9)	12 (38,7)	0,094
PA nocturna elevada ($\geq 120/70$), n (%)			
- MAPA de 24 horas	19 (44,2)	17 (54,8)	0,37
- MAPA de 48 horas	17 (39,5)	15 (48,4)	0,45

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

Las medias de la presión del pulso (PP) tanto globales como en los periodos diurnos y nocturnos en las MAPA de 24 y 48 horas están recogidas en la **tabla 51**, encontrándose valores superiores en los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares, en ambas monitorizaciones, aunque solo alcanzó significación estadística el mayor porcentaje de pacientes con PP global elevada en la MAPA de 48 horas (35,5% vs 14,0%, $p=0,030$). Solamente en este parámetro de la PP es donde se visualizan diferencias entre la MAPA de 24 y 48 horas, no habiendo otras diferencias reseñables en el resto de parámetros.

Tabla 51. Presión del pulso en MAPA de 24 y 48 horas en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 43)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
PP global (mmHg), media (DE)			
- MAPA de 24 horas	51,1 (9,2)	55,1 (13,1)	0,13
- MAPA de 48 horas	51,0 (8,8)	55,1 (12,9)	0,13
PP global elevada (≥ 60 mmHg), n (%)			
- MAPA de 24 horas	8 (18,6)	9 (29,0)	0,29
- MAPA de 48 horas	6 (14,0)	11 (35,5)	0,030
PP diurna (mmHg), media (DE)			
- MAPA de 24 horas	51,3 (9,5)	55,8 (13,4)	0,10
- MAPA de 48 horas	51,4 (9,3)	55,1 (13,1)	0,16
PP diurna elevada (≥ 60 mmHg), n (%)			
- MAPA de 24 horas	7 (16,3)	11 (35,5)	0,057
- MAPA de 48 horas	6 (14,0)	9 (29,0)	0,11
PP nocturna (mmHg), media (DE)			
- MAPA de 24 horas	50,0 (10,1)	53,7 (13,5)	0,18
- MAPA de 48 horas	49,8 (9,2)	53,8 (12,9)	0,12
PP nocturna elevada (≥ 60 mmHg), n (%)			
- MAPA de 24 horas	8 (18,6)	8 (25,8)	0,46
- MAPA de 48 horas	9 (20,9)	8 (25,8)	0,62

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PP: Presión del Pulso.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

El análisis de los datos relativos al grado de descenso de las presiones arteriales en el periodo nocturno, fue similar tanto en la MAPA de 24 como en la de 48 horas. Se observó un menor grado de descenso de la PAD en los pacientes con eventos cardiovasculares, con un mayor porcentaje de patrón *riser* en estos pacientes, tanto en la MAPA de 24 como de 48 horas, no habiendo ningún paciente con patrón *riser* entre los pacientes sin eventos, y 5 pacientes (16,1%) en la MAPA de 24 horas (primer día) y 4 pacientes (12,9%) en la MAPA de 48 horas entre quienes sufrieron eventos (**tablas 52, 53 y 54**).

Tabla 52. Resultado de la MAPA de 24 y 48 horas en relación al descenso nocturno de la presión arterial en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 43)	Con Eventos (n= 31)	Valor p
Descenso nocturno de la PAS (%) , media (DE)			
- MAPA de 24 horas	8,7 (8,2)	8,7 (8,1)	0,99
- MAPA de 48 horas	9,2 (7,0)	7,8 (8,2)	0,43
Descenso nocturno de la PAD (%) , media (DE)			
- MAPA de 24 horas	13,3 (6,6)	12,3 (8,8)	0,61
- MAPA de 48 horas	13,6 (6,2)	11,8 (8,4)	0,30
No depresor nocturno de la PAS^a , n (%)			
- MAPA de 24 horas	24 (55,8)	15 (48,4)	0,53
- MAPA de 48 horas	21 (48,8)	15 (48,4)	0,97
No depresor nocturno de la PAD^a , n (%)			
- MAPA de 24 horas	12 (27,9)	10 (32,3)	0,69
- MAPA de 48 horas	11 (25,6)	11 (35,5)	0,36

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAS: Presión Arterial Sistólica.

^a Pacientes con descenso relativo de la PA nocturna respecto a la diurna < 10%.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

Tabla 53. Patrones de descenso nocturno de la presión arterial sistólica en población con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 43)	Con Eventos (n= 31)	Valor p
Patrón de descenso nocturno de la PAS			
<i>Dipper</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	16 (37,2)	14 (45,2)	0,49
- MAPA 48 horas	20 (46,5)	15 (48,4)	0,87
<i>No dipper</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	20 (46,5)	12 (38,7)	0,50
- MAPA 48 horas	17 (39,5)	11 (35,5)	0,72
<i>Riser</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	4 (9,3)	3 (9,7)	1
- MAPA 48 horas	4 (9,3)	4 (12,9)	0,71
<i>Dipper extremo</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	3 (7,0)	2 (6,5)	1
- MAPA 48 horas	2 (4,7)	1 (3,2)	1

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

Tabla 54. Patrones de descenso nocturno de la presión arterial diastólica en población con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 43)	Con Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
Patrón de descenso nocturno de la PAD			
<i>Dipper</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	24 (55,8)	13 (41,9)	0,24
- MAPA 48 horas	25 (58,1)	15 (48,4)	0,41
<i>No dipper</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	12 (27,9)	5 (16,1)	0,23
- MAPA 48 horas	11 (25,6)	7 (22,6)	0,77
<i>Riser</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	0 (0)	5 (16,1)	0,011
- MAPA 48 horas	0 (0)	4 (12,9)	0,027
<i>Dipper extremo</i> , n (%)			
- MAPA 24 horas	7 (16,3)	8 (25,8)	0,31
- MAPA 48 horas	7 (16,3)	5 (16,1)	0,99

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

Las frecuencias cardíacas obtenidas en la MAPA de 48 horas fueron mayores en los pacientes con eventos cardiovasculares respecto a los que no presentaron eventos, sin alcanzar significación estadística, siendo la diferencia en la frecuencia cardíaca nocturna la más próxima a la significación (70,4 lpm en pacientes con eventos cardiovasculares vs 66,4 lpm en pacientes sin eventos, $p=0,082$). No se dispuso de datos de la frecuencia cardíaca en la MAPA de 24 horas por no ser el análisis de este parámetro un objetivo inicial del estudio.

4.6.5. ESTIMACIÓN Y CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIOVASCULARES

La estimación del riesgo coronario total en el grupo de pacientes de 35-74 años con la ecuación de REGICOR, y la estimación del riesgo cardiovascular global, con la ecuación SCORE2-Diabetes en los pacientes candidatos a su aplicación, se muestran en la **tabla 55**, apreciándose un mayor riesgo coronario y cardiovascular en los pacientes con eventos cardiovasculares, tanto en las estimaciones realizadas con las presiones arteriales en consulta como en las realizadas con las presiones arteriales globales obtenidas en las MAPA de 24 y 48 horas.

Tabla 55. Estimación del riesgo coronario con la ecuación del REGICOR y del riesgo cardiovascular con la del SCORE2-Diabetes en pacientes con y sin eventos cardiovasculares

	Sin Eventos (n= 41)	Con Eventos (n= 25)	Valor <i>p</i>
REGICOR (% de riesgo), media (DE)			
- Calculado con PA en consulta	7,0 (3,0)	9,0 (4,2)	0,026
- Calculado con PA global de MAPA de 24h	5,3 (1,7)	7,0 (3,4)	0,025
- Calculado con PA global de MAPA de 48h	5,3 (1,7)	7,0 (3,4)	0,021
	Sin Eventos (n= 29)	Con Eventos (n= 20)	Valor <i>p</i>
SCORE2-Diabetes (% de riesgo), media (DE)			
- Cálculo con PA en consulta	6,4 (2,2)	8,6 (3,3)	0,009
- Cálculo con PA global de MAPA de 24h	6,0 (2,3)	8,1 (3,4)	0,013
- Calculado con PA global de MAPA de 48h	6,0 (2,3)	8,1 (3,4)	0,013

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles, en la población candidata a la aplicación de cada ecuación.

La categorización del riesgo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica para los pacientes diabéticos aparece reflejada en la **tabla 56**. Utilizando los criterios comunes de los Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular, y de la Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, no se encontraron diferencias significativas en la clasificación de riesgo cardiovascular entre los pacientes que sufrieron y no sufrieron eventos cardiovasculares. Al emplear los criterios de la Guía ESC 2023 sobre el manejo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes, que aplica el SCORE2-Diabetes, el porcentaje de pacientes incluidos en la categoría de riesgo cardiovascular alto o muy alto fue mayor en aquellos que sufrieron algún evento cardiovascular, tanto con la estimación del SCORE2-Diabetes realizada con la presión arterial en consulta (47,6% vs 6,9%, $p=0,001$) como en la realizada con las presiones medias de las MAPA de 24 y 48 horas (42,9% vs 3,6%, $p < 0,01$).

Tabla 56. Categorización del riesgo cardiovascular al inicio del estudio en los pacientes con y sin eventos cardiovasculares

Según Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular y Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y ECV			
	Con Eventos (n= 47)	Sin Eventos (n= 31)	Valor <i>p</i>
RCV muy alto	37 (78,7)	26 (83,9)	0,57
RCV alto	10 (21,3)	5 (16,1)	
RCV moderado	0 (0)	0 (0)	
Según Guía ESC 2023 sobre el manejo de la ECV en pacientes con diabetes^a			
	Con Eventos (n= 29)	Sin Eventos (n= 21)	Valor <i>p</i>
Aplicando SCORE2-Diabetes con PA en consulta			0,001
RCV muy alto	0 (0,0)	6 (28,6)	
RCV alto	2 (6,9)	4 (19,0)	
RCV moderado	19 (65,5)	9 (42,9)	
RCV bajo	8 (27,6)	2 (9,5)	
Aplicando SCORE2-Diabetes con PA global de MAPA de 24 h			0,004
RCV muy alto	0 (0,0)	6 (28,6)	
RCV alto	1 (3,6)	3 (14,3)	
RCV moderado	19 (67,9)	9 (42,9)	
RCV bajo	8 (28,6)	3 (14,3)	
Aplicando SCORE2-Diabetes con PA global de MAPA de 48 h			0,001
RCV muy alto	0 (0,0)	6 (28,6)	
RCV alto	1 (3,6)	3 (14,3)	
RCV moderado	19 (67,9)	10 (47,6)	
RCV bajo	8 (28,6)	2 (9,5)	

ECV: Enfermedad cardiovascular; ESC: *European Society Cardiology*; MAPA: Monitorización de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; RCV: Riesgo cardiovascular; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

^a Aplicado a la población candidata.

NOTA: Los porcentajes se calcularon sobre el total de datos disponibles.

4.5.6. EVENTOS CARDIOVASCULARES E ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

A continuación se compararon los valores y las categorías del ITB en los pacientes que a lo largo del seguimiento presentaron algún tipo de evento cardiovascular distinto a la arteriopatía periférica de extremidades inferiores frente a los que no presentaron ningún tipo de evento. Como puede apreciarse en la **tabla 57** el 47,4% de los pacientes que desarrollaron un evento cardiovascular, que no fuese una arteriopatía periférica de

miembros inferiores, tenían un ITB patológico frente al 23,7% de los que no presentaron eventos.

Tabla 57. Índice tobillo-brazo al inicio del estudio en pacientes con y sin eventos cardiovasculares durante el seguimiento

	Sin Eventos (n= 59)	Con Eventos (n= 19)	Valor <i>p</i>
ITB, media (DE)	1,03 (1,17)	0,90 (0,17)	0,004
ITB patológico, n (%)	14 (23,7)	9 (47,4)	0,031
Clasificación ITB			0,003
• Anormal: ITB ≤ 0,9	12 (20,3)	9 (47,4)	
• Limítrofe: ITB 0,91-0,99	8 (13,6)	5 (26,3)	
• Normal: ITB 1-1,4	37 (62,7)	5 (26,3)	
• No compresible: ITB > 1,4	2 (3,4)	0 (0)	

ITB: Índice Tobillo-Brazo

4.5.7. VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

En el análisis multivariante mediante regresión logística binaria se consideró variable dependiente la presencia o no durante el seguimiento de un evento cardiovascular, letal o no letal. Se introdujeron como variables independientes las que presentaron significación estadística en el análisis bivariante o estuvieron próximas a la significación, y aquellas con plausibilidad biológica aceptada en la génesis de eventos cardiovasculares, manteniendo un equilibrio entre el número de variables introducidas y el tamaño muestral. Así pues, se introdujeron como variables independientes las siguientes: FGe, patrón *riser* de PAD en MAPA de 24 y de 48 horas, la PA diurna elevada en MAPA de 24 horas y la presión del pulso global elevada en MAPA de 48 horas. En el último paso quedaron como variables significativas y explicativas del modelo el FGe, el patrón *riser* de la PAD en la MAPA de 24 horas, y las cifras de PA diurna elevada en la MAPA de 24 horas (**tabla 58**).

Tabla 58. Variables predictoras de eventos cardiovasculares durante el seguimiento

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	Valor <i>p</i>
FGe	0,964	0,936 - 0,992	0,013
Patrón <i>riser</i> de PAD en MAPA de 24 horas	22,113	1,126 - 434,318	0,042
PA diurna elevada en la MAPA de 24 horas (≥ 135/85)	3,888	1,202 - 12,579	0,023

FGe: Filtrado Glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI; IC: Intervalo de Confianza; MAPA: Monitorización Arterial de la Presión Arterial; PA: Presión Arterial; PAD: Presión Arterial Diastólica.

5. DISCUSIÓN

La población con DM tipo 2 incluida en esta tesis doctoral presentaba un adecuado control de su enfermedad, con cifras globales de hemoglobina glicosilada de 6,7%, y un control deficiente del resto de FRCV. Solo un 9% de los pacientes tenían cifras de PA en consulta en niveles óptimos, menos de la mitad alcanzaban valores objetivo en los niveles de lípidos, con un mayor porcentaje de mujeres con valores no óptimos de LDLc. Las mujeres, además, presentaban prevalencias más elevadas de sedentarismo y factores de riesgo psicosocial y los varones de tabaquismo. La MAPA elevó el porcentaje de pacientes con cifras óptimas de PA al 63,5%, considerando la media global del periodo de las primeras 24 horas, con un mayor porcentaje de mujeres con valores óptimos de PA en el periodo diurno (85,7% vs 60,9%, $p=0,023$).

Sin embargo, no se encontraron datos que respaldasen la prolongación de la MAPA de 24 a 48 horas en nuestra población diabética. En el análisis y comparación de los distintos periodos de monitorización de la MAPA se observó una tendencia a menores valores de PA al prolongar el periodo de monitorización a 48 horas, con unas diferencias entre los valores medios obtenidos en los periodos del primer día, del segundo día y del global de las 48 horas que, aunque estadísticamente significativas, son de muy pequeña magnitud y no suponen cambios ni en la clasificación de los pacientes ni tampoco en lo relativo a los patrones de descenso nocturno de la PA. Estas pequeñas diferencias no parecen tener una relevancia en la práctica clínica que justifique la prolongación de la MAPA de 24 a 48 horas en la población con DM tipo 2 incluida en este trabajo de tesis doctoral.

La MAPA de 24 horas aporta también datos relevantes respecto a la variabilidad de la PA, identificando a los pacientes no depresores en el periodo nocturno y, fundamentalmente, a quienes presentan un patrón *riser*, que son pacientes con una mayor agregación de FRCV, menores tasas de FGe, mayor prevalencia de ITB patológico y de PP nocturnas elevadas, y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

La prevalencia inicial de un ITB patológico ($\leq 0,9$ o $> 1,4$), pero clínicamente asintomático, fue del 29,5% (37,5% en hombres y 16,7% en mujeres, $p=0,081$), con una mayor prevalencia en los pacientes con ITB patológico de ERC, de elevación del CACu y de patrón *riser* de PAD y una menor tasa de FGE.

El 39,7 % de los pacientes sufrieron algún tipo de evento cardiovascular, letal o no letal, a lo largo del seguimiento (45,8% de hombres y 30,0% de mujeres, $p=0,16$). Los pacientes con episodios cardiovasculares presentaron peores resultados en la MAPA, (tanto en los registros de 24 horas como en los del global de las 48 horas), con mayores valores de PAS en los 3 periodos (diurno, nocturno y global), y con un mayor porcentaje de ellos con cifras por encima de los umbrales establecidos, sobre todo en el periodo diurno. Destacó

también un peor comportamiento de la PAD nocturna entre quienes presentaron eventos cardiovasculares, con un mayor porcentaje de patrón *riser* de la PAD. Estos datos sugieren que la MAPA aporta información relevante en la identificación de los pacientes con mayor riesgo de eventos, aunque tampoco se encontraron diferencias notables que apoyen un beneficio de la MAPA de 48 horas respecto a la de MAPA 24 horas en la identificación de este grupo de pacientes.

La aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento se relacionó con menores tasas de FGe y mayores de CACu, así como con una mayor prevalencia de ERC, mayores niveles de ácido úrico y con la prescripción de tres o más fármacos antihipertensivos. También la presencia de un ITB patológico se relacionó con la aparición de eventos cardiovasculares en un territorio diferente a las extremidades inferiores (39,1% de pacientes con ITB patológico presentaron eventos frente al 16,4% de los que tuvieron un ITB normal, $p=0,031$). Los parámetros de la MAPA que se asociaron con la aparición de eventos fueron las cifras de PA diurna $\geq 135/85$ en la MAPA de 24 horas, la PP ≥ 60 mmHg en la MAPA de 48 horas, y el patrón *riser* de PAD en las MAPA de 24 y 48 horas. Además, en los pacientes con eventos el riesgo estimado con las ecuaciones REGICOR y SCORE2-Diabetes fue significativamente superior al de los pacientes sin eventos cardiovasculares, tanto cuando se calcularon con PA clínica como con PA global de MAPA de 24 o 48 horas.

En el análisis mediante regresión logística binaria se comportaron como variables predictoras de la aparición de eventos cardiovasculares la disminución de la tasa de FGe, las cifras de PA elevada en el periodo diurno y el patrón *riser* de la PAD en la MAPA 24h.

El riesgo coronario estimado con la función de REGICOR y el riesgo cardiovascular estimado con la función SCORE2-Diabetes fue mayor en los varones, en consonancia con la mayor presentación de eventos en ellos, aunque ambas funciones infraestimaron el riesgo, tanto con las presiones arteriales de consulta como con las aportadas en los diferentes registros de la MAPA.

Finalmente, siguiendo las directrices recomendadas en las Guías Europeas de 2019 sobre diabetes, prediabetes y ECV (que se mantienen en los Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular) la mayoría de los pacientes diabéticos incluidos en este trabajo de tesis doctoral se considerarían pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, mientras que con las directrices propuestas en las Guías ESC 2023, con criterios menos estrictos, la mayoría de nuestros pacientes se incluirían en el grupo de riesgo cardiovascular moderado.

5.1. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON LA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA: PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La población de estudio, 78 pacientes, incluyó un mayor porcentaje de hombres (61,5% de la muestra), sesgo habitual en la literatura¹¹, y que lamentablemente no hemos podido evitar, por las limitaciones habidas para captar un mayor número de sujetos.

En cuanto al perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes al inicio del estudio, se encontró que el 80,8% de ellos presentaban tres o más factores de FRCV mayores, sin diferencia por sexo, siendo común esta coexistencia de múltiples FRCV en los pacientes diabéticos tipo 2^{14,16}. El 51,3% presentaba obesidad, el 79,5% dislipemia, el 17,9% tabaquismo, el 77% factores de riesgo psicosocial, y un 17,9% ERC. Los riesgos asociados al estilo de vida fueron distintos en función del sexo, así las mujeres presentan más sedentarismo y factores de riesgo psicosocial, y los hombres más tabaquismo y consumo de alcohol. La prevalencia de HTA en los diabéticos de la muestra fue del 91%, 87,5% en hombres y 96,7% en mujeres, superior al 80% descrito en la literatura, que también concluye una mayor prevalencia de HTA en mujeres en los datos más recientes de las encuestas *ESC/EURObservational Research Programme (EORP) EUROASPIRE*^{45,46}.

Se objetivó un adecuado control de la diabetes, no así del resto de FRCV. Solo un 9% de pacientes presentaba cifras de PA en consulta en niveles óptimos (10,4% de hombres y 6,7% de mujeres, $p = 0,70$), discretamente inferior al porcentaje encontrado en el estudio *Di@bet*⁵⁴, donde un 10,7% de los diabéticos tenían un buen control de la PA. Menos de la mitad de nuestros pacientes mantenían niveles de lípidos dentro de los umbrales considerados óptimos (tabla 4). Las mujeres tenían niveles superiores de colesterol total, LDLc y no HDLc, lo que pudiera justificarse por el menor RCV estimado en ellas, aun cuando no esté demostrado que el sexo suponga un factor protector en la diabetes^{33,35}. Además, hubo un menor porcentaje de mujeres con cifras de lípidos en niveles objetivo, lo que pudiera deberse al menor porcentaje de mujeres en tratamiento con hipolipemiantes, datos coincidentes con los descritos en la literatura que sugieren que es menos probable que las mujeres reciban tratamientos basados en las recomendaciones de las guías³⁶⁻³⁸.

Estudios epidemiológicos, como el *DISCOVER*¹⁵⁵, o las citadas encuestas *EUROASPIRE*¹⁵⁶, confirman un deficiente control de los FRCV en los pacientes con DM2, lo que indica que no se realizan los suficientes esfuerzos que permitan mejorar la prevención cardiovascular en esta población¹⁵⁷.

El 63,5% y 66,2% de los pacientes presentaron valores de normotensión considerando la media global de las determinaciones en la MAPA de 24 y 48 horas, respectivamente. Sin embargo, hay que ser prudentes al comparar estos porcentaje con los relativos a las cifras de PA óptimas en consulta, ya que las PA óptimas en consulta se han definido acotadas por límites superior e inferior, de acuerdo con las guías europeas de referencia^{11,14,78}, mientras que en las PA de la MAPA solo se ha considerado el umbral superior (ver cuadro 1, en Metodología). Además, como se ha comentado previamente, el objetivo de PA se establece para las mediciones convencionales de la PA en consulta, lo que explica las divergencias con los porcentajes obtenidos con las mediciones de la MAPA, por la conocida reacción de alerta al tomar la PA en consulta y por tratarse también de una medida puntual y más susceptible a imprecisiones.

La comparación de estos datos con la bibliografía resulta difícil, por los diferentes criterios empleados y por las diferentes características de la población incluida en los estudios, pero se han descrito discrepancias de hasta el 50% entre los porcentajes de control de PA en consulta y MAPA^{75,146,158}. En nuestro estudio la discrepancia fue algo superior (54,5% y 57,2% con respecto a la MAPA de 24 y 48 horas, respectivamente).

En los resultados el proyecto CARDIORISC¹⁵⁹, promovido por la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, se concluye igualmente que hay un control de PA sensiblemente superior cuando se utiliza la MAPA en población hipertensa que cuando se tienen en cuenta las mediciones de la PA en la consulta, aunque con diferencias también menores a las nuestras (56,1% con PA media diurna en MAPA de 24h vs 23,6% de control con PA clínica).

Por otra parte, y a diferencia de lo ocurrido con la medición PA en consulta y lo comentado en el control lipídico, en la MAPA de 24 horas se observó un mejor control de PA en las mujeres, con diferencias significativas en el periodo diurno, con un 85,7% de las mujeres con cifras de PA diurna en niveles óptimos frente al 60,9% de los hombres ($p=0,023$), con resultados prácticamente similares en la MAPA de 48 horas. Esta misma tendencia fue informada por Banegas et al.¹⁶⁰, que describen un mejor control de la PA en la MAPA en las mujeres (48,9% frente 38,9% para las cifras globales), y mayor HTA aislada en consulta en las mujeres. Hay que destacar que en la revisión bibliográfica realizada sobre la MAPA se han encontrado pocos estudios en los que exista una comparación diferenciada por sexo, con los que poder comparar nuestros datos.

Finalmente, y en consonancia con lo descrito por otros autores, en nuestro estudio también se concluye un peor control de las cifras de PA en el periodo nocturno, aunque el

porcentaje de paciente con cifras de PA nocturna elevada fue inferior al descrito por Gorostidi et al. en pacientes diabéticos (48,6% en esta tesis vs 65,8% en Gorostidi et al.)⁷⁶.

5.1.2. DURACIÓN DE LA MAPA: ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE MONITORIZACIÓN

En este trabajo de tesis doctoral las cifras de PAS y PAD disminuyeron con el aumento del periodo de monitorización en la MAPA, pero estas diferencias fueron de pequeña magnitud, puesto que no superaron los 2 mmHg. Las diferencias presentaron significación estadística para el periodo diurno y global, tanto en la comparación realizada entre los valores de la MAPA en el primer y segundo día, como en la comparación de los valores del primer día con el global de las 48h. De acuerdo con los resultados de Roca-Oporto et al.¹⁶¹ y Hermida et al.⁸⁵ tampoco hemos encontrado diferencias significativas en las medias nocturnas entre el primer y segundo día, aunque si se han descrito diferencias, de muy pequeña magnitud, en el estudio de Hernández-del Rey et al.¹⁶²

En nuestras observaciones, a diferencia de lo reflejado por otros autores^{85,161,162}, estas discretas diferencias no se correlacionan con un mayor porcentaje de pacientes con cifras de presión elevadas en estos periodos, que pudiera facilitar su identificación, ni tampoco implican diferencias relevantes en la clasificación de los pacientes en función del patrón circadiano de la presión arterial. Por estas razones, y tal como afirman algunos autores, como Redón et al.¹⁶³, o Solsona et al.¹⁶⁴ en un estudio sobre 50 pacientes en atención primaria, y de la Sierra¹⁴⁶ en su reciente revisión sobre la MAPA, en nuestra experiencia no encontramos justificación para aumentar el tiempo de la monitorización de 24 a 48 horas en pacientes con DM2, siendo conscientes de que es posible que nuestros hallazgos puedan estar condicionados por el pequeño tamaño de la población analizada. Estas conclusiones difieren de las de Hermida et al.⁸⁵ que sugiere la existencia de un “efecto MAPA” que elevaría las cifras de PA en las primeras horas de la MAPA por la novedad de emplear por primera vez este dispositivo, y que repercutiría en mayores cifras de PA diurna, lo que podría resultar en que una monitorización de solo 24 horas fuese insuficiente para un correcto diagnóstico de HTA y para la evaluación del tratamiento.

Además Hermida et al.⁸⁵ con una muestra de 387 pacientes, y Hernández-del Rey et al.¹⁶² con un trabajo del Registro español de MAPA en 611 pacientes, describen que como consecuencia del incremento de la PA diurna en el primer día por el “efecto MAPA”, se produce una mayor diferencia entre la PA diurna y nocturna en este primer día, dando como resultado una sobreestimación del patrón *dipper* en el primer día y consecuentemente un aumento de *no dipper* en el segundo día. En nuestra serie no se objetivó esa tendencia y, de

hecho, aunque sin significación estadística, el patrón *no dipper* disminuye discretamente en el segundo día. Tampoco Roca-Oporto et al.¹⁶¹ en su trabajo con 81 pacientes en atención especializada encontraron un mayor porcentaje de *no dipper* el segundo día, sino lo contrario.

La baja reproducibilidad de los patrones circadianos en la MAPA de 24 horas ha sido descrita por diversos autores en población general^{165,166} y también en población diabética¹⁶⁷. Nuestro estudio no aporta conclusiones en este aspecto, porque, aunque no hemos observado diferencias en el porcentaje de pacientes clasificados como *dipper* o *no dipper* entre el primer y segundo día, no hemos analizado de forma individualizada si los pacientes se mantienen en el mismo patrón o cambian. En cualquier caso, tampoco parece justificación suficiente para generalizar el uso de la MAPA de 48 horas en la práctica clínica, antes de que se conozca y confirme de forma más precisa el posible beneficio añadido, si es que existe, que aportaría la prolongación de las horas de monitorización. Por otra parte, es conocida la variabilidad de la PA dependiente de múltiples factores, fisiológicos y también ambientales o de comportamiento, no solo a lo largo de 24 horas, si no en distintos días, por lo que aumentar la MAPA a 48 horas no asegura que sus determinaciones sean de mayor precisión que las obtenidas en la MAPA de 24 horas. Además, el perfil circadiano de la PA suele valorarse de forma cualitativa, *dipper/no dipper*, o incluyendo *riser* y *dipper extremo*, y algunos estudios han demostrado que cuando la PA es analizada como variable continua existe una relación continua e inversa entre el aumento de morbimortalidad cardiovascular y la disminución del descenso nocturno de la PA^{168,169}, por lo que esta podría ser una solución más eficiente a la falta de reproducibilidad de los patrones circadianos, en ausencia de otros beneficios que apoyen la prolongación de la MAPA a 48h.

El estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para la Predicción de Eventos Cardiovasculares), diseñado para investigar de forma prospectiva el valor pronóstico de diversas variables de la MAPA, y el proyecto Hygia en atención primaria, diseñado para valorar si la cronoterapia en la toma de medicación conlleva un mejor control en la PA y una reducción de eventos cardiovasculares, ambos realizados en muestras grandes de población, aportan resultados relevantes sobre la MAPA de 48 horas, destacando que las medias de PA y el descenso relativo de la PA nocturna dependen en mayor grado de la duración de monitorización que del número de mediciones realizadas de PA^{83,170,171}. Concluyen que la PA nocturna representa el mayor predictor de eventos cardiovasculares, sugiriendo que la MAPA de 24 horas puede ser insuficiente frente a la MAPA de 48 horas para la valoración de la PA nocturna, aunque describen diferencias individuales muy bajas entre la MAPA de 24 y 48 horas, en consonancia con lo observado en nuestro estudio. Sin embargo, en el análisis del total de su población el rango de diferencias en la PAS nocturna fue mayor, y osciló de -21,4 a +23,9 mmHg^{83,171,172}. Finalmente, Hermida et al. en sus investigaciones sugieren que la

disminución de la PA nocturna y la normalización del patrón circadiano de la PA tienen importantes beneficios en reducción de morbimortalidad cardiovascular, lo que apoyaría la prolongación de la MAPA a 48 horas para un adecuado diagnóstico de HTA, para identificar el estado depresor o no de la PA, evaluar la eficacia del tratamiento y sobre todo para estratificar el RCV. Sin embargo, sus trabajos han sido cuestionados tanto por la metodología como por la magnitud de sus beneficios^{173,174}, no demostrados en otros estudios¹⁷⁵.

A pesar de las críticas recibidas, es indudable el valor de los estudios MAPEC e Hygia en relación a la MAPA de 48 horas y su papel en la predicción y abordaje del RCV desde el punto de vista de la investigación en cronobiología. Sin embargo, parece lícito plantearse cómo integrar en la práctica clínica estos hallazgos, y si es razonable generalizar la MAPA de 48 horas, aunque solo fuese a los pacientes con DM2, no habiendo encontrado hallazgos en nuestro estudio que lo apoyen. Existe evidencia sólida del beneficio de la MAPA de 24 horas sobre la PA clínica en los mismos términos descritos por Hermida et al.^{68-71,168,176-179}, especialmente en población diabética, beneficios que sí hemos podido confirmar en nuestro estudio. Parece razonable, por tanto, promover el uso de la MAPA de 24 horas en la población con DM2, como también apoyan las últimas Guías ESC 2023 sobre diabetes y ECV¹¹. Y sería interesante investigar y dilucidar en futuros estudios en qué situaciones, si las hay, resulta beneficioso prolongar la MAPA a 48 horas en los pacientes con DM2 para una mayor precisión de su RCV.

5.1.3. PATRONES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La prevalencia de patrón no depresor de la PA en periodo nocturno (depresión de la PAS < 10%), fue del 52,7% en la MAPA del primer día, y 48,6% en la MAPA de 48 horas, diferencia no significativa. Las prevalencias referidas en la literatura sobre este patrón en pacientes con DM2 son muy variables, entre el 30% y el 73%, posiblemente por disparidades en la población estudiada, en los criterios utilizados y por la comentada escasa reproducibilidad de estos patrones, constatándose que estas prevalencias son superiores a las encontradas en los pacientes sin diabetes. Los estudios más recientes, como los de Ayala et al.⁷⁷ y Gorostidi et al.⁷⁶, informan de una prevalencia en torno al 60%, superior a la encontrada en este trabajo de tesis doctoral. En nuestro estudio la prevalencia de patrón *riser* fue del 9,5% en la MAPA del primer día y del 10,8% en el global de las 48 horas, sin diferencias significativas, porcentaje inferior al descrito por Ayala et al. para población diabética (19,9%) y más próximo al de la población no diabética de su estudio (8,1%)⁷⁷. Estas diferencias en nuestra población podrían deberse, además de a los motivos antes indicados, a un mejor esquema terapéutico o de cronoterapia en nuestros pacientes.

También hemos de precisar que los datos referidos a la MAPA en nuestro estudio se refieren al total de la muestra incluida, agrupando pacientes con y sin HTA, aunque el 91% de los pacientes eran hipertensos, y por lo tanto los resultados deben ser representativos de la población hipertensa.

Los pacientes identificados por MAPA de 24 y 48 horas con patrón *riser* presentaban más edad, mayor agregación de FRCV, menores tasas de FGe, mayor prevalencia de ITB patológico, mayores cifras de PA nocturna y mayor PP nocturna, todo ello asociado al mayor RCV^{66,67,73,142,180}, asociado a este patrón de PA y que ha sido confirmado por múltiples autores en la literatura^{61,72,146}. Además, el patrón *riser* se correlacionó con una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares, aunque sin ser significativa la diferencia de prevalencia de eventos cardiovasculares respecto a la encontrada en los pacientes con patrón *dipper*. Estas diferencias, aunque persistían, se atenuaron al agrupar a los pacientes en depresores y no depresores, sin encontrar en este caso más eventos cardiovasculares en los no depresores. Estos datos respaldan el uso de la MAPA para ayudar a seleccionar a pacientes con DM2 de mayor RCV, aunque tampoco aquí se encontraron diferencias entre la MAPA de 24 y 48 horas. Por otro lado, estos resultados apoyarían la hipótesis anteriormente referida de que utilizar el porcentaje de descenso de la PA como una variable continua, podrían conseguir una correlación más precisa con el RCV.

5.1.4. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO PATOLÓGICO

El 29,5% de los pacientes presentaban ITB patológico al inicio del estudio, en ausencia de síntomas, definido como $ITB \leq 0,9$ o $> 1,4$, por el aumento de la morbimortalidad cardiovascular demostrado en ambos extremos^{127,128}.

Según las directrices europeas⁸⁹ y americanas¹¹³, la enfermedad arterial periférica (EAP) se puede diagnosticar cuando el ITB es $\leq 0,9$, recomendando la confirmación con pruebas adicionales en el caso de $ITB > 1,4$. Sin embargo, ambas guías señalan el valor pronóstico del $ITB > 1,4$ por su asociación con eventos cardiovasculares y muerte, como recientemente ha confirmado un metaanálisis¹⁸¹. En nuestra población el 26,9% de los diabéticos presentaba un $ITB \leq 0,9$, diagnóstico de EAP, y un 2,6% un $ITB > 1,4$. Dado que el interés de este trabajo de tesis doctoral giró en torno al RCV, en el análisis se incluyen todos los pacientes con ITB patológico.

En la literatura se encuentran estudios que marcan límites de ITB diferentes. En cuanto al límite inferior unos estudios consideran $< 0,9$ y otros $\leq 0,9$, si bien en las últimas guías existe consenso en considerar patológico un $ITB \leq 0,9$ ^{89,113,120}. Igual ocurre con el límite superior, que se ha establecido en algunos estudios como $> 0,3$. Esta falta de uniformidad dificulta la

comparación entre estudios, a lo que se une las diferencias en las poblaciones analizadas (diferentes rangos de edad, FRCV, ...) y la metodología empleada, de modo que las prevalencias de ITB patológico son muy dispares en la literatura, si bien la encontrada en nuestro estudio es coherente con la evidencia existente¹⁰⁵⁻¹¹⁰.

En un reciente estudio italiano realizado por Sartore et al.¹²³ en 200 pacientes con DM2, de entre 35 y 70 años, se observó una prevalencia de ITB patológico del 17%, inferior a la nuestra. Esta prevalencia también es inferior a la encontrada por Cervilla-Suárez et al.¹⁸² en otro reciente estudio realizado en 104 diabéticos en un centro de salud de Málaga, donde describen una prevalencia de ITB $\leq 0,9$ del 13,5%. Aunque también se encuentran estudios españoles con prevalencia similar o superior en población con DM2, como el 29,2% de EAP descrito por Taboada-Blanco¹⁸³ en su tesis doctoral, el 32% de ITB patológico encontrado por Mancera-Romero et al.¹⁸⁴, y el 57% de Castro-Sánchez et al.¹⁰⁷. Estas cifras apoyan el uso del ITB en la población de pacientes con DM2 para la detección precoz de EAP, así como la necesidad de mejorar el control de los FRCV para disminuir su prevalencia.

En nuestro estudio se encontró una mayor prevalencia de ITB patológico en hombres (37,5% de hombres vs 16,7% de mujeres), aunque no alcanzó la significación estadística ($p=0,081$). Además, los pacientes con ITB patológico presentaron una mayor prevalencia de ERC, con menores tasas de FGe y mayores cifras de CACu. Esta asociación entre la disminución de la función renal y el ITB patológico concuerda con lo encontrado en otros estudios^{103,108,185,186}. En cuanto al sexo también en el estudio Hermex, realizado en la población de una de las áreas de salud de Extremadura, se observó una mayor prevalencia de EAP en hombres, aunque en la literatura no se describen claras diferencias por sexo. En estudios en población diabética, donde el RCV tienden a igualarse en ambos sexos, no se han encontrado descritas diferencias en la prevalencia de ITB patológico entre hombres y mujeres. No se observó tampoco una asociación entre el ITB patológico y otros FRCV como el tabaquismo, que suele estar fuertemente asociado a la EAP, al igual que lo comunicado por otros autores¹⁰⁹. En los pacientes con DM2, la asociación entre el ITB patológico y los FRCV varía de unos estudios a otros y algunas asociaciones pueden verse atenuadas por la presencia de la propia DM2, que puede representar un factor de riesgo más potente para la EAP que otros factores de riesgo¹²³. En nuestro estudio, el limitado tamaño muestral también pudiera haber influido en la ausencia de asociación con otros factores de riesgo.

Los pacientes con ITB patológico tuvieron un mayor porcentaje de patrón *riser* de PAD en estos pacientes tanto en la MAPA de 24 como de 48 horas. Estos datos están en consonancia con el mayor RCV descrito en los pacientes con cifras más elevadas de PA nocturna y con alteración del patrón circadiano de la PA, particularmente en pacientes con patrón *riser*.

Conforme a la evidencia disponible en múltiples estudios, y tal como reconocen las guías de referencia ya mencionadas, un ITB patológico se relaciona con la aparición de eventos cardiovasculares en un territorio diferente a las extremidades inferiores. En este trabajo de tesis doctoral el 39,1% de los pacientes con ITB patológico presentaron durante el seguimiento algún tipo de evento cardiovascular diferente a arteriopatía periférica, frente al 16,4% de los que tenían un ITB normal, $p=0,031$. En el análisis por separado de los distintos tipos de eventos, se evidenció que la presencia de ITB patológico se asoció con la aparición de eventos coronarios (21,7% vs 1,8%, $p=0,008$), pero no con la aparición de accidentes cerebrovasculares. Estos datos contrastan con lo encontrado en un reciente estudio realizado por Alves-Cabratos et al.¹⁸⁷ en una muestra de 34 689 personas con DM2, donde evidencian la relación entre un ITB patológico y eventos cardiovasculares, tanto coronarios como cerebrovasculares, así como con mortalidad cardiovascular. Estas conclusiones se ven reforzadas en un metaanálisis posterior de Nie et al.¹⁸¹. En nuestro estudio, el pequeño tamaño de la muestra de pacientes con DM2 puede haber limitado la potencia del análisis para encontrar asociación entre un ITB patológico y la enfermedad cerebrovascular, aunque también puede haber interferido la presencia de otros FRCV que igualasen el riesgo entre ambas poblaciones; por ejemplo, nuestra muestra presentaba una mayor prevalencia de HTA (91%) que la de Alves-Cabratos et al. (67,9%), y además estos autores observaron que la edad media, la presión del pulso, la duración de la diabetes y el porcentaje de comorbilidades y tratamientos se asociaron con valores más bajos y altos de ITB, mientras que en nuestra población solamente se encontró asociación con la función renal disminuida.

En consecuencia, los datos encontrados en esta tesis doctoral apoyan la importancia del cribado del ITB patológico en los pacientes con DM2, para seleccionar de entre ellos a los pacientes de mayor riesgo, en los que habría que intensificar el tratamiento de sus FRCV para frenar o enlentecer la progresión de la aterosclerosis. De hecho, en la reciente Guía ESC 2023 sobre manejo de ECV en pacientes con diabetes se recomienda el uso del ITB para el cribado sistemático de EAP en estos pacientes¹¹. Estas recomendaciones también se hacen a los pacientes con DM en los Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular³⁴.

Quedaría por determinar, finalmente, la mejor estrategia para incorporar su medición rutinaria en los pacientes con DM2 en la práctica asistencial. Posiblemente la principal limitación para incluir esta técnica diagnóstica en la consulta es el tiempo requerido, debido a la elevada presión asistencial que sufren los médicos de familia. El tiempo medio estimado en algunos estudios para la realización del ITB fue de 15 minutos¹⁸⁸, que ha sido también el tiempo medio aproximado que la doctoranda ha empleado en cada uno de los pacientes en este trabajo de tesis doctoral. En los últimos años han surgido métodos oscilométricos

automáticos para una determinación más rápida del ITB, pero su precisión ha sido cuestionada por diversos estudios dirigidos a confirmar su validación^{91,189,190}, habiéndose propuesto subir el punto de corte a 1 para aumentar su sensibilidad¹⁹¹. La posible eficiencia diagnóstica de estos dispositivos automáticos abre un futuro prometedor, pero por el momento se precisan más estudios que demuestren su fiabilidad, y fijen los puntos de corte adecuados a su precisión. Teniendo en cuenta la importancia del enfoque multidisciplinar en la atención de los pacientes con DM2, muy presente en atención primaria de salud, otra forma de implementar el cribado de EAP sería formar a profesionales de enfermería en la realización del ITB mediante Doppler.

5.1.5. EVENTOS CARDIOVASCULARES DURANTE EL SEGUIMIENTO: ESTUDIO COMPARATIVO DE PACIENTES CON Y SIN EVENTOS

El 39,7% de los pacientes de la muestra sufrieron algún tipo de evento cardiovascular letal o no letal a lo largo del seguimiento (45,8% de hombres y el 30% de mujeres, $p=0,16$). Una explicación a esta elevada tasa de eventos pudiera estar en el hecho de que toda la población tenía realizado un ITB, lo que reveló que casi un tercio de ella (26,9%) tenía arteriopatía periférica subclínica, y, por tanto, estos pacientes están incluidos entre quienes sufrieron eventos cardiovasculares.

Los criterios para definir los eventos cardiovasculares son variados y en nuestro estudio aceptamos como definición de evento cardiovascular la contemplada en las recientes guías ESC 2023 sobre manejo de la ECV en pacientes con diabetes¹¹, que consideran como episodio cardiovascular la aparición de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, ictus y enfermedad arterial periférica.

Algunos autores sugieren que alrededor de un 60% de diabéticos tipo 2 (67% en hombres y 57% en mujeres) desarrollarán ECV a lo largo de su vida^{32,192}. En una revisión sistemática sobre prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM2 a nivel mundial, realizada por Einarson et al.¹⁹³ se analizaron los datos de 57 artículos publicados entre 2007 y 2017, con 4.549.481 personas con DM2, el 46% de ellas europeas, y concluyen una prevalencia del 32,2%, considerando ACV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca y aterosclerosis. La prevalencia encontrada en nuestro estudio fue algo superior, pero conviene recordar, como se ha comentado más arriba, que incluimos la FA como ECV y también la enfermedad arterial periférica subclínica (pacientes con $ITB \leq 0,9$). Estos datos confirman la importancia de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM2, y sugieren que aún es necesario intensificar la prevención primaria cardiovascular en ellos, reduciendo la prevalencia de los FRCV y mejorando su control. La mayor incidencia de

episodios cardiovasculares observada en los varones pudiera estar condicionada, al menos en parte, por la diferente agregación de FRCV entre ambos sexos.

Los pacientes con eventos cardiovasculares mostraron peores resultados en la MAPA, con mayores valores de PAS y de PP en los 3 periodos (diurno, nocturno y global), y un mayor porcentaje con cifras de PA por encima del objetivo de control, más significativo en el periodo diurno. En la PA en consulta solo se constató la tendencia a mayores PP entre los pacientes con episodios cardiovasculares. Destacó también un peor comportamiento de la PAD nocturna entre quienes presentaron eventos cardiovasculares, con un mayor porcentaje de patrón *riser* de la PAD. Nuestros datos son concordantes con estudios previos en población general⁶⁸⁻⁷⁰ y también con los de Eguchi et al. en 2008⁶⁶ en pacientes con DM2 que concluyeron que la MAPA es mejor predictor de RCV que la PA clínica.

La superioridad de los valores de la MAPA respecto a la PA en consulta como predictor de ECV, han sido confirmados en diversos estudios posteriores^{61,67,71,176,177}, y reconocidos en las últimas Guías de práctica clínica de europeas^{14,78}. Nuestros resultados también sugieren que la MAPA aporta información relevante para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de eventos. Pero, a diferencia de los hallazgos comunicados en los trabajos sobre cronoterapia y valor pronóstico de la MAPA de 48 horas en la predicción de ECV, realizados por el equipo de Hermida et al.^{83,170-172}, en esta tesis doctoral no encontramos diferencias relevantes que justifiquen la prolongación de la MAPA a 48 horas. La mayor prevalencia de PP global elevada entre quienes sufrieron eventos solo alcanzó significación para los valores de MAPA de 48 horas, pero no parece razón suficiente para ampliar el periodo de monitorización de la PA de 24 a 48 horas en la población diabética.

Los resultados de PA en la MAPA, como ya se ha referido, fueron peores en los pacientes que sufrieron algún tipo de evento cardiovascular durante el seguimiento, a pesar de que un mayor porcentaje de estos pacientes estaba en tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos. Este dato puede sugerir que los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares tenían una PA de más difícil control, y la MAPA podría facilitar su identificación y estimular hacia un mejor control y/o orientación terapéutica.

La aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento se relacionó también con el deterioro de la función renal (menores cifras de FGe y mayores de CACu, y mayor presencia de ERC entre quienes sufrieron eventos). De acuerdo con nuestros resultados, existe evidencia que demuestra que el riesgo de ECV aumenta progresivamente con menores niveles de FGe^{29,194,195}. En la misma línea, la microalbuminuria predice el riesgo de ECV independientemente de la tasa de FGe, además de ser un marcador temprano de nefropatía^{28,196}. La enfermedad renal es una de las complicaciones microvasculares de la

diabetes, su prevalencia en pacientes con DM2 oscila entre el 22 y el 34,6% en España¹⁹⁷⁻²⁰⁰, en función de la región y criterios utilizados. En un reciente estudio realizado por Fernández-Fernández et al.¹⁴¹ en población diabética de Extremadura se informa de una prevalencia de ERC del 15,6%. La prevalencia al inicio de nuestro estudio fue del 17,9%, en rango de lo comunicado en estudios previos, con un significativo deterioro de la función renal a lo largo del seguimiento, de manera que al final del periodo medio de seguimiento 10,7 años la prevalencia aumentó a 39,7%. Estos datos apoyan la importancia de prestar atención a la función renal en los pacientes con diabetes, por las repercusiones que conlleva, tanto a nivel renal como cardiovascular, y los potenciales beneficios de las intervenciones para frenar su deterioro. De hecho, las Guías ESC 2023 sobre diabetes y ECV dedican un apartado a la ERC, enfatizando la importancia de la elección de fármacos con beneficio cardiorrenal, y la escala SCORE2-Diabetes incluye el FGe para la estimación del RCV en esta población, parámetro ausente en las escalas de estimación del RCV en población general.

También se encontró una relación entre niveles de ácido úrico y la aparición de eventos cardiovasculares, asociación descrita por diversos autores en la población diabética^{201,202}. Los mayores niveles ácido úrico, incluso dentro de los umbrales de normalidad, se han asociado en la literatura, además de con la enfermedad cardiovascular, con diversas enfermedades como síndrome metabólico²⁰³, la propia DM2²⁰⁴, ERC^{205,206} e hipertensión arterial^{207,208}, aunque el papel causal del ácido úrico en estas patologías no se haya demostrado de forma concluyente²⁰⁹. La contribución de los niveles de ácido úrico a la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos es controvertida^{201,210,211}, habiendo estudios que han demostrado una asociación independiente²¹² y otros que no^{213,214}. La falta de uniformidad en las conclusiones de los distintos estudios puede deberse a diferencias en la población incluida, así como a las diferentes variables introducidas en el análisis multivariante. En este sentido, alguno de los estudios sugieren que la relación encontrada entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular en paciente con DM2 puede estar mediada por las otras asociaciones referidas que podrían actuar como factores de confusión (tales como la ERC)²¹⁵. Por lo tanto, se precisan más estudios que aporten evidencia sobre la posible consideración de los niveles elevados de ácido úrico como un factor de riesgo o modificador del RCV en la población diabética, que ayuden en la identificación del umbral de riesgo y más importante aún, que aclaren si una intervención precoz dirigida a reducir los niveles de ácido úrico se traduciría en una reducción significativa de eventos cardiovasculares.

Finalmente, en el análisis multivariante con regresión logística binaria, la tasa de FGe, las cifras de PA elevada en el periodo diurno y el patrón *riser* de la PAD en la MAPA de 24 horas persistieron como variables explicativas de la aparición de eventos cardiovasculares en la muestra de pacientes con DM2 estudiada. Estos datos son acordes con la evidencia

disponible, y ya comentada, tanto en lo relativo al mayor RCV asociado con la disminución de las tasas de FGe^{29,194,195}, respaldada recientemente por las guías de referencia europeas¹¹, como en lo relativo a relación existente entre diferentes parámetros de la MAPA y la aparición de eventos cardiovasculares en población diabética^{61,66,68-70,176,177}.

En el análisis multivariante se seleccionaron modelos que, manteniendo un equilibrio entre el número de variables introducidas y el tamaño de la muestra, incluyeran variables con plausibilidad biológica y con mayor significación en el análisis univariante. El modelo finalmente elegido fue el que mejor ajuste presentó para explicar la aparición de eventos en la muestra.

En relación a la MAPA, y como ya se ha señalado, muchos autores coinciden en señalar que los mejores predictores de morbimortalidad cardiovascular son la elevación de la PA nocturna y un menor porcentaje de descenso de la PA nocturna^{67,73,74,216}. Sin embargo, contrario a lo que se podría esperar por los hallazgos que asocian a la PA nocturna como mejor predictor de eventos cardiovasculares que la diurna, y a pesar de probar modelos introduciendo variables de PAS nocturnas de las MAPA de 24 y 48 horas, éstas no fueron seleccionadas. En cambio, el modelo que mejor predijo la aparición de eventos cardiovasculares en esta población seleccionó a las cifras de PA diurna $\geq 135/85$ en la MAPA de 24 horas. Tampoco fue seleccionado ningún parámetro de la MAPA de 48 horas.

En este trabajo de tesis doctoral, la selección en el modelo multivariante del patrón *riser* de la PAD en la MAPA de 24 horas como variable explicativa de la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento debe interpretarse con cautela, ya que presenta una odds ratio (OR) con un amplio intervalo de confianza, reflejo de poca precisión en la estimación de esta razón, posiblemente condicionado por el escaso tamaño muestral. Sin embargo, supone un hallazgo relevante, teniendo en cuenta además que solo se ha encontrado este patrón entre pacientes con eventos, por lo que sería interesante continuar investigando este hallazgo en futuros proyectos. Numerosos estudios sostienen la relación entre el patrón *riser*, de no descenso o aumento de la PA durante el sueño, y el aumento de eventos cardiovasculares^{66,72,217}, siendo éste el patrón circadiano con un peor perfil de RCV, especialmente relevante en población diabética, donde se ha documentado que tiene una mayor prevalencia^{61,76,77}. Sin embargo, existen pocos datos sobre el grado de descenso nocturno de la PAD y su relación con el RCV. Además, el grado de consenso en las guías de referencia sobre los umbrales que definen los patrones de descenso nocturno es muy pobre, siendo más aceptados los umbrales de clasificación del descenso nocturno en relación con los valores de PAS que con la PAD. Así Hermida et al. en las Recomendaciones 2013 conjuntas de ISC, AAMCC, SECAC, SEA y RSIM para el uso de la MAPA para el diagnóstico de hipertensión en adultos, valoración del riesgo cardiovascular y obtención de objetivos

terapéuticos, indican que el riesgo de episodios cardiovasculares es diferente en función de las profundidades que alcancen los valores de la PAS y de la PAD y, que por lo tanto, utilizar el mismo umbral del 10% para la profundidad de la PAS y de la PAD para categorizar a los sujetos como *dipper* o *no dipper* conduce a equívocos y debe ser evitado⁷⁵. Sin embargo, Gijón-Conde et al. en el Documento de la SEH-LELHA sobre MAPA 2019 indican que los patrones de descenso nocturno definidos para la PAS son también aplicables a la PAD⁶³, y también en la Guía 2021 de la Sociedad Europea de Hipertensión para la medición de la PA en el consultorio y fuera del consultorio en la que utilizan la PAS y/o PAD para clasificar a los pacientes como *dipper* o *no dipper*⁶², no se hacen especificaciones al respecto. En las Guías generales de HTA, como la ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, también se refieren al descenso de PA de forma general, sin precisar PAS o PAD⁷⁸. Recientemente Staplin et al. han publicado un estudio observacional de cohorte con 59124 pacientes incluidos en el registro español de MAPA, en el que describen que respecto a la PAD, la nocturna es la única que se relaciona de forma directa con el riesgo de muerte^{146,177}. Por tanto, parece que la evidencia apoya los resultados encontrados en este trabajo de tesis doctoral respecto a la asociación del patrón *riser* de la PAD con un mayor RCV. La cuestión más controvertida estaría en establecer el porcentaje de descenso que debe alcanzar la PAD nocturna, y por lo tanto establecer el punto en el que de no lograrse ese descenso se precisaría una intervención para disminuir el RCV, y si ese porcentaje de descenso sería el mismo para la PAD y la PAS.

En este apartado de la Discusión conviene, asimismo, reflexionar sobre otras cuestiones ya planteadas, relativas al resto de umbrales establecidos en los valores proporcionados por la MAPA. Por un lado, se sabe que la PA disminuye durante el sueño, y que el grado de descenso tiene una distribución normal en la población, habiéndose establecido el umbral de descenso arbitrario en el 10% para definir a los pacientes como *dipper* o *no dipper*^{75,78}. Por otro lado, ante la creciente evidencia de la importancia en el pronóstico cardiovascular de los estimadores de la MAPA, se plantea la necesidad de determinar aquellos puntos de corte que incrementan significativamente el riesgo de eventos, encontrándonos una vez más que la relación entre el descenso de la PA y los eventos es continua, siendo difícil concretar puntos de corte que separen un riesgo bajo de otro elevado¹⁴⁶. Este dilema posiblemente sea la explicación por la que la definición de estos valores no esté unificada en las distintas guías clínicas. Incluso los valores de PAS y PAD considerados normales en los periodos diurno, nocturno y global difieren entre las guías europeas^{62,78,218} y americanas⁸⁰.

5.1.6. ESTIMACIÓN Y CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

El riesgo cardiovascular estimado con las ecuaciones utilizadas en el estudio fue mayor en los varones, en consonancia con la mayor presentación de eventos en ellos, siendo esta diferencia más evidente con la ecuación SCORE2-Diabetes. La mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los hombres difiere de los resultados de otros autores que sugieren que la diabetes equipara riesgo de eventos cardiovasculares entre hombres y mujeres^{33,35}. La menor incidencia de eventos observada en las mujeres, en esta tesis doctoral, puede estar influida por el pequeño tamaño de la muestra y su menor representación (solo el 38,5% de los pacientes eran mujeres).

En consonancia con los estudios de validación de ecuaciones de riesgo coronario en población diabética realizados por Cañón-Barroso et al., la función original de Framingham sobreestimó el riesgo coronario real, mientras que la ecuación REGICOR lo infraestimó. Sin embargo, en el análisis diferenciado de hombres y mujeres, la función de REGICOR infraestimó el riesgo coronario en hombres, pero lo sobrestimó en mujeres, posiblemente debido a la menor ocurrencia de eventos en las mujeres de nuestra muestra, como se ha indicado previamente. La función de SCORE2-Diabetes también infraestimó el riesgo cardiovascular, tanto en hombres y como en mujeres, pero no se han encontrado estudios sobre la validación de este reciente algoritmo de riesgo con los que poder contrastar estos resultados.

La estimación del riesgo coronario y cardiovascular con las funciones REGICOR y SCORE2-Diabetes también se realizó y comparó en los pacientes con y sin eventos, presentando los pacientes con eventos mayores puntuaciones en ambas ecuaciones.

El riesgo estimado con las PA globales obtenidas en la MAPA fue menor, como era esperable por las previsible menores cifras de PA en MAPA respecto a la PA en consulta. La diferencia en el riesgo estimado con la función SCORE2-Diabetes fue pequeña al aplicar los valores medios de PA en MAPA, resultando en una subestimación ligeramente mayor que con la PA clínica. El cálculo del riesgo coronario con la tabla de REGICOR y parámetros de la MAPA subestimó el riesgo en mayor medida en hombres, y sobrestimó en menor medida en mujeres, que con la PA clínica. Y en la función original de Framingham la sobrestimación del riesgo coronario calculado con las PA aportadas por la MAPA fue menor, aunque se mantuvo. Las pequeñas diferencias en las estimaciones de riesgo no suponen un cambio que implique una mejora y justifique incluir la PA obtenida en la MAPA en la predicción del riesgo de estas escalas, que siguen mostrándose deficientes para estimar el riesgo en la población de pacientes con DM2.

A diferencia de nuestros resultados, recientemente Hermida et al.²¹⁹ publicaron un estudio realizado en población general, en el que concluyen que en comparación con la PA clínica, la PA ambulatoria mejora notablemente la estratificación del riesgo cardiovascular en la función de Framingham. Utilizaron datos de 19 949 pacientes del proyecto Hygia, nombrado previamente, que fueron evaluados con MAPA de 48 horas. Calibraron la función de Framingham D'Agostino con los datos poblacionales del proyecto Hygia, y sustituyeron en la función adaptada los valores de la PA clínica por valores pronósticos obtenidos en la MAPA (PA nocturna y reducción relativa de la PA durante el sueño). Nuevamente en este estudio manifiestan la superioridad de la MAPA de 48 horas indicando que, aunque también los parámetros de la MAPA de 24 horas mejorarían la predicción, los valores de la MAPA de 48 horas lo superan. Sin embargo, es posible que al utilizar los valores de PA obtenidos en una muestra de gran tamaño se hayan obtenido diferencias estadísticamente significativas, pero de escasa relevancia clínica, a diferencia de los resultados de esta tesis doctoral. Por otra parte, el modelo propuesto por Hermida et al. precisaría estudios de validación respecto al modelo calibrado del que procede y con el que se realizan las comparaciones, aunque lo más razonable sería la construcción de una nueva ecuación de predicción de riesgo con valores de PA obtenidos en la MAPA, dado que los modelos previos no han sido creados con este propósito.

Las guías de práctica clínica establecen directrices para clasificar el riesgo de los pacientes diabéticos, sobre las que justifican la intensidad de manejo de los FRCV en estos pacientes. Estas directrices se actualizan periódicamente, y en la Guía ESC 2023 sobre manejo de la ECV en pacientes con diabetes¹¹ el método de clasificación propuesto ha cambiado sustancialmente, introduciendo una nueva evaluación basada en probabilidades mediante la implementación de la escala SCORE2-Diabetes. Sin embargo, los Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular³⁴ mantiene la clasificación basada en factores de riesgo que recomendaba la anterior Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular³³. En este trabajo de tesis doctoral hemos evaluado la categorización del riesgo cardiovascular de nuestros pacientes con estos dos métodos. Con las directrices basadas en factores de riesgo recomendadas en la Guía ESC de 2019 (que se mantienen en los Estándares de la SEA 2024) todos los pacientes serían considerados de alto y muy alto riesgo cardiovascular, mientras que con las directrices propuestas en las Guías ESC 2023, con criterios menos estrictos, la mayoría de nuestros pacientes serían incluidos en el grupo de riesgo cardiovascular moderado.

Al considerar el riesgo estimado con estos dos métodos en los pacientes que presentaron y no presentaron eventos cardiovasculares durante el seguimiento se observó que las directrices basadas en el SCORE2-Diabetes infraestimaron el riesgo, aunque

discriminaron mejor el riesgo respecto a las directrices basadas en los factores de riesgo, de manera que aplicando su diseño original con la PA clínica el 47,6% de pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares fueron clasificados de alto o muy alto riesgo frente al 6,9% de los que no sufrieron eventos. Sin embargo, utilizando el modelo basado en factores de riesgo el 100% de los pacientes diabéticos, tanto los que sufrieron eventos como los que no, fueron clasificados como de alto o muy alto riesgo.

El estudio realizado por Luca et al.²²⁰, realizado en 70 pacientes con DM2 hospitalizados, en Rumania, es el único encontrado en la literatura que compara los diferentes modelos de categorización del riesgo en pacientes con DM2. En contraposición a nuestros resultados, sus pacientes son clasificados de forma similar con los criterios de la Guía ESC de 2023 y los de la Guía ESC 2019, aunque hay que tener en cuenta que el estudio ha sido realizado en población rumana, una población europea considerada de muy alto riesgo cardiovascular. Los propios autores sugieren que el método que aplica el SCORE2-Diabetes podría sobreestimar el riesgo en poblaciones europeas de bajo riesgo, como es la española, aunque esa hipótesis no se ha confirmado en nuestro estudio, donde el riesgo cardiovascular se ha infraestimado. Además, el estudio realizado por Luca et al. fue realizado en pacientes hospitalizados con un riesgo cardiovascular posiblemente mayor.

Podría concluirse, por lo tanto, que las directrices de la Guía ESC 2023 para categorizar el riesgo de los pacientes diabéticos aplicando el SCORE2-Diabetes infraestiman el riesgo de nuestra población de pacientes con DM2, aunque discriminan mejor el riesgo entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

Finalmente, es importante señalar que al utilizar la nueva categorización propuesta por la Guía ESC 2023 hemos encontrado limitaciones, de manera que el 35,9% de nuestros pacientes no han podido ser clasificados con este modelo. La Guía propone la aplicación de la ecuación SCORE2-Diabetes, recalibrada para su utilización en población europea con DM2 de 40 a 69 años, sin ECV ateroesclerótica ni DOD. Y recomienda categorizar el RCV en función de la presencia de ECV ateroesclerótica o DOD grave, o según la puntuación SCORE2-Diabetes, pero obviando que por la limitación del rango de edad de esta ecuación (40-69 años) deja fuera a un amplio grupo de pacientes diabéticos a los que no podría encuadrarse dentro de ninguna de las categorías; concretamente aquellos pacientes sin ECV ateroesclerótica clínicamente establecida ni DOD grave, menores de 40 años o mayores de 69 años, para los que no añade criterios para su categorización. Es necesario, por tanto, añadir criterios a este modelo que permitan clasificar a todos los pacientes con DM2 en una de las categorías de RCV, facilitando al médico la toma de decisiones en el manejo de todos sus pacientes. Una solución podría estar en la ampliación del algoritmo de predicción a esas edades, como se ha hecho con el SCORE-OP en población general.

5.2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal limitación de este trabajo de tesis doctoral está en el tamaño relativamente pequeño de la muestra de pacientes con DM2 incluidos (78 pacientes), lo que puede haber condicionado una menor potencia para encontrar diferencias significativas. Además, la inclusión de los pacientes no se hizo de manera aleatoria sino por derivación de sus médicos, lo que puede restar validez externa a los resultados.

Sin embargo, conviene tener en cuenta que es frecuente encontrar estudios en la literatura sobre MAPA de 48 horas con la misma limitación de tamaño, por las dificultades para obtener muestras con mayor número de pacientes. Téngase en cuenta que, aunque la MAPA es una prueba de indudable valor en el diagnóstico y seguimiento de la HTA, y con una mayor potencia pronóstica de eventos cardiovasculares y LOD que la toma de la PA en la consulta, presenta también algunos inconvenientes que pueden suponer una limitación, tanto para el profesional sanitario como para el paciente. La MAPA es costosa y consume tiempo del profesional, y puede ser incómoda, especialmente durante la noche, más aún durante un periodo de 48 horas, lo que puede condicionar una menor su aceptación en muchos pacientes. Estos datos ayudan, al menos en parte, a entender el por qué de los escasos estudios que existen en la literatura sobre MAPA de 48 horas, y más aún en atención primaria.

Otra limitación de este trabajo de tesis doctoral radica en la posibilidad, dada la forma de inclusión de los participantes ya comentada, de que las pacientes que accedieron a participar coincidan con personas especialmente sensibilizadas con su enfermedad, que pudieran estar más implicadas en su cuidado y, por tanto, más controladas en cuanto a sus FRCV, lo que debería tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados.

Por otra parte, la información de las variables relativas al seguimiento se obtuvo de la historia clínica de los pacientes, por lo que no puede excluirse la existencia de comorbilidades importantes o tratamientos no registrados en el historial del paciente. Aunque, en el caso de los eventos cardiovasculares el infrarregistro es menos probable, al tratarse de enfermedades que requieren asistencia hospitalaria, seguimiento, y suelen estar recogidos en algún informe en la historia clínica.

Pero este trabajo de tesis doctoral tiene también fortalezas. En este estudio se ha recogido y analizado amplia información del MAPA de 48 horas de pacientes con DM2, una información valiosa y poco estudiada, y especialmente importante en pacientes diabéticos, donde puede tener más trascendencia para la estratificación del RCV. La recogida y análisis del gran número de variables han sido minuciosos, incluyendo también variables poco habituales como los valores del ITB y los parámetros promedio de los distintos periodos de monitorización de la MAPA, lo que contribuye a su validez interna. La información inicial de

cada uno de los pacientes se recogió en la entrevista personal realizada por la doctoranda, consultando también los registros de las historias clínicas, lo que aumenta la calidad de la información obtenida y disminuye la posibilidad de sesgos.

Otra fortaleza del estudio radica en el seguimiento medio de 10,7 años tras la inclusión de los pacientes, lo que ha posibilitado, entre otras cuestiones, el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares.

Finalmente, y en nuestro conocimiento tras revisar la bibliografía, es el primer estudio en población diabética española que analiza el nuevo modelo de categorización del RCV basado en SCORE2-Diabetes propuesto por la Guía ESC 2023 sobre manejo de la ECV en pacientes con diabetes, lo que aporta una fortaleza añadida al estudio.

5.3. APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA E INVESTIGACIONES FUTURAS

Este trabajo de tesis doctoral confirma la amplia agregación de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos y, como se ha descrito en otros estudios, su deficiente control, a pesar del demostrado mayor RCV en la población con DM2. Por lo que supone una evidencia más para impulsar mejoras en la prevención cardiovascular de la población de pacientes con DM2. Además, sustenta el uso de la MAPA de 24 horas y el ITB como complementos útiles en la predicción del RCV en esta población.

No se han encontrado datos que justifiquen la prolongación de la MAPA de 24 a 48 horas para mejorar su reproducibilidad o mejorar la estimación de RCV en nuestra población de pacientes diabéticos, si bien es cierto que con las limitaciones que se han referido, por lo que se precisan estudios con mayor número de pacientes. Sería pues importante investigar y dilucidar en futuros estudios en qué situaciones, si las hay, resulta beneficioso prolongar la MAPA a 48 horas en los pacientes con DM2 para una mayor precisión de su RCV. Además, se abre la posibilidad de otras alternativas más eficientes que la MAPA de 48 horas para abordar la característica variabilidad de la PA y la imperfecta reproducibilidad de la MAPA de 24 horas. Por ejemplo, sería interesante investigar la posible mayor utilidad de la repetición de registros de MAPA de 24 horas, en distintos días, evaluando la periodicidad adecuada y si se correlaciona con una mejoría en la reproducibilidad de los resultados, o si aporta una mejor concordancia con la aparición de DOD o eventos cardiovasculares.

Por otro lado, la falta de uniformidad en los criterios para establecer la definición de los distintos patrones de variación la PA, en relación a los valores de PAS y/o PAD, así como

asumir en $< 10\%$ el umbral para considerar no *dipper* o no depresor nocturno de la PA respecto a la PA diurna, precisa de más estudios que aporten precisión y evidencia para asumir estas definiciones. Resulta sensato explorar en estudios futuros el beneficio de utilizar el porcentaje de descenso nocturno de la PA como variable continua, en lugar de categorizada, para conseguir una relación más precisa entre este parámetro y la predicción de eventos cardiovasculares.

El encuentro en nuestro estudio de una relación significativa entre el patrón *riser* de PAD y la aparición de eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento, y no con este patrón *riser* en la PAS, que ha sido mucho más estudiada, invitan a continuar esta línea de investigación, dada la importancia de estos resultados, de confirmarse, como verdadero factor pronóstico.

También queda pendiente de investigar y aclarar si los umbrales de normalidad de la PA establecidos para la MAPA son generalizables para todas las edades y condiciones, o si se necesitan valores de referencia concretos en diferentes poblaciones, como sería el caso de los pacientes con DM2, con su demostrado mayor RCV.

Finalmente, este trabajo confirma la importancia que tiene la búsqueda activa de un ITB patológico en pacientes con DM2, dado que presentan un ITB patológico en una elevada proporción, y su presencia se ha relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares en otros territorios, como también se ha evidenciado en nuestro estudio. El cribado sistemático de arteriopatía periférica con ITB en pacientes con DM2 contribuiría a identificar a los pacientes de mayor RCV, candidatos a un control más intenso de sus FRCV, y a descartar la coexistencia de enfermedad vascular en otros territorios. También en el caso del ITB sería conveniente estandarizar los umbrales de normalidad que, además de su utilidad en la práctica clínica, facilitarían la comparación de los resultados entre diferentes estudios y la obtención de conclusiones. También las futuras investigaciones deberían seguir explorando la medición del ITB con métodos alternativos al Doppler, que fuesen fáciles de aplicar, fiables y rápidos, lo que facilitarían su implementación en el ámbito de la atención primaria.

6. CONCLUSIONES

PRIMERA. La muestra de pacientes con DM2 incluida en esta tesis doctoral presentaba una agrupación de factores de FRCV, siendo la prevalencia de hipertensión arterial del 91% y la de dislipemia de 79,5%, sin diferencias entre hombres y mujeres.

SEGUNDA. La muestra de pacientes con DM2 estudiada presentaba un adecuado control de su enfermedad, con cifras globales de hemoglobina glicosilada de 6,7%, y un control deficiente del resto de FRCV, con solo un 9% de pacientes con cifras de PA en consulta en niveles óptimos, y menos de la mitad del total de los pacientes con valores objetivo en los niveles de lípidos.

TERCERA. El porcentaje de pacientes con cifras óptimas de PA se elevó al 63,5%, considerando los valores medios obtenidos en las primeras 24 horas de la MAPA, con un mayor porcentaje de mujeres con valores óptimos de PA en el periodo diurno de 24 horas (85,7% vs 60,9%, $p=0,023$) y de 48 horas (85,7% vs 63,0%, $p=0,036$).

CUARTA. Un menor porcentaje de mujeres alcanzaron los objetivos de control considerados óptimos en los niveles de lípidos (0% de mujeres vs 14,6% de hombres, $p=0,039$, de acuerdo a las directrices basadas en FRCV, y 26,7% de mujeres vs 51,4% de hombres, $p=0,11$, conforme a las directrices basadas en el SCORE2-Diabetes).

QUINTA. Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral no respaldan la prolongación del periodo de monitorización de la MAPA de 24 a 48 horas en la población con DM tipo 2, ni para valorar el control de la presión arterial ni para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

SEXTA. La prevalencia inicial de un ITB patológico ($\leq 0,9$ o $> 1,4$), pero clínicamente asintomático, fue del 29,5% (37,5% en hombres y 16,7% en mujeres, $p=0,081$), con una mayor prevalencia de ERC, de elevación del CACu y de patrón *riser* de PAD, y una menor tasa de FGe en los pacientes con ITB patológico.

SÉPTIMA. El 39,7 % de los pacientes de la muestra sufrieron algún tipo de evento cardiovascular letal o no letal a lo largo del seguimiento, el 45,8% de hombres y el 30% de mujeres ($p=0,16$). Los pacientes con episodios cardiovasculares presentaron peores resultados en la MAPA de 24 horas y de las 48 horas, con mayores valores de PAS en los 3 periodos (diurno, nocturno y global), aunque sin significación estadística.

OCTAVA. En el análisis mediante regresión logística binaria se comportaron como variables explicativas de la aparición de eventos cardiovasculares la disminución de la tasa de FGe, las cifras de PA elevada en el periodo diurno y el patrón *riser* de la PAD en la MAPA 24h.

NOVENA. La presencia de un ITB patológico se relacionó con la aparición de eventos cardiovasculares en un territorio diferente a las extremidades inferiores (39,1% de pacientes con ITB patológico presentaron eventos frente al 16,4% de los que tenían un ITB normal, $p=0,031$).

DECIMA. Las escalas de estimación de riesgo coronario y cardiovascular (REGICOR y SCORE2-Diabetes, respectivamente) infraestiman el riesgo real de los pacientes con DM2 incluidos en este estudio, en mayor medida cuando los valores de PA aplicados en las ecuaciones de riesgo fueron los valores medios de la PA global obtenidos en la MAPA.

UNDECIMA: Siguiendo las directrices de categorización del RCV en pacientes diabéticos recomendadas por las Guías Europeas de 2019 sobre diabetes, prediabetes y ECV (que se mantienen en los Estándares de la SEA 2024 para el control global del riesgo vascular) la mayoría de los pacientes diabéticos incluidos en este trabajo de tesis doctoral se considerarían pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, mientras que con las directrices propuestas en las Guías Europeas 2023 sobre el manejo de la ECV en pacientes con diabetes, basada en el SCORE2-Diabetes, la mayoría de nuestros pacientes se incluirían en el grupo de riesgo cardiovascular moderado, aunque la ecuación SCORE2-Diabetes discrimina mejor el riesgo entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. da-Rocha-Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:48-54. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.016>
2. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes [Internet]. WHO. 2016 [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93. <http://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
5. Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalencia y control de la diabetes mellitus tipo 2 entre los médicos de Atención Primaria de España. Estudio PRISMA. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;64:265-271. <http://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.03.003>
6. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, García-Fernández ME, Palacios-Martínez D, Montero-Costa A, et al. Prevalencia de diabetes mellitus en el ámbito de la atención primaria española y su asociación con factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares. Estudio SIMETAP-DM. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32:15-26. <http://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.006>
7. Menéndez-Torre EL, Ares-Blanco J, Conde-Barreiro S, Rojo-Martínez G, Delgado-Alvarez E. Prevalencia de diabetes mellitus en 2016 en España según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68:109-115. <http://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.12.004>
8. Barquilla-García A, Sánchez-Vega J, Romero-Vigara JC, Fernández L, Gamero-Samino MJ, Buitrago F. Prevalence of diabetes and frequency of glycated haemoglobin monitoring in Extremadura (Spain) during 2012, 2013 and 2014: An observational study. *Prim Care Diabetes.* 2019;13:324-329. <http://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.12.006>
9. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a

- collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
10. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2021;396:2019-2082. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)
 11. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44:4043-4140. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
 12. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39:1987-1995. <http://doi.org/10.2337/dc16-0614>
 13. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR, Seidu S, Gholap NN, Pitocco D, et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56:331-339. <http://doi.org/10.1007/s00592-018-1253-5>
 14. 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;42:3227-3337. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 15. Emerging Risk Factors Collaboration. Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 million person-years of observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:731-742. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00223-1](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00223-1)
 16. Blanes RR, Saura PS. Riesgo cardiovascular: valoración y criterios de abordaje. *FMC*. 2024;31:72-78. <http://doi.org/10.1016/j.fmc.2023.10.003>
 17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-218. <http://doi.org/10.2337/dc24-S010>
 18. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, de la Torre Casares ML, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66:443-458. <http://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.10.010>
 19. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of

- Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65:1925-1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
20. Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2021). *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:36-55. <http://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.002>
 21. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJP, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2010;96:1985-1989. <http://doi.org/10.1136/hrt.2010.210740>
 22. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-795. <http://doi.org/10.1001/jama.2012.9624>
 23. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:281-297. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
 24. Lobos-Bejarano JM, Brotons-Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43:668-677. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>
 25. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:100-110. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.047>
 26. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1175-1196. <http://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>
 27. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41:1687-1696. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>
 28. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and

- albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-2081. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
29. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380:807-814. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
 30. Cañón-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernández-Ochoa G, Nieto-Hernández T, García-Vellido A, Buitrago F. Validación de tres ecuaciones de riesgo coronario en población diabética de un centro de salud. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:485-490. <http://doi.org/10.1157/13086846>
 31. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-2009. <http://doi.org/10.2337/dc10-0560>
 32. Piniés JA, Gonzalez-Carril F, Arteagoitia JM. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Av Diabetol*. 2015;31:102-112. <http://doi.org/10.1016/j.avdiab.2015.02.001>
 33. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
 34. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36:133-194. <http://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>
 35. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:538-546. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2)
 36. Clayton JA, Gaugh MD. Sex as a Biological Variable in Cardiovascular Diseases: JACC Focus Seminar 1/7. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1388-1397. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.050>
 37. Solola-Nussbaum S, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-Specific Considerations in the Presentation, Diagnosis, and Management of Ischemic

- Heart Disease: JACC Focus Seminar 2/7. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1398-1406. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.065>
38. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-Related Outcomes of Medical, Percutaneous, and Surgical Interventions for Coronary Artery Disease: JACC Focus Seminar 3/7. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1407-1425. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>
 39. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145-154. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
 40. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-1196. <http://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>
 41. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
 42. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, Garcia-Rios A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2022;399:1876-1885. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2)
 43. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172:1285-1295. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3130>
 44. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002495. <http://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
 45. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press.* 2011;20:348-354. <http://doi.org/10.3109/08037051.2011.587288>
 46. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor

- management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:38. <http://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6>
47. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension.* 2021;78:1197-1205. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>
 48. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 2003;21:S25-30.
 49. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234. <http://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>
 50. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med.* 1996;125:304-310. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-125-4-199608150-00009>
 51. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 1992;19:403-418. <http://doi.org/10.1161/01.hyp.19.5.403>
 52. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:603-615. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
 53. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362:1527-1535. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14739-3](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14739-3)
 54. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:572-578. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.036>
 55. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:74-83. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
 56. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2

- diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37(6):1721-1728. <http://doi.org/10.2337/dc13-2334>
57. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:922-944. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001276>
 58. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Emrich I, et al. Renal outcomes and blood pressure patterns in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2021;39:766-774. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002697>
 59. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev.* 2012;16:151-166. <http://doi.org/10.1016/j.smr.2011.04.003>
 60. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int.* 2013;30:17-30. <http://doi.org/10.3109/07420528.2012.715872>
 61. Hermida RC, Moyá A, Ayala DE. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo vascular. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:400-410. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.012>
 62. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39:1293-1302. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
 63. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019;36:199-212. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.05.002>
 64. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-1768. <http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328363e964>
 65. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of

- Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32:1359-1366. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>
66. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2008;21:443-450. <http://doi.org/10.1038/ajh.2008.4>
 67. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2012;25:325-334. <http://doi.org/10.1038/ajh.2011.231>
 68. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension.* 2005;45:240-245. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000152079.04553.2c>
 69. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46:156-161. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a>
 70. Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111:1777-783. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B>
 71. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* 2012;30:713-719. <http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328350bb40>
 72. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016;67:693-700. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981>
 73. Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, et al. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-

- up study. J Hypertens. 2007;25:2479-2485.
<http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f06428>
74. Bouhanick B, Bongard V, Amar J, Bousquel S, Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2008;34:560-567. <http://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.05.005>
 75. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). *Chronobiol Int.* 2013;30:355-410. <http://doi.org/10.3109/07420528.2013.750490>
 76. Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, et al. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res.* 2011;34:1185-1189. <http://doi.org/10.1038/hr.2011.100>
 77. Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, Castiñeira C, Domínguez-Sardiña M, Gomara S, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30:99-115. <http://doi.org/10.3109/07420528.2012.701489>
 78. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 79. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guidance NG136 [Internet]. NICE; 2019 [citado 1 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
 80. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.*

2018;71:1269-1324. <http://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>

81. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertens Riesgo Vasc.* 2022;39:174-94. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.09.002>
82. Orozco-Beltrán D, Brotons-Cuixart C, Banegas-Banegas JR, Gil-Guillén VF, Cebrián Cuenca AM, Martín-Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2022. *Aten Primaria.* 2022;54:102444. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102444>
83. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure monitoring: importance of sampling rate and duration--48 versus 24 hours--on the accurate assessment of cardiovascular risk. *Chronobiol Int.* 2013;30:55-67. <http://doi.org/10.3109/07420528.2012.701457>
84. Machado AP. Chegou a altura de abandonar a MAPA de 24 horas e adotar a de 48 horas para o diagnóstico de hipertensão e correta avaliação do risco cardiovascular. *Rev Port Cardiol.* 2018;37:329-331. <http://doi.org/10.1016/j.repc.2018.03.007>
85. Hermida R, Calvo C, Ayala D, López JE. Diferencias en la presión arterial entre días consecutivos de monitorización ambulatoria en pacientes con hipertensión arterial: el efecto MAPA. *Med Clin (Barc).* 2002;118:521-528. [http://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72440-8](http://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72440-8)
86. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Domínguez MJ, et al. The «ABPM effect» gradually decreases but does not disappear in successive sessions of ambulatory monitoring. *J Hypertens.* 2003;21:2265-2273. <http://doi.org/10.1097/01.hjh.0000084799.73547.45>
87. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J.* 2004;25:1197-1207. <http://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.03.011>
88. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice

- Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:e463-654. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>
89. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763-816. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
 90. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-1324. <http://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>
 91. Nogales Asensio JM. Diagnóstico precoz de la arteriopatía periférica mediante la determinación automática del índice tobillo-brazo. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:352-353. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.013>
 92. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1818-1832. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
 93. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003;26:1241-1245. <http://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1241>
 94. Fernández-Galante I, González-Sarmiento E, Zurro-Hernández J. Estudio de la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante la medida del índice tobillo/brazo. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:538-543. [http://doi.org/10.1016/S1575-0922\(05\)71060-3](http://doi.org/10.1016/S1575-0922(05)71060-3)
 95. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-1340. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)

96. Keller K, Schmitt VH, Vosseler M, Brochhausen C, Münzel T, Hobohm L, et al. Diabetes Mellitus and Its Impact on Patient-Profile and In-Hospital Outcomes in Peripheral Artery Disease. *J Clin Med*. 2021;10:5033. <http://doi.org/10.3390/jcm10215033>
97. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185-1191. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>
98. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95-105. [http://doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00204-1](http://doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00204-1)
99. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J, ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol*. 2009;28:20-25.
100. Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:41-49. <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.08.009>
101. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-311. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.04.013>
102. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-10-38>
103. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:726-733. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.008>
104. Félix-Redondo FJ, Subirana I, Baena-Diez JM, Ramos R, Cancho B, Fernández-Bergés D, et al. Importancia pronóstica de la enfermedad arterial periférica diagnosticada mediante el índice tobillo-brazo en población general española. *Aten Primaria*. 2020;52:627-636. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.03.005>
105. Gregg EW, Gu Q, Williams D, de Rekeneire N, Cheng YJ, Geiss L, et al. Prevalence of

- lower extremity diseases associated with normal glucose levels, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:485-488. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.005>
106. Ogren M, Hedblad B, Engström G, Janzon L. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study «Men born in 1914» from Malmö, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:182-189. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.11.013>
 107. Castro-Sánchez AM, Moreno-Lorenzo C, Matarán Peñarrocha G, Sánchez-Labraca N. Índice tobillo-brazo en la detección de la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes tipo 2 asintomáticos. *Med Clin (Barc).* 2010;135:135. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.03.037>
 108. Ena J, Argente CR, Molina M, Gonzalez-Sanchez V, Alvarez CE, Lozano T. Infradiagnóstico de enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus atendidos en consultas de segundo nivel. *Av Diabetol.* 2013;29:175-181. <http://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.08.002>
 109. Montero-Monterroso JL, Gascón-Jiménez JA, Vargas-Rubio MD, Quero-Salado C, Villalba-Marín P, Pérula-de Torres LA. Prevalencia y factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria. *Semergen.* 2015;41:183-190. <http://doi.org/10.1016/j.semereg.2014.05.004>
 110. Escobar C, Blanes I, Ruiz A, Vinuesa D, Montero M, Rodríguez M, et al. Prevalence and clinical profile and management of peripheral arterial disease in elderly patients with diabetes. *Eur J Intern Med.* 2011;22:275-281. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.02.001>
 111. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:894-899. <http://doi.org/10.2337/diacare.25.5.894>
 112. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-431. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007>
 113. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

- Circulation. 2017;135:e686-e725. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000470>
114. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509-1526. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
 115. Collins TC, Suarez-Almazor M, Peterson NJ. An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease. *Fam Med*. 2006;38:38-42.
 116. Forés-Raurell R, Alzamora-Sas MT, Baena-Díez JM, Pera-Blanco G, Torán-Monserrat P, Ingla-Mas J, et al. Ingfradiagnóstico de la arteriopatía periférica en atención primaria. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:306-309. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.11.046>
 117. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013;29:492-498. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.014>
 118. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008;72:605-610. <http://doi.org/10.1253/circj.72.605>
 119. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:788-792. <http://doi.org/10.1002/ccd.20906>
 120. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890-2909. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcf>
 121. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med*. 2002;136:873-883. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00008>
 122. Felício JS, Koury CC, Abdallah Zahalan N, de Souza Resende F, Nascimento de Lemos M, Jardim da Motta Corrêa Pinto R, et al. Ankle-brachial index and peripheral arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16:344-350. <http://doi.org/10.1177/1479164119829385>
 123. Sartore G, Caprino R, Ragazzi E, Bianchi L, Lapolla A, Piarulli F. The ankle-brachial index for assessing the prevalence of peripheral artery disease and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33:560-567. <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.11.019>

124. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208. <http://doi.org/10.1001/jama.300.2.197>
125. Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA, et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg*. 2015;61(3 Suppl):42S-53S. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.008>
126. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197-1203. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.005>
127. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006;113:388-393. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570903>
128. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-739. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54>
129. Manzano L, de D García-Díaz J, Gómez-Cerezo J, Mateos J, J del Valle F, Medina-Asensio J, et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Revista Española de Cardiología*. 2006;59:662-670. <http://doi.org/10.1157/13091367>
130. Luján S, Puras E, López-Bescós L, Belinchón JC, Gutiérrez M, Guijarro C. Occult vascular lesions in patients with atherothrombotic events: the AIRVAG cohort. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:57-62. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.02.019>
131. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24. <http://doi.org/10.2337/dc17-S005>
132. Instituto Nacional de Estadística (INE). Clasificación Nacional de Educación 2014 (CNED-2014). Introducción y aspectos generales. [Internet]. INE. 2016 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/daco/daco42/clasificaciones/cned14/CNED2014_capitulo0.pdf
133. Instituto Nacional de Estadística (INE). Introducción a la CNO-11 [Internet]. INE. 2012 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/daco/daco42/clasificaciones/Introduccion_CNO11.V02.pdf

134. Arbesu J, Armenteros-del Olmo L, Casquero R, Conçalves F, Guardia-Serecigni J, López-Santiago A, et al. Manual de consenso sobre alcohol en atención primaria [Internet]. Barcelona: Socidrogalcohol. 2016 [citado 15 de abril de 2024]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/16_Socimanualconsensoalcoholatprimaria2016.pdf
135. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa025039>
136. Castilla-Romero M, Jiménez-Lorente C, Lama-Herrera C, Muñoz-Bellerín J, Obando-y de la Corte J, Rabat-Restrepo J, et al. Consejo dietético en atención primaria [Internet]. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2005 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Guia_Consejo_Dietetico_AP_2005_imp2010.pdf
137. Sociedad Española de Cardiología. Estudio RiCARD2 [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. 2016 [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://secardiologia.es/riesgo/contenido-cientifico/7947-estudio-ricard2>
138. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
139. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/3/issue/1>
140. García-Maset R, Bover J, Segura-de la Morena J, Goicoechea-Diezhandino M, Cebollada-del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022;42:233-264. <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010>
141. Fernández-Fernández L, Goujat-Salas J, Ceballos-Malagón C, Tejero-Mas M, Pérez-Caballero FL, Buitrago-Ramírez F. Prevalencia por áreas sanitarias de enfermedad renal crónica en la población diabética de Extremadura durante los años 2012, 2013 y 2014. Un estudio observacional. *Nefrología*. 2022;42:704-713.

<http://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.021>

142. Aoiz Linares JI, Bonet Simó JM, Solé Sancho F, Rodríguez Martínez S, Yuste Marco MC, Montasell Pérez M. La presión diferencial como factor independiente de riesgo cardiovascular. *Aten Primaria*. 2005;36:19-24. <http://doi.org/10.1157/13075927>
143. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:15-22. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.002>
144. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá JC, Lecube A, Fernández-García JM, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalarias 2019. *Med Clin (Barc)*. 2020;155:267.e1-267.e11. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.10.014>
145. González-Juanatey JR, Cea-Calvo L, Bertomeu V, Aznar J. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil de riesgo cardiovascular en hipertensos. Estudio VIIDA. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:148-156. <http://doi.org/10.1157/13099461>
146. de la Sierra A. Monitorización ambulatoria de la presión arterial. Situación actual y perspectivas futuras. *Med Clin (Barc)*. 2024;163:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.12.023>
147. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847. <http://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>
148. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-394. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.12.011>
149. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44:2544-2556. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
150. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol

- in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
151. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. IDF. 2006 [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>
 152. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
 153. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11) [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2019/2021 [citado 10 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11>. Licencia de Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO (CC BY-ND 3.0 IGO)
 154. Doménech JM. Fundamentos de diseño y estadística. 21ª ed. Barcelona: Signo; 2020.
 155. Patel KK, Gomes MB, Charbonnel B, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, et al. Global patterns of comprehensive cardiovascular risk factor control in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:39-48. <http://doi.org/10.1111/dom.14180>
 156. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:370-379. <http://doi.org/10.1177/2047487320908698>
 157. Bueno H, Hernáez R, Hernández AV. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en España: una revisión descriptiva. *Rev Esp Cardiol*. 2008;8:53C-61C. [http://doi.org/10.1016/S1131-3587\(08\)73555-6](http://doi.org/10.1016/S1131-3587(08)73555-6)
 158. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res* [Internet]. 2015;38:1-7. <http://doi.org/10.1038/hr.2014.149>
 159. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*.

- 2007;49:62-68. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000250557.63490.55>
160. Banegas JR, Segura J, de la Sierra A, Gorostidi M, Rodríguez-Artalejo F, Sobrino J, et al. Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. *Am J Med.* 2008;121:1078-1084. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.06.037>
 161. Roca-Oporto FJ, Pérez-García M, Martín-Gómez MA. Empleo de la MAPA de 48 horas en atención especializada. Experiencia en nuestro centro. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2022;39:8-13. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2021.09.001>
 162. Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens.* 2007;25:2406-2412. <http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282effed1>
 163. Redón J, Lurbe E. Monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24, 48, 72 horas...¿Cuál es el límite razonable? *Med Clin (Barc).* 2002;118:543-544. [http://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)72444-5](http://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)72444-5)
 164. Solsona-Tomás G, González-Wellens N, Albaladejo-Blanco C, Martín García JA. Monitorización ambulatoria de la presión arterial de 48 horas: experiencia en un centro de salud. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2013;30:30-32. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2012.10.002>
 165. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens.* 1998;11:403-409. [http://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00497-4](http://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00497-4)
 166. Vinyoles-Bargalló E, de la Figuera-von Wichmann M. Reproducibilidad de la clasificación dipper/non dipper en el paciente hipertenso. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2002;19:108-113. [http://doi.or/10.1016/S1889-1837\(02\)71241-5](http://doi.or/10.1016/S1889-1837(02)71241-5)
 167. Torguet P, Vallès M, Bronsoms J, Maté G, García I, Massanet C, et al. Reproducibilidad de la MAPA en pacientes con diabetes mellitus 2. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2006;23:74-79. [http://doi.org/10.1016/S1889-1837\(06\)71606-3](http://doi.org/10.1016/S1889-1837(06)71606-3)
 168. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20:2183-2189. <http://doi.org/10.1097/00004872-200211000-00017>
 169. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA.*

- 1999;282:539-546. <http://doi.org/10.1001/jama.282.6.539>
170. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2007;24:749-775. <http://doi.org/10.1080/07420520701535837>
171. Fernández JR, Mojón A, Hermida RC. Chronotherapy of hypertension: advantages of 48-h ambulatory blood pressure monitoring assessments in MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial. *Chronobiol Int.* 2020;37:739-750. <http://doi.org/10.1080/07420528.2020.1771355>
172. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1165-1173. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.043>
173. Lemmer B, Middeke M. A commentary on the Spanish hypertension studies MAPEC and HYGIA. *Chronobiol Int.* 2020;37:728-730. <http://doi.org/10.1080/07420528.2020.1761374>
174. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Gjesdal K, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Missing Verification of Source Data in Hypertension Research: The HYGIA PROJECT in Perspective. *Hypertension.* 2021;78:555-558. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17356>
175. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet.* 2022;400:1417-1425. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)
176. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA.* 2019;322:409-420. <http://doi.org/10.1001/jama.2019.9811>
177. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet.* 2023;401:2041-2050. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00733-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00733-X)
178. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370:1219-1229. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61538-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61538-4)
179. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the

- nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3-10.
<http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>
180. Asmar R, Vol S, Brisac AM, Tichet J, Topouchian J. Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population. *Am J Hypertens*. 2001;14:415-418.
[http://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)01284-5](http://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)01284-5)
181. 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.
<http://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108723>
182. Cervilla-Suárez FJ, Muñoz-Cobos F, García-Ruiz A, Gálvez-Alcaraz LF. ¿Es útil el uso del índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes en atención primaria? *Aten Primaria*. 2024;56:102769. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102769>
183. Taboada-Blanco Y. Arteriopatía periférica y riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. [Tesis doctoral]. A Coruña: Universidad de A Coruña; 2006. Disponible en: <https://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/1095>
184. Mancera-Romero J, Paniagua-Gómez F, Martos-Cerezuela I, Baca-Osorio A, Ruiz-Vera S, González-Santos P, et al. Enfermedad arterial periférica oculta en población diabética seguida en atención primaria. *Clin Investig Arterioscler*. 2010;22:154-161.
<http://doi.org/10.1016/j.arteri.2010.04.001>
185. Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzo R, Fernández-de Sanmamed R, Riesgo-García A, Hevia-Rodríguez E, García-Casas JB. Enfermedad arterial periférica e insuficiencia renal: una asociación frecuente. *Nefrología*. 2012;32:313-320.
<http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11172>
186. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:704-711. <http://doi.org/10.1177/2047487312452968>
187. Alves-Cabratosa 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:e000977.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059529/>
188. Ichihashi S, Hashimoto T, Iwakoshi S, Kichikawa K. Validation study of automated oscillometric measurement of the ankle-brachial index for lower arterial occlusive disease by comparison with computed tomography angiography. *Hypertens Res*. 2014;37:591-594. <http://doi.org/10.1038/hr.2014.34>
189. Raya R, Martínez N, Cayuelas F, Pera G, García Y. Comparación de dos oscilómetros

- automáticos vs el método tradicional con sonda Doppler en la determinación del índice tobillo-brazo. *Aten Prim Pract.* 2019;1:3-8. <http://doi.org/10.1016/j.appr.2018.10.001>
190. Nelson MR, Quinn S, Winzenberg TM, Howes F, Shiel L, Reid CM. Ankle-Brachial Index determination and peripheral arterial disease diagnosis by an oscillometric blood pressure device in primary care: validation and diagnostic accuracy study. *BMJ Open.* 2012;2:e001689. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001689>
191. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2012;35:883-891. <http://doi.org/10.1038/hr.2012.83>
192. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113:791-798. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206>
193. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83. <http://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
194. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
195. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2016;180:46-53. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.004>
196. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380:1662-1673. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
197. de Pablos-Velasco PL, Ampudia-Blasco FJ, Cobos A, Bergoñón S, Pedrianes P, en representación del Grupo de Investigadores DIABIR. Estimated prevalence of chronic renal failure among patients with type 2 diabetes in Spain. *Med Clin (Barc).* 2010;134:340-345. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.09.045>
198. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type

- 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013;14:46. <http://doi.org/10.1186/1471-2369-14-46>
199. Lou Arnal LM, Campos Gutiérrez B, Cuberes Izquierdo M, Gracia García O, Turón Alcaine JM, Bielsa Gracia S, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en atención primaria. *Nefrología.* 2010;30:552-556. <http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10260>
200. Mur Martí T, Villaró Gabarrós M, Porta Martínez N, Jaén Manzanera A. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes tipo 2 mediante determinación del filtrado glomerular y su relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2013;140:395-400. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.03.011>
201. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2008;359:1811-1821. <http://doi.org/10.1056/NEJMra0800885>
202. Li B, Chen L, Hu X, Tan T, Yang J, Bao W, et al. Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46:425-433. <http://doi.org/10.2337/dc22-1339>
203. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric Acid and the Development of Metabolic Syndrome in Women and Men. *Metabolism.* 2008;57:845-852. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.01.030>
204. Cardona F, Rojo-Martínez G, La Cruz Almaraz MD, Soriguer F, García-Fuentes E, Tinahones FJ. El ácido úrico es un predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:66-70. [http://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70554-6](http://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70554-6)
205. Hsu C yuan, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169:342-350. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605>
206. Mauer M, Doria A. Uric Acid and Diabetic Nephropathy Risk. *Contrib Nephrol.* 2018;192:103-109. <http://doi.org/10.1159/000484284>
207. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric Acid and Hypertension: a Review of Evidence and Future Perspectives for the Management of Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2022;79:1927-1936. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956>
208. da Cunha-Agostini L, Cota-E Souza LA, Silva NNT, Lopes ACF, de Medeiros-Teixeira LF, de Almeida-Belo V, et al. Assessing levels of uric acid and other cardiovascular markers in prehypertensive and hypertensive adults. *Hipertens Riesgo Vasc.*

- 2024;S1889-1837(24)00057-6. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2024.04.003>
209. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP, et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ*. 2017;357:j2376. <http://doi.org/10.1136/bmj.j2376>
210. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78:51-57. <http://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013>
211. Cebollada J, Gimeno JA. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2012;29:36-43. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2012.04.001>
212. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:1716-1720. <http://doi.org/10.2337/dc09-0625>
213. Ong G, Davis WA, Davis TME. Serum uric acid does not predict cardiovascular or all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2010;53:1288-1294. <http://doi.org/10.1007/s00125-010-1735-7>
214. Panero F, Gruden G, Perotto M, Fornengo P, Barutta F, Greco E, et al. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study. *Atherosclerosis*. 2012;221:183-188. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.042>
215. Ilundain-González AI, Gimeno-Orna JA, Sáenz-Abad D, Pons-Dolset J, Cebollada-del Hoyo J, Lahoza-Pérez M del C. Influencia de los niveles de ácido úrico sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular a largo plazo en pacientes con diabetes de tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:335-341. <http://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.004>
216. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014;27:680-687. <http://doi.org/10.1093/ajh/hpt175>
217. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes*. 1998;47:1501-1506. <http://doi.org/10.2337/diabetes.47.9.1501>
218. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal

Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41:1874-2071.
<http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

219. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Crespo JJ, Otero A, et al. La presión arterial ambulatoria, en comparación con la medida clínica, mejora notablemente la estratificación del riesgo cardiovascular de Framingham. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:953-961. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.002>
220. Luca S, Bungau R, Lazar S, Potre O, Timar B. To What Extent Does Cardiovascular Risk Classification of Patients with Type 2 Diabetes Differ between European Guidelines from 2023, 2021, and 2019? A Cross-Sectional Study. *Medina (Kaunas).* 2024;60:334. <http://doi.org/10.3390/medicina60020334>

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación: **Utilidad de la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) de 48 horas e Índice Tobillo-Brazo (ITB) en el abordaje integral del riesgo cardiovascular de pacientes diabéticos tipo 2 del Centro de Salud La Paz de Badajoz.**

El presente proyecto de investigación es realizado por Dña. Sandra Torres Conde (investigadora principal), de la Universidad de Extremadura, como parte una tesis doctoral dirigida por Dr. Francisco Buitrago Ramírez. Dicha actividad será realizada en el Centro de Salud La Paz, Badajoz.

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en este estudio de investigación médica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en él. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Este proceso se conoce como “consentimiento informado”.

Una vez que usted haya comprendido el estudio, y si desea participar, se le pedirá que firme la “hoja de consentimiento informado”, con la que se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto, y de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno.

1. INFORMACIÓN AL PACIENTE SOBRE SU PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

¿Por qué estamos haciendo este estudio de investigación?

Queremos saber más sobre cómo ayudar a las personas que tienen Diabetes Mellitus tipo 2. Esta enfermedad supone un importante problema de salud, y cada vez afecta a más personas. La principal causa de enfermedad y muerte en estos pacientes son las enfermedades cardiovasculares, que son aquellas que afectan al corazón y vasos sanguíneos. Es fundamental, por tanto, caracterizar a estos pacientes en relación a su riesgo de sufrir dichas enfermedades, conociendo los factores de riesgo que presentan los diabéticos tipo 2 para desarrollar enfermedades cardiovasculares (factores de riesgo cardiovascular), puesto que son en estos factores sobre los que debemos intervenir para aplicar medidas que eviten, reduzcan o retrasen la aparición de estas enfermedades.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Este estudio nos ayudará a conocer con mayor precisión el riesgo cardiovascular en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2, es decir, la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares. Para ello se analizará la presencia en estos pacientes de factores de riesgo cardiovascular, tales como edad, sexo, presión arterial, niveles lipídicos, consumo de tabaco, medidas antropométricas (que precisan medida de peso, talla y perímetro abdominal), y ciertos datos de analítica y electrocardiograma, entre otros factores.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Si aceptar participar en este proyecto se le realizarán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se le solicitará información sobre antecedentes familiares y personales, así como sobre actividad física, dieta, factores de riesgo psicosocial, tratamiento médico prescrito y cumplimiento de dicho tratamiento. Esto requerirá aproximadamente 10 minutos de su tiempo.
2. El personal sanitario medirá su estatura, peso, circunferencia de cintura y presión arterial.
3. Se le solicitará una analítica de sangre, salvo que disponga de una en los 3 meses previos con los datos necesarios. Esta analítica será realizada por su enfermera, siguiendo el procedimiento habitual del centro de salud, siendo necesario que se presente en ayunas para su realización.

Su muestra de sangre servirá para hacer mediciones de colesterol, glucosa, función renal, entre otras.

4. Se le realizará un electrocardiograma.
5. Se le citará para realización de una Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) de 48 horas, que se realiza mediante un aparato portátil, que consta de un manguito de toma de presión arterial (PA) que se le colocará en el brazo izquierdo, y un pequeño dispositivo para almacenar la información, que se le colocará en la cintura con un cinturón. Deberá llevar este dispositivo durante 48 horas, en las que le medirá la PA cada 20 minutos por el día, y cada 30 minutos por la noche.

En relación con este procedimiento debe tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Cuando se inicie la lectura de la PA (lo notará porque el manguito se hincha), debe relajar el brazo y colocarlo estirado junto al cuerpo, en su posición normal.
 - Es importante que el día de la prueba realice sus actividades habituales, aunque no debe mover excesivamente el brazo, por lo que no debe realizar ejercicios físicos intensos.
 - Debe apuntar en un papel: la hora a la que se va a la cama para descansar, la hora a la que se levanta, si se levanta por la noche, y los acontecimientos importantes.
6. Se le realizará un ITB (índice tobillo-brazo), para valorar el estado de los vasos sanguíneos de sus extremidades inferiores. Prueba no invasiva, para la que se le medirá la presión arterial en las cuatro extremidades, mediante un dispositivo Doppler (similar a una ecografía, pero sin imagen, exclusivamente con sonido). Esto supondrá unos 10-15 minutos de su tiempo.

Por otro lado, puede ser necesario que el equipo investigador acceda a datos de su historia clínica que sean de interés para el estudio, así mismo, puede ser necesario que el equipo vuelva a contactar con posterioridad con usted para continuar con este estudio.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Permitirá estimar su riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, así como los factores de riesgo que presenta para ello, y su grado de control, pudiendo intervenir sobre esos factores con la intención de reducir su riesgo.

Por otra parte este estudio ayudará a tener un mejor entendimiento del riesgo cardiovascular de la población diabética tipo 2, con la intención de poder mejorar las intervenciones aplicadas sobre éstos.

RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO

- Analítica: Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. En algunas personas se puede presentar un hematoma que desaparecerá en pocos días.
- MAPA: Son raros, pero se ha informado, en relación con el manguito de toma de PA, de abrasiones, dermatitis por contacto, hematomas, dolor en la zona, inflamación de venas o piel y hemorragias debajo de la uña. Así mismo, se ha informado de alteraciones del sueño, en general, leves.

ACLARACIONES

- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá compensación económica por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- Los datos recogidos serán tratados con fines exclusivamente de investigación, y la información será tratada de forma confidencial y anónima.
- Al finalizar el estudio, el equipo se compromete a explicar los resultados a todos los participantes que estén interesados en conocerlos, y así lo indiquen.

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación: **Utilidad de la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) de 48 horas e Índice Tobillo-Brazo (ITB) en el abordaje integral del riesgo cardiovascular de pacientes diabéticos tipo 2 del Centro de Salud La Paz de Badajoz.**

Yo, D./Dña., manifiesto que he recibido de D/Dña. información clara y comprensible sobre el estudio arriba indicado, realizado por Dña. Sandra Torres Conde, de la Universidad de Extremadura.

1. He leído y comprendido la información anterior.
2. He podido hacer todas las preguntas que he creído conveniente sobre el estudio y se me han respondido satisfactoriamente.
3. Recibiré una copia de la hoja de información y una copia de este Consentimiento Informado, fechado y firmado.
4. Entiendo que los datos del estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.
5. Se me ha asegurado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.
6. Accedo a que el equipo vuelva a contactar conmigo con posterioridad para continuar con el estudio.
7. Accedo a que el equipo investigador consulte los datos de mi historia clínica que sean de interés para el estudio.
8. Comprendo que mi participación es voluntaria.
9. Comprendo que puedo retirarme del estudio y revocar este consentimiento cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que tenga ninguna consecuencia.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO libre y voluntario para participar en este estudio.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre y fecha:

Nombre y fecha:

3. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación: **Utilidad de la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) de 48 horas e Índice Tobillo-Brazo (ITB) en el abordaje integral del riesgo cardiovascular de pacientes diabéticos tipo 2 del Centro de Salud La Paz de Badajoz.**

Yo, D./Dña., dejo constancia de mi decisión de retirarme de este estudio de investigación, y anular, por tanto, la autorización que firmé con anterioridad mediante consentimiento informado firmado con fecha

Firma del paciente:

Nombre y fecha:

ANEXO 2. CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Nombre del paciente:.....

.....

Fecha:

Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí = 1 punto • No = 0 puntos 	
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 cucharadas = 1 punto • < 2 cucharada = 0 puntos 	
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración) 1 ración = 200g	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 a día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas) = 1 punto • < 2 raciones = 0 puntos 	
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 al día = 1 punto • < 3 = 0 puntos 	
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (1 ración = 100-150 g)	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 al día = 1 punto • ≥ 1 ración = 0 puntos 	
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (1 porción individual = 12 g)	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 al día = 1 punto • ≥ 1 ración = 0 puntos 	
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 al día = 1 punto • ≥ 1 al día = 0 puntos 	
8. ¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana? (1 copa = 100 ml)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 vasos = 1 punto • < 3 vasos = 0 puntos 	
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 ración o plato = 150 g)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 raciones = 1 punto • < 3 raciones = 0 puntos 	
10. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? (1 plato, pieza o ración = 100-150 g de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 raciones = 1 punto • < 3 raciones = 0 puntos 	
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	<ul style="list-style-type: none"> • < 3 raciones = 1 punto • ≥ 3 raciones = 0 puntos 	

12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (1 ración = 30 g)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 ración = 1 punto • < 1 ración = 0 puntos 	
13. ¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración = 100-150 g)	<ul style="list-style-type: none"> • Sí = 1 punto • No = 0 punto 	
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 raciones = 1 punto • < 2 raciones = 0 puntos 	
PUNTOS TOTALES		

Modificado de Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulou D¹³⁵.

Tomado de Consejo dietético en Atención Primaria. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2005¹³⁶

INTERPRETACIÓN:

- < 9 puntos: **BAJA adherencia a la Dieta Mediterránea**
- ≥ 9 puntos: **BUENA adherencia a la Dieta Mediterránea**

ANEXO 3. CUESTIONARIO PARA EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIAL

Nombre del paciente:

.....

Fecha:

Estatus socioeconómico bajo	
✓ ¿Cuál es su nivel de estudios?	
✓ ¿Es usted operario?	
Estrés laboral y familiar	
✓ ¿No controla adecuadamente el cumplimiento de las demandas de trabajo?	
✓ ¿Es insuficiente la recompensa que recibe por su esfuerzo?	
✓ ¿Tiene problemas serios con su cónyuge?	
Aislamiento social	
✓ ¿Vive solo?	
✓ ¿Carece de un allegado de confianza?	
✓ ¿Ha perdido un familiar o un amigo cercano en el último año?	
Depresión	
✓ ¿Se siente triste, deprimido y desesperanzado?	
✓ ¿Ha perdido interés y gusto por la vida?	
Ansiedad	
✓ ¿Siente miedo o pánico repentino?	
✓ ¿Se siente a menudo incapaz de dominar las preocupaciones?	
Hostilidad	
✓ ¿Suele sentirse enfadado por cosas sin importancia?	
✓ ¿Suele sentirse molesto por las costumbres de los demás?	

Personalidad tipo D	
✓ ¿En general, suele sentirse ansioso, irritable o deprimido?	
✓ ¿Evita compartir sus pensamientos y sentimientos con otras personas?	
Trastorno por estrés postraumático	
✓ ¿Ha estado expuesto a un evento traumático?	
✓ ¿Sufre pesadillas o pensamientos intrusivos a menudo?	
Otros trastornos mentales	
✓ ¿Tiene algún otro trastorno mental?	

Fuente: Extraído de Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-2381.

INTERPRETACIÓN:

- Nivel educativo que no supera el mínimo o haber respondido afirmativamente a una o más preguntas: **Factor de riesgo psicosocial presente.**