



TESIS DOCTORAL

**RECURRENCIAS VASCULARES EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA Y
CONTROL DE FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

GUILLERMO ESCUDERO SÁNCHEZ

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA

Esta tesis cuenta con la autorización del director D. Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

AÑO 2023



TESIS DOCTORAL

**RECURRENCIAS VASCULARES EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA Y
CONTROL DE FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

GUILLERMO ESCUDERO SÁNCHEZ

2023

Conformidad del director y tutor:

Fdo. Dr. JF. Sánchez Muñoz-Torrero

Fdo. Dr. JD. Pedrera Zamorano

Don Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, Doctor en Medicina y Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Extremadura y **Don Juan Diego Pedrera Zamorano**, Doctor en Medicina y Catedrático de la Universidad de Extremadura certifican:

Que la presente Tesis para optar al grado de Doctor realizada por el graduado en Medicina y Cirugía **Don Guillermo Escudero Sánchez** con el título: **“RECURRENCIAS VASCULARES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA Y CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR”** ha sido realizada bajo nuestra dirección conjunta y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Y para que conste, firman el presente en Cáceres, a de del 2023.

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero

Dr. Juan D. Pedrera Zamorano

Tesis doctoral por compendio de publicaciones

La presente tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones, de acuerdo con el artículo 46 de la Resolución del 18 de febrero del 2014, en la que se aprueba la normativa de Desarrollo del Régimen relativo a la elaboración, tribunal, defensa y evaluación de la Tesis Doctoral del Real Decreto 99/2011 del 28 de enero (BOE del 10 de febrero). Dichas publicaciones recogen todos los resultados que han sido obtenidos con el fin de alcanzar el objetivo fijado para la consecución de la tesis.

Los artículos que integran la tesis son los siguientes:

Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study.

Escudero-Sánchez G, Rico-Martín S, Sánchez-Bacaicoa C, Costo C, Galán-González J, Calderón-García JF, Pedrera-Zamorano JD, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators. *Curr Probl Cardiol.* 2022 Dec 5;48(3):101530. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101530.

Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study. Sánchez Muñoz-Torrero JF, **Escudero-Sánchez G**, Calderón-García JF, Rico-Martín S, Robles NR, Bacaicoa MA, Alcalá-Pedrajas JN, Gil-Fernández G, Monreal M, On Behalf Of The Frena Investigators. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 4;18(17):9348. doi:10.3390/ijerph18179348.PMID: 34501937.

Guillermo Escudero Sánchez contributed equally to this work.

A Pedro y María Pilar, mis padres, y Pilar, mi hermana,
sin ellos nada de mi vida hubiera sido posible

Agradecimientos

A Don Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, por animarme a realizar el proyecto, ayudarme y guiarme en todo momento y haberse preocupado siempre por mi futuro.

A Don Juan Diego Pedrera Zamorano por su ayuda y confianza en el programa de doctorado.

A mi familia, especialmente a mis padres y hermana, que han estado siempre ahí, sin ellos no sería lo que soy hoy. A mis tíos y primos, especial mención mi tío Marcelino, siempre preocupado por la realización de la tesis.

A mi pareja, María, siempre presente durante las horas de trabajo de la tesis, animándome y ayudándome a diario.

A mis compañero de residencia, Don Sidahmed Brahim, por haberme acompañado durante todos los años de residencia y haberme ayudado a ser lo que soy hoy como médico.

A mis compañeros de Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, por su día a día de trabajo y haberme formado como médico.

A mis residentes mayores y pequeños que me han acompañado durante años y haberme ayudado siempre que lo he necesitado.

A todos mis amigos, tanto de Don Benito de toda la vida, mis amigos de la carrera de Badajoz, y mis amigos de Plasencia por haber estado siempre ahí.

*La verdadera sabiduría
está en reconocer
la propia ignorancia.*

Sócrates

*Keep calm
and carry on.*

Winston Churchill

*La inspiración existe,
pero tiene que encontrarte
trabajando.*

Pablo Picasso

RESUMEN

La etiología de la enfermedad arteriosclerótica es multifactorial. Los distintos factores de riesgo cardiovascular actúan sobre la pared arterial durante años, potenciándose entre ellos. El control de estos factores es la base de la prevención. Su eficacia depende del riesgo individual de presentar un futuro evento vascular así como, de la duración e intensidad del control.

Los pacientes que ya han presentado un acontecimiento vascular tienen un riesgo muy elevado de recurrencias, debido a la elevada carga aterosclerótica presente en la mayoría de los territorios arteriales. En estos pacientes, es posible observar los beneficios del tratamiento de sus factores de riesgo con mayor claridad. Sin embargo, la complejidad de esta enfermedad dificulta evidenciar los efectos del tratamiento preventivo sobre las recurrencias vasculares en pacientes con enfermedad arteriosclerótica establecida, así como la intensidad necesaria y duración del mismo.

En este trabajo analizamos los efectos del control de uno de los principales factores de riesgo para la arteriosclerosis, la hipertensión arterial, en pacientes con enfermedad arteriosclerótica previa. En segundo lugar, estudiamos los resultados vasculares de la intervención simultánea sobre los principales factores de riesgo en la prevención vascular.

El control de la hipertensión arterial parece tener resultados diferentes según las cifras de presión arterial sistólica y el territorio arterial donde se produjo el acontecimiento vascular previo.

Finalmente, el tratamiento simultáneo y mantenido de los principales factores de riesgo para mantener los objetivos terapéuticos recomendados, es difícil de alcanzar y sus beneficios pueden ser cuestionables a medio plazo.

SUMMARY

The etiology of arteriosclerotic disease is multifactorial. The different risk factors act on the arterial wall for years, enhancing each other. The control of these factors is the basis of prevention. Its effectiveness depends on the individual risk of presenting a future vascular event as well as the duration and intensity of control.

Patients who have already presented a vascular event have a very high risk of recurrences, due to the high atherosclerotic burden present in most arterial territories. In these patients, it is possible to observe the benefits of treating their risk factors more clearly. However, the complexity of this disease makes it difficult to demonstrate the effects of preventive treatment on vascular recurrences in patients with established arteriosclerotic disease, as well as the necessary intensity and duration of it.

We analyze the effects of controlling one of the main risk factors for arteriosclerosis, arterial hypertension, in patients with previous arteriosclerotic disease. Secondly, we study the vascular results of the simultaneous intervention on the main risk factors in vascular prevention.

The control of arterial hypertension seems to have different results depending on the systolic blood pressure figures and the arterial territory where the previous vascular event occurred.

Finally, the simultaneous and sustained treatment of the main risk factors to maintain the recommended therapeutic goals is difficult to achieve and its benefits may be questionable in short time.

ÍNDICE GENERAL

1. ARTÍCULOS	29
1.1 ARTÍCULO 1	31
1.1.1 PRESENTACIÓN DE LA PUBLICACIÓN	31
1.1.2 INFORME	32
1.1.3 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO	33
1.1.4 CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES	33
1.1.5 RESUMEN EN CASTELLANO	34
1.1.6 COPIA DE LA PUBLICACIÓN	35
1.2 ARTÍCULO 2	47
1.2.1 PRESENTACIÓN DE LA PUBLICACIÓN	47
1.2.2 INFORME	48
1.2.3 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO	48
1.2.4 CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES	48
1.2.5 RESUMEN EN CASTELLANO	50
1.2.6 COPIA DE LA PUBLICACIÓN	51
2. INTRODUCCIÓN	71
2.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	74
2.2 RIESGO CARDIOVASCULAR	76
2.3 PREVENCIÓN	83

2.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR	85
2.4.1 SITUACIÓN ACTUAL	85
2.4.2 HTA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA	87
2.4.3 CURVA EN “J”	91
2.5 OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS Y PREVENCIÓN SECUNDARIA	93
2.5.1 DISLIPEMIA	93
2.5.2 TABAQUISMO	94
2.5.3 DIABETES MELLITUS	94
2.5.4 OBESIDAD	95
2.6 CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PREVENCIÓN SECUNDARIA	97
2.7 REGISTRO FRENA	99
3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	103
4 HIPÓTESIS	107
4.1 ESTUDIO 1	108
4.1.1 HIPÓTESIS	109
4.2 ESTUDIO 2	109

4.1.2 HIPÓTESIS	110
5 OBJETIVOS	111
5.1 ESTUDIO 1	112
5.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL	113
5.1.2 OBJETIVO SECUNDARIO	113
5.2 ESTUDIO 2	113
5.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	114
5.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	114
6 MATERIAL Y MÉTODO	115
6.1 PACIENTES Y MÉTODOS	116
6.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	117
6.1.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	119
6.1.2.1 ESTUDIO 1	119
6.1.2.2 ESTUDIO 2	119
6.1.3 SEGUIMIENTO	122
6.1.4 RECOPIACIÓN DE DATOS	123
6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	124
7 RESULTADOS	127
7.1 ESTUDIO 1	129
7.2 ESTUDIO 2	131

8 DISCUSIÓN	133
9 CONCLUSIONES	140
10 BIBLIOGRAFÍA	144
11 ANEXOS	161
11.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	163
11.2 REGISTRO FRENA	166
11.3 APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO	167

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso de inscripción de población y cohorte de estudio

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. SCORE riesgo cardiovascular

Tabla 2. SCORE 2 y SCORE 2-OP población bajo riesgo cardiovascular

Tabla 3. SCORE 2 y SCORE 2-OP población alto riesgo cardiovascular

Tabla 4. Nuevas categorías riesgo cardiovascular

Tabla 5. REGICOR riesgo cardiovascular en mujeres

Tabla 6. REGICOR riesgo cardiovascular en hombres

Tabla 7. Niveles de HTA según guía ESC/ESH 2018 sobre HTA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACC/AHA Siglas en inglés de *American College of Cardiology* y *American Heart Association*

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo

AIT: Accidente isquémico transitorio

BB: Bloqueadores beta

C-HDL: Colesterol HDL

C-LDL: Colesterol LDL

CV: Cardiovascular

DM: Diabetes mellitus

EAP: Enfermedad arterial periférica

EC: Enfermedad coronaria

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

ECV: Enfermedad cardiovascular

ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

ECVAM; Evento cardiovascular adverso mayor

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

FRENA: Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Del inglés *high density lipoprotein*

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IM: Infarto de miocardio

IMC: Índice de masa corporal

ITB: Índice tobillo-brazo

LDL: Del inglés *low density lipoprotein*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

RCV: Riesgo cardiovascular

SRA: Sistema renina-angiotensina

TG: Triglicéridos

1. ARTÍCULOS

1.1 ARTÍCULO 1

1.1.1 PRESENTACIÓN DE LA PUBLICACIÓN

Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study.

- **Título:** “Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study”.
- **Autores:** Sánchez Muñoz-Torrero JF^a, Escudero-Sánchez G^b, Calderón-García JF^c, Rico-Martín S^c, Robles NR^d, Bacaicoa MA^e, Alcalá-Pedrajas JN^f, Gil-Fernández G^g, Monreal M^h, On Behalf Of The Frena Investigators.
- **Filiación:**
 - a) Servicio Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres
 - b) Servicio Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres), España
 - c) Departamento de Enfermería, Facultad de enfermería y terapia ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España.
 - d) Servicio Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz
 - e) Centro de Salud Manuel Encinas, Medicina de Familia, Cáceres
 - f) Servicio Medicina Interna, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco (Córdoba), España
 - g) Departamento de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz, España
 - h) Servicio Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España

- **Revista:** International Journal of Environmental Research and Public Health.
- **Volumen:** 18 **Número:** 17 **DOI:**
10.3390/ijerph18179348.PMID:34501937
- **Año Publicación:** 2021

1.1.2 INFORME

El trabajo titulado “Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study”, se publicó en la revista “International Journal of Environmental Research and Public Health”.

En el momento actual, la publicación se encuentra indexada en múltiples bases de datos, como por ejemplo: PubMed, Scopus, EMBASE,...

Respecto a la revista, los datos publicados en el **Journal Citation Reports**, indican que la revista:

- Ocupa la posición 45 de 182 del área de la salud pública y medioambiental, lo que equivale a un **1er Cuartil (Q1)**.
- El **factor de impacto de la revista es de 4.614** (año 2021).
- En los últimos 5 años ha mantenido una **posición de Q1** dentro del área

1.1.3 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

El doctorando ha participado activamente en el planteamiento y diseño del estudio realizado, corresponsable del desarrollo de la metodología utilizada para abordar la investigación y desarrollo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del manuscrito. Además, ha participado activamente en reuniones y seminarios diseñados para la formación doctoral.

1.1.4 CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES

Los coautores han contribuido al diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de los mismos.

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero realizó la supervisión, contribuyó en el diseño, recopilación de datos, análisis, interpretación y revisión crítica del manuscrito de acuerdo con los estándares éticos y de calidad científica.

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

El manuscrito presentado se ajusta a las normas establecidas de calidad científica y cumple todos los requisitos necesarios para la realización de la Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Conformidad del director:

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero.

1.1.5 RESUMEN EN CASTELLANO

Antecedentes: Los objetivos más apropiados para los niveles de presión arterial sistólica para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con arteriopatía sintomática siguen siendo controvertidos.

Material y método: Comparamos la tasa de eventos isquémicos posteriores o muerte según los niveles medios de presión arterial sistólica durante el seguimiento. FRENA es un registro de pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica sintomática.

Resultados: Se reclutaron 4789 pacientes en diferentes centros españoles, 1722 (36%) tenían enfermedad coronaria, 1383 (29%) enfermedad cerebrovascular y 1684 (35%) enfermedad arterial periférica. Durante un seguimiento medio de 18 meses, 136 pacientes sufrieron un infarto de miocardio, 125 sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico, 74 sufrieron amputación de extremidades y 260 fallecieron. En el análisis multivariable, los pacientes con enfermedad cerebrovascular con niveles medios de presión arterial sistólica de 130 a 140 mm Hg tenían un menor riesgo de mortalidad que aquellos con niveles <130 mm Hg (hazard ratio [HR]): 0,39; IC del 95 %: 0,20 a 0,77), al igual que aquellos con niveles > 140 mm Hg (HR: 0,46; IC 95%: 0,26-0,84). Los pacientes con enfermedad arterial periférica con niveles medios de presión arterial sistólica >140 mm Hg tenían un menor riesgo de eventos isquémicos posteriores (HR: 0,57; IC 95 %: 0,39–0,83) y aquellos con niveles de 130–140 mm Hg (HR: 0,47; IC 95 %: 0,29 –0,78) o >140 mm Hg (HR: 0,32; IC 95 %: 0,21–0,50) tenían menor riesgo de mortalidad. No encontramos diferencias en los pacientes con enfermedad coronaria.

Conclusiones: En esta cohorte de pacientes con enfermedad arterial sintomática, el riesgo de eventos posteriores y muerte varía según los niveles de presión arterial sistólica y la ubicación de eventos previos.

Palabras clave: presión arterial sistólica; enfermedad arterial sintomática; evento isquémico; muerte

1.1.6 COPIA DE LA PUBLICACIÓN



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Article

Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study

Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero, Guillermo Escudero-Sánchez, Julián F. Calderón-García, Sergio Rico-Martín, Nicolás Roberto Robles, M. Asunción Bacaicoa, José N. Alcalá-Pedrajas, Guadalupe Gil-Fernández, Manuel Monreal and on behalf of the FRENA Investigators

Special Issue

New Advances in Cardiovascular Diseases

Edited by

Dr. Calogera Pisano



<https://doi.org/10.3390/ijerph18179348>



Article

Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study

Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero ^{1,†}, Guillermo Escudero-Sánchez ^{2,†}, Julián F. Calderón-García ^{3,†}, Sergio Rico-Martín ^{3,*}, Nicolás Roberto Robles ⁴, M. Asunción Bacaicoa ⁵, José N. Alcalá-Pedrajas ⁶, Guadalupe Gil-Fernández ⁷, Manuel Monreal ⁸ and on behalf of the FRENA Investigators [‡]



Citation: Sánchez Muñoz-Torrero, J.F.; Escudero-Sánchez, G.; Calderón-García, J.F.; Rico-Martín, S.; Robles, N.R.; Bacaicoa, M.A.; Alcalá-Pedrajas, J.N.; Gil-Fernández, G.; Monreal, M.; on behalf of the FRENA Investigators. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9348. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179348>

Academic Editor: Calogera Pisano

Received: 15 July 2021

Accepted: 30 August 2021

Published: 4 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro Alcántara, 10003 Cáceres, Spain; juanf.sanchezm@gmail.com
 - ² Department of Internal Medicine, Hospital Virgen Del Puerto, Plasencia, 10003 Cáceres, Spain; guille_sanchez0912@hotmail.com
 - ³ Department of Nursing, Nursing and Occupational Therapy College, University of Extremadura, 10003 Cáceres, Spain; jfcagar@unex.es
 - ⁴ Department of Nephrology, Hospital Infanta Cristina, 06080 Badajoz, Spain; nrrobles@unex.es
 - ⁵ Centro de Salud Manuel Encinas, 10001 Cáceres, Spain; masuncionb8@gmail.com
 - ⁶ Department of Internal Medicine, Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, 14400 Pozoblanco, Spain; jnalcala58@hotmail.com
 - ⁷ Department of Nursing, Faculty of Medicine, University of Extremadura, 06080 Badajoz, Spain; ggilfer@unex.es
 - ⁸ Department of Internal Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, 08916 Barcelona, Spain; mmonreal.germanstrias@gencat.cat
- * Correspondence: guille_sanchez012@hotmail.com
† These authors contributed equally to this work.
‡ A full list of the FRENA Investigators is given in the Appendix A.

Abstract: Objectives: The most appropriate targets for systolic blood pressure (SBP) levels to reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with symptomatic artery disease remain controversial. We compared the rate of subsequent ischemic events or death according to mean SBP levels during follow-up. Design: Prospective cohort study. FRENA is an ongoing registry of stable outpatients with symptomatic coronary (CAD), cerebrovascular (CVD) or peripheral artery disease (PAD). Setting: 24 Spanish hospitals. Participants: 4789 stable outpatients with vascular disease. Results: As of June 2017, 4789 patients had been enrolled in different Spanish centres. Of these, 1722 (36%) had CAD, 1383 (29%) CVD and 1684 (35%) PAD. Over a mean follow-up of 18 months, 136 patients suffered subsequent myocardial infarction, 125 had ischemic stroke, 74 underwent limb amputation, and 260 died. On multivariable analysis, CVD patients with mean SBP levels 130–140 mm Hg had a lower risk of mortality than those with levels <130 mm Hg (hazard ratio (HR): 0.39; 95% CI: 0.20–0.77), as did those with levels >140 mm Hg (HR: 0.46; 95% CI: 0.26–0.84). PAD patients with mean SBP levels >140 mm Hg had a lower risk for subsequent ischemic events (HR: 0.57; 95% CI: 0.39–0.83) and those with levels 130–140 mm Hg (HR: 0.47; 95% CI: 0.29–0.78) or >140 mm Hg (HR: 0.32; 95% CI: 0.21–0.50) had a lower risk of mortality. We found no differences in patients with CAD. Conclusions: In this real-world cohort of symptomatic arterial disease patients, most of whom are not eligible for clinical trials, the risk of subsequent events and death varies according to the levels of SBP and the location of previous events. Especially among patients with large artery atherosclerosis, PAD or CVD, SBP <130 mm Hg may result in increased mortality. Due to potential factors in this issue, Prospective, well designed studies are warranted to confirm these observational data.

Keywords: systolic blood pressure; outcomes; symptomatic artery disease; ischemic event; death

1. Introduction

Patients with symptomatic artery disease are at increased risk for subsequent ischemic events, and could likely benefit from adequate control of risk factors for atherosclerosis, including hypertension. However, the most appropriate targets for systolic blood pressure (SBP) levels to reduce cardiovascular morbidity and mortality remain controversial [1,2]. Only few studies have been specifically designed to identify the optimal SBP levels after an arterial ischemic event, and most were performed in patients with either cerebrovascular (CVD) or coronary disease (CAD) [3–11]. There are scarce data from patients with peripheral artery disease (PAD) [12,13].

The FRENA (Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial) registry is a longitudinal, observational and multicenter registry to collect and analyse clinical data, treatment patterns and outcomes in stable outpatients with PAD, CVD or CAD from Spanish hospitals. [14–19]. The objective of our study was to evaluate the association of recurrence of subsequent ischemic events (limb amputation, ischemic stroke or myocardial infarction) or death in patients included in the FRENA Registry according to SBP levels during follow-up.

2. Methods

The FRENA registry is a real-world cohort of symptomatic arterial disease patients. This is a observational, longitudinal and multicenter study to record clinical, treatment and outcome data of a stable outpatients cohort with CVD, CAD and PAD. The follow-up of the FRENA registry analyzes the possible risk factors of recurrence of subsequent ischemic events or death of the included subjects.

2.1. Inclusion Criteria

Hospitals participating in the FRENA registry prospectively recruited consecutive outpatients with medical history-based symptomatic artery disease with at minimum one recent (less than three months prior to recruitment) episode of PAD (either intermittent claudication with an ankle-brachial index (ABI) < 0.9, previous vascular intervention or limb amputation for PAD); CVD (manifesting as transient ischemic attack or ischemic stroke); or CAD (manifesting as angina or acute coronary syndrome). Subjects with intermittent claudication (ABI \geq 1.4) were excluded. Exclusion criteria were, if they would not be available for follow-up or if they were currently participating in a clinical trial with blinded therapy. All patients gave written consent to participate in the registry, in accordance with the requirements of each hospital's ethics committee (Hospital San Pedro de Alcántara (Ref. 14/0189), Hospital Comarcal Valle de los Pedroches (Ref. 14/0032) and Hospital Germans Trias i Pujol (Ref. 14/0524)). Figure 1 shows the participant selection process.

2.2. Study Design

BP measurements were conducted with subject seated early in the morning. It involved three measurements of SBP and DBP, and its value was calculated as the mean values of the last two performed using a validated oscillometric device according to the recommendations of the European Society of Hypertension published in 2013 [20]. The major outcomes were the incidence of subsequent ischemic events (either amputation ischemic stroke or myocardial infarction (MI)) and mortality. Outcomes were analyzed into three subgroups according to mean SBP levels during follow-up (<130, 130–140 and >140 mm Hg). Ischemic stroke was considered if the patient had a clinical event, and had a brain MRI or CT that indicated a compatible low-density lesion. Myocardial infarction was identified as the presence of ischemic symptoms in combination with a transient increase of troponin or CK-MB, and/or characteristic electrocardiogram signs (ST-segment elevation or depression or development of pathologic Q-waves). All outcome data were confirmed by local researchers in the clinical history and were double-checked with the steering committee if it was needed. The Cockcroft and Gault formula was used to calculate baseline creatinine clearance levels.

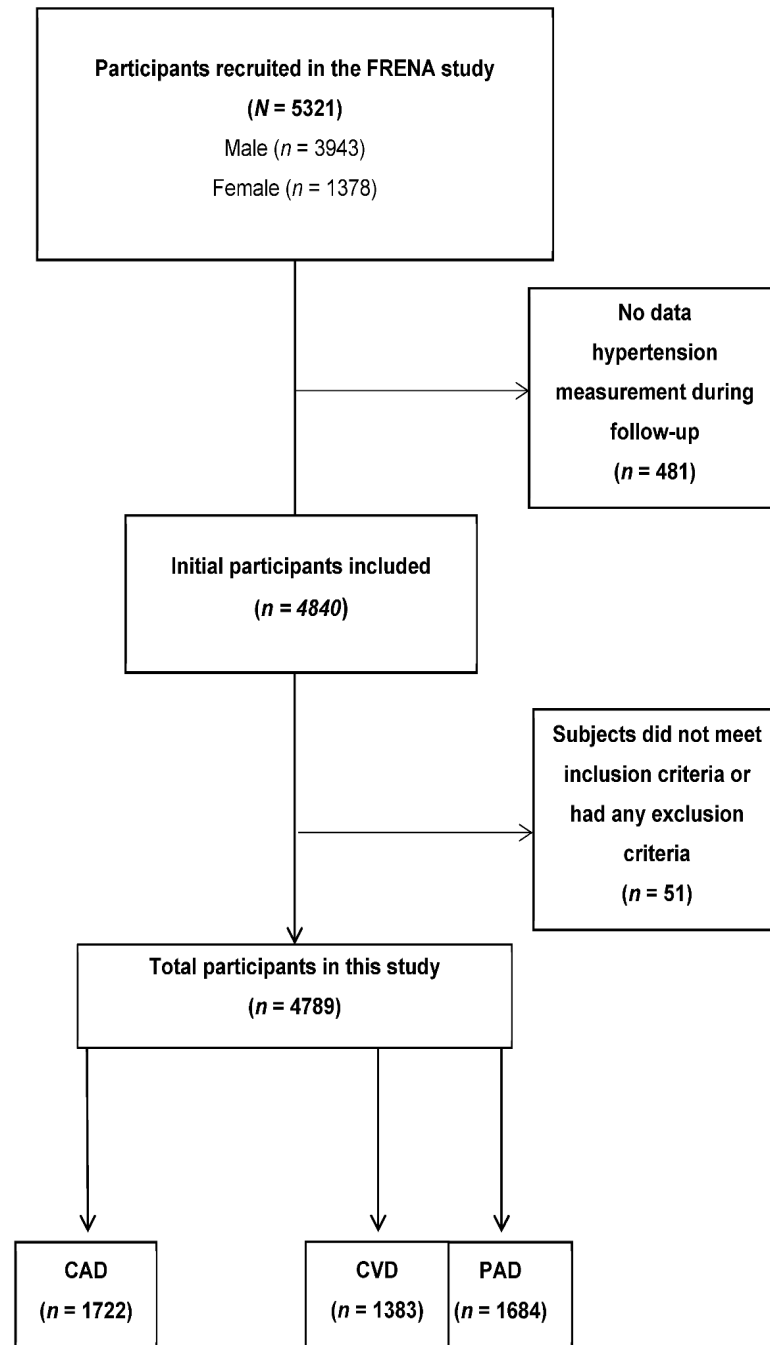


Figure 1. Participant selection process.

2.3. Follow-up

A clinical history was performed on all patients included in the study. Co-morbid conditions such as history of PAD, CVD, CAD, cancer, diabetes, chronic lung disease, chronic heart failure and smoking status were considered. Then, physical examination was performed including body height and weight, heart rate, electrocardiogram and blood pressure levels on standard conditions, after 5 min of rest. After the baseline visit, subjects were followed-up at 4-month intervals. During these visits, data from physical examination

and medical history were registered, including laboratory tests, lifestyle habits, the type, dose, and duration of treatment received, risk factors and clinical outcome. Physicians could use all appropriate medicines, according to their usual clinical practice pattern.

2.4. Data Collection

All eligible patients were consecutively registered. Patient identities remained confidential because they were identified by a unique number assigned by the study coordinating center, which was responsible for all data management. Data were recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating center through a secure website. Data quality was routinely checked and electronically reported to identify errors or inconsistencies, which were solved by the local coordinators. Data quality was also controlled through regular visits to participating hospitals by contracted research organizations that verified the medical registers with the data in the website. A full data audit was carried out at regular intervals.

2.5. Statistical Analysis

Patients were categorised into three groups according to SBP levels. The SBP < 130 mm Hg group was compared with the SBP groups 130–140 and >140 mm Hg. For this purpose, we used chi-square test (two-side) or Fisher's Exact Test (two-side) to compare categorical variables and Student's *t*-test or U-Mann Whitney test for continuous variables. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio (RR) and 95% CI. Associations between the three subgroups of patients and risk of subsequent ischemic events or death were assessed using Cox proportional hazards survivorship model. Hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated, and a *p* value < 0.05 was considered to be statistically significant. The variables included as predictors/confounders were: the patient's age, gender and body mass index, account of chronic heart disease, chronic lung disease, cancer, hypertension, diabetes or dyslipidemia, eGFR *t* presentation, family history of premature coronary artery disease, current smoking habit during follow-up, ABI, mean systolic blood pressure levels and heart rate during follow-up, and the use of beta-blockers, diuretics, calcium antagonists, ACE-inhibitors, angiotensins-II antagonists, oral antidiabetics, insulin therapy, statins anticoagulants or antiplatelets during follow-up. All variables achieving a significance level of *p* < 0.1 in univariate analysis were considered for inclusion in the construction of the Cox model. The data were analyzed using the IBM® statistical program SPSS® Statistics V.24 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

3. Results

As of June 2015, 4789 patients had been enrolled in various participating Spanish centers. Of these, 1684 (35%) had PAD, 1722 (36%) had CAD and 1383 (29%) CVD. The study included 23,508 measurements of SBP levels during the follow-up period (median, 5 measurements per patient; range, 2–12), with one measurement every 4.80 patient-months on average. Overall, 1664 patients (35%) had mean SBP levels <130 mm Hg, 1302 (27%) 130–140 mm Hg and 1823 (38%) >140 mm Hg.

Patients with mean SBP levels 130–140 mm Hg were slightly older and more likely to be currently smoking, or to have diabetes, CVD or PAD than those with levels <130 mm Hg, but less likely to have CAD or chronic heart disease (Table 1). At baseline, patients with mean SBP levels between 130–140 mm Hg had higher levels of creatinine clearance (CrCl) or cholesterol. They also were more likely to receive diuretics, angiotensin-II antagonists, calcium antagonists, insulin or oral antidiabetics, and less likely to receive beta-blockers than those with mean SBP levels <130 mm Hg. Patients with mean SBP levels >140 mm Hg were also older and more likely to have cancer, diabetes, CVD or PAD than those with levels <130 mm Hg, but less likely to have CAD or chronic heart disease.

Table 1. Clinical characteristics of the patients according to their mean SBP levels during follow up.

Clinical Characteristics	<130 mm Hg	130–140 mm Hg	>140 mm Hg
<i>Patients, n</i>	1664	1302	1823
<i>Clinical characteristics</i>			
Mean age (years)	63 ± 13	67 ± 11 ‡	69 ± 10 ‡
Gender (male)	1306 (78%)	965 (74%) †	1291 (71%) ‡
Body mass index (Kg/m ²)	27 ± 4.4	28 ± 4.2 ‡	29 ± 4.5 ‡
<i>Underlying diseases</i>			
Cancer	79 (4.7%)	71 (5.5%)	122 (6.7%) *
Diabetes	552 (33%)	523 (40%) ‡	799 (44%) ‡
Current smokers	318 (19%)	326 (25%) ‡	394 (22%)
Chronic lung disease	254 (15%)	181 (14%)	251 (14%)
Chronic heart disease	164 (9.9%)	88 (6.8%) †	134 (7.4%) †
<i>Clinical presentation</i>			
Coronary artery disease	900 (54%)	442 (34%) ‡	380 (21%) ‡
Cerebrovascular disease	364 (22%)	439 (34%) ‡	580 (32%) ‡
Peripheral artery disease	400 (24%)	421 (32%) ‡	863 (47%) ‡
<i>Physical examination</i>			
Sinus rhythm	1474 (89%)	1203 (92%) ‡	1667 (91%) †
Mean SBP levels (mm Hg)	119 ± 8.0	135 ± 3.1 ‡	153 ± 10.4 ‡
Number of SBP measurements	8487	6229	8792
Mean (SD) of SBP measurements	5.1 ± 3.3	4.8 ± 2.5 †	4.8 ± 2.5 †
Median (IQR) of SBP measurements	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–6)
<i>Laboratory levels</i>			
Creatinine Clearance (mL/min)	80 ± 33	77 ± 29 †	72 ± 29 ‡
Total cholesterol (mg/100 mL)	170 ± 35	177 ± 35 ‡	180 ± 37 ‡
LDL-cholesterol (mg/100 mL)	100 ± 30	104 ± 31 ‡	105 ± 32 ‡
<i>Drugs</i>			
Diuretics	513 (31%)	464 (36%) †	931 (51%) ‡
Beta-blockers	907 (55%)	497 (38%) ‡	556 (30%) ‡
ACE-inhibitors	762 (46%)	536 (41%) *	872 (48%)
Angiotensin-II antagonists	299 (18%)	405 (31%) ‡	734 (40%) ‡
Calcium antagonists	321 (19%)	337 (26%) ‡	637 (35%) ‡
Antiplatelets	1478 (89%)	1185 (91%)	1630 (89%)
Anticoagulants	281 (17%)	176 (14%) *	262 (14%) *
Statins	1394 (84%)	1064 (82%)	1458 (80%) †
Insulin	216 (13%)	169 (13%)	327 (18%) ‡
Oral antidiabetics	382 (23%)	415 (32%) ‡	611 (34%) ‡

Comparisons between patients with SBP levels <130 mm Hg: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$. Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; IQR: Interquartile range; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

Over a mean follow-up of 18 months, 136 patients suffered subsequent MI, 125 ischemic stroke, 74 underwent limb amputation and 260 died (Table 2). Among patients with CAD, those with mean SBP levels >140 mm Hg had a higher rate of subsequent MI (rate ratio (RR): 2.44; 95% CI: 1.45–4.08), ischemic stroke (RR: 13.0 95% CI: 3.10–88.4) or death (RR: 2.99; 95% CI: 1.77–5.06) than those with mean levels <130 mm Hg (Table 2). CAD patients with SBP levels of 130–140 mm Hg also had a higher rate of ischemic stroke (RR: 7.34; 95% CI: 1.55–52.9) or death (RR: 2.99; 95% CI: 1.77–5.06) than those with levels <130 mm Hg. On multivariable analysis however, patients with mean SBP levels 130–140 mm Hg or those with levels >140 mm Hg did not have a significantly higher risk for subsequent ischemic events (Table 3) or death (Table 4).

Table 2. Incidence rates (per 100 patient-years) of subsequent ischemic events and death, according to mean SBP levels during follow-up.

Subsequent Events	<130 mm Hg		130–140 mm Hg			>140 mm Hg		
	<i>n</i>	100 Patient-Years (95% CI)	<i>n</i>	100 Patient-Years (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)	<i>n</i>	100 Patient-Years (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
<i>CAD patients, n</i>		900		442			380	
<i>Follow-up (years)</i>		1.406		0.574			0.486	
Myocardial infarction	32	2.27 (1.55–3.21)	18	3.13 (1.85–4.95)	1.37 (75–2.44)	27	5.55 (3.66–8.08)	2.44 (1.45–4.08) ‡
Ischemic stroke	2	0.14 (0.04–0.62)	6	1.05 (0.38–2.27)	7.34 (1.55–52.9) *	9	1.86 (0.85–3.51)	13.02 (3.10–88.41) ‡
Limb amputation	3	0.21 (0.05–0.58)	0	-	-	2	0.41 (0.46–1.48)	1.92 (0.22–1.29)
Death	28	1.99 (1.32–2.87)	23	4.01 (2.53–6.01)	2.01 (1.14–3.50) *	29	5.96 (3.99–8.57)	2.99 (1.77–5.06) ‡
<i>CVD patients, n</i>		364		439			580	
<i>Follow-up (years)</i>		0.571		0.580			0.689	
Myocardial infarction	4	0.71 (0.23–1.71)	3	0.52 (0.13–1.42)	0.73 (0.13–3.57)	3	0.44 (0.11–1.19)	0.62 (0.11–3.01)
Ischemic stroke	17	3.04 (1.83–4.76)	10	1.75 (0.89–3.12)	0.57 (0.25–1.26)	35	5.20 (3.68–7.16)	1.70 (0.96–3.11)
Limb amputation	2	0.35 (0.06–1.16)	0	-	-	2	0.29 (0.05–0.96)	0.82 (0.08–7.96)
Death	27	4.73 (3.18–6.79)	13	2.24 (1.25–3.73)	0.47 (0.23–0.91) *	28	4.07 (2.75–5.80)	0.85 (0.50–1.46)
<i>PAD patients, n</i>		400		421			863	
<i>Follow-up (years)</i>		0.578		0.637			1.352	
Myocardial infarction	17	2.98 (1.80–4.68)	10	1.58 (0.80–2.81)	0.53 (0.23–1.16)	22	1.65 (1.06–2.45)	0.55 (0.29–1.05)
Ischemic stroke	13	2.28 (1.27–3.79)	11	1.74 (0.92–3.03)	0.76 (0.33–1.73)	22	1.65 (1.06–2.45)	0.72 (0.36–1.47)
Limb amputation	23	3.97 (2.52–5.97)	16	2.56 (1.52–4.07)	0.63 (0.32–1.19)	26	1.92 (1.25–2.81)	0.48 (0.27–0.85) *
Death	47	8.13 (5.97–10.81)	25	3.92 (2.53–5.79)	0.48 (0.29–0.78) †	40	2.95 (2.11–4.02)	0.36 (0.23–0.55) ‡

Comparisons between patients respect Systolic Blood Pressure < 130 mm Hg group: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$. Abbreviations: CI, confidence intervals. CAD, coronary artery disease; CVD, cerebrovascular disease; PAD, peripheral artery disease.

Table 3. Predictors of subsequent ischemic events. Multivariable analysis.

Predictors	CAD Patients	CVD Patients	PAD Patients
Age > 65 years	2.16 (1.17–4.01) *	-	-
Chronic heart disease	-	2.44 (1.13–5.28) *	-
SBP < 130 mm Hg	Ref.	Ref.	Ref. *
SBP 130–140 mm Hg	1.06 (0.62–1.80)	0.52 (0.25–1.10)	0.71 (0.46–1.09)
SBP >140 mm Hg	1.39 (0.86–2.26)	1.46 (0.84–2.54)	0.57 (0.39–0.83) †
CrCl levels < 60 mL/min	2.19 (1.32–3.62) †	-	-
Diuretics	1.83 (1.14–2.93) *	-	-
Beta-blockers	-	-	1.46 (1.03–2.09) *
Insulin	2.38 (1.53–3.70) ‡	-	2.83 (2.02–3.98) ‡
Antiplatelets	-	5.19 (1.94–13.9) †	-
Anticoagulants	-	2.57 (1.45–4.56) †	-

Comparisons: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$. Abbreviations: CAD, coronary artery disease; CrCl, creatinine clearance; CVD, cerebrovascular disease; PAD, peripheral artery disease; Ref, reference; SBP, systolic blood pressure. Variables included in the univariate analysis: the patient's age, gender and body mass index, history of chronic heart disease, chronic lung disease, cancer, hypertension, diabetes or dyslipidemia, eGFR t presentation, family history of premature coronary artery disease, current smoking habit during follow-up, ABL, mean systolic blood pressure levels and heart rate during follow-up, and the use of beta-blockers, diuretics, calcium antagonists, ACE-inhibitors, angiotensins-II antagonists, oral antidiabetics, insulin therapy, statins anticoagulants or antiplatelets during follow-up.

In patients with CVD, there were no differences in the rates of subsequent events according to mean SBP levels, with the only exception of patients with levels 130–140 mm Hg, who had a lower mortality rate than those with levels <130 mm Hg (RR: 0.47; 95% CI: 0.23–0.91). Multivariable analysis confirmed that CVD patients with mean SBP levels 130–140 mm Hg had a lower risk of mortality than those with levels <130 mm Hg (hazard ratio (HR): 0.39; 95% CI: 0.20–0.77), as did those with levels >140 mm Hg (HR: 0.46; 95% CI: 0.26–0.84).

Table 4. Predictors for mortality. Multivariate analysis.

Predictors	CAD Patients	CVD Patients	PAD Patients
Age > 65 years	3.42 (1.49–7.87) [†]	3.66 (1.53–8.76) [†]	1.74 (1.05–2.87) [*]
Cancer	2.33 (1.19–4.59) [*]	-	-
Chronic lung disease	1.85 (1.10–3.11) [*]	-	-
Chronic heart disease	1.86 (1.11–3.10) [*]	-	-
Sinus rhythm	-	-	0.27 (0.17–0.45) [‡]
SBP < 130 mm Hg	Ref.	Ref. [†]	Ref. [‡]
SBP 130–140 mm Hg	1.28 (0.74–2.25)	0.39 (0.20–0.77) [†]	0.47 (0.29–0.78) [†]
SBP >140 mm Hg	1.46 (0.85–2.51)	0.46 (0.26–0.84) [*]	0.32 (0.21–0.50) [‡]
CrCl levels < 60 mL/min	1.88 (1.07–3.28) [*]	1.90 (1.15–3.15) [*]	2.09 (1.35–3.26) [†]
Beta-blockers	-	-	0.58 (0.35–0.98) [*]
Diuretics	1.98 (1.13–3.48) [*]	-	-
Statins	0.45 (0.27–0.75) [†]	0.36 (0.22–0.59) [‡]	0.39 (0.26–0.58) [‡]
Insulin	-	1.85 (1.01–3.37) [*]	-

Comparisons: ^{*} $p < 0.05$; [†] $p < 0.01$; [‡] $p < 0.001$. Abbreviations: CAD, coronary artery disease; CrCl, creatinine clearance; CVD, cerebrovascular disease; PAD, peripheral artery disease; Ref, reference; SBP, systolic blood pressure. Variables included in the univariate analysis: the patient's age, gender and body mass index, history of chronic heart disease, chronic lung disease, cancer, hypertension, diabetes or dyslipidemia, eGFR *t* presentation, family history of premature coronary artery disease, current smoking habit during follow-up, ABL, mean systolic blood pressure levels and heart rate during follow-up, and the use of beta-blockers, diuretics, calcium antagonists, ACE-inhibitors, angiotensins-II antagonists, oral antidiabetics, insulin therapy, statins anticoagulants or antiplatelets during follow-up.

As for patients with PAD, those with mean levels >140 mm Hg had half the rate of limb amputations (RR: 0.48; 95% CI: 0.27–0.85) and a 3-fold lower mortality rate than those with levels <130 mm Hg (RR: 0.36; 95% CI: 0.23–0.55). Moreover, patients with mean levels 130–140 mm Hg also had a lower mortality rate (RR: 0.48; 95% CI: 0.29–0.78) than those with levels <130 mm Hg. On multivariable analysis, patients with mean SBP levels >140 mm Hg had half the risk for subsequent ischemic events (HR: 0.57; 95% CI: 0.39–0.83) and those with levels 130–140 mm Hg (HR: 0.47; 95% CI: 0.29–0.78) or >140 mm Hg (HR: 0.32; 95% CI: 0.21–0.50) had a lower risk of mortality (Table 4).

4. Discussion

In historical cohorts we found an increased rate of subsequent ischemic events and a higher mortality rate in patients with symptomatic artery disease and raised SBP levels [1]. There is extensive evidence on the health benefits of lowering SBP levels in hypertensive patients with established cardiovascular disease [3–11]. However, in our cohort of stable outpatients with symptomatic artery disease we failed to confirm any benefit in terms of survival nor in the risk for subsequent ischemic events in patients with SBP levels <130 mm Hg compared to those with higher levels. Unexpectedly, CVD and PAD patients with SBP levels >130 mm Hg during follow-up had less than half the risk of mortality during follow-up. Interestingly, PAD patients with raised SBP levels also had a lower risk for subsequent ischemic events (particularly, limb amputation).

Patients with CAD and raised levels of SBP had a significantly higher non-adjust rate of subsequent ischemic events (subsequent MI, stroke or limb amputation) and a 3-fold higher mortality rate than those with mean levels <130 mm Hg. However, the influence of mean SBP levels on outcome disappeared after adjusting for potentially confounding variables. Our findings are in disagreement with those reported in two meta-analyses [1,21], that suggest some benefits from SBP intensive treatment. However, a 2018 Cochrane systematic review of randomized trials of patients with cardiovascular disease [22] found no changes in total cardiovascular events or mortality for a SBP target less than 135 mmHg. Thus, our experience agrees with the belief that, in hypertensive patients with cardiovascular disease, no net health benefit is derived from reaching SBP levels lower than standard blood pressure target [23,24]. A special issue is the very limited evidence-based data to guide hypertension management in PAD patients. In the Cochrane review [22], only 46 (0.48%)

patients with PAD were recruited from 9484 patients with arterial disease. Consequently, there is no evidence to reach conclusions for PAD patients.

The optimal SBP levels in PAD patients are controversial, and there are no data for mortality. PAD patients included in the ACCORD [25] and SPRINT [26] trials had contradictory results. However a sub-study of INVEST²⁶ and a new recent study [13] found that these patients displayed a J-shape relationship, and patients with levels ≤ 120 or >140 mm Hg were at increased risk for subsequent events or cardiovascular death, but no all-cause mortality. Our findings show that death was more likely if SBP < 130 mm Hg in patients with PAD or CVD, and these findings disagree with those in SPRINT [26]. However, most patients in this trial had CAD, and the methods of unattended office SBP measurement had generated controversy [27]. Thus, to our knowledge, the decrease in the risk of mortality for patients with CVD or PAD with raising SBP levels during follow-up has not been reported earlier. Potential mechanisms for the inverse correlation between SBP levels and mortality may be attributed to the fact that in patients with high atherosclerotic burden, low SBP levels might decrease perfusion and induce local detrimental mediators which produce harm to distant systemic organs (Figure 2) [28].

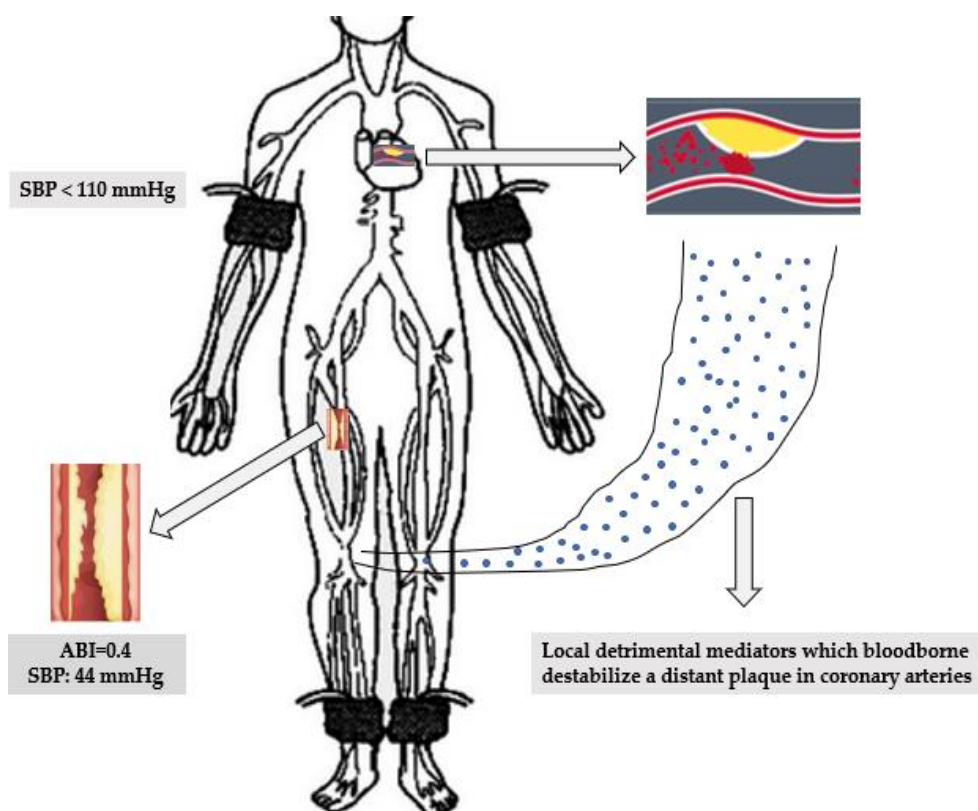


Figure 2. Proposed mechanism of destabilization of a coronary plaque by distal ischemia. A patient with PAD and ABI of 0.4 may have SBP leg lower of 44 mm Hg to a brachial SBP of 110 mm Hg. Local detrimental mediators, free oxygen radicals or inflammatory mediators bloodborne can produce a myocardial event by destabilize a coronary plaque. Abbreviations: ABI, ankle brachial index; SBP, systolic blood pressure.

Theoretically, similar benefits of reducing SBP could have been expected both in patients with CAD and CVD or PAD. However, this study show that arterial risk factors may have different effect on specific arterial beds. Cholesterol is particularly important in CAD [29], hypertension in CVD [30], and hypertension, smoking and diabetes in PAD [31]. Thus a reduction of SBP could have a different impact on prognosis of subjects with previous vascular event depending on their location.

This longitudinal and observational study has several limitations. Firstly, the subjects included in the FRENA registry were treated according to standard clinical practice, so it was not designed to assess the efficacy and safety of different treatments. The FRENA registry collects clinical data from the natural history of patients who have previously experienced a cardiovascular event, so the design of this study was observational and, therefore, the results indicate association and not causality. However, our data report from real-world clinical situations, generating new hypotheses to help design clinical trials that may explain the causes/effect of strict control of the BPS in these patients. Finally, the results are of interest in that they confirm some other studies that show too low a BP on treatment may be harmful. On the other hand, this challenges other studies and philosophies suggesting “the lower the better”. It is however, difficult to exclude the possibility that a significant number of other harmful conditions contributed to the lower BP.

5. Conclusions

In conclusion, this cohort of real-world patients with clinically evident atherosclerotic vascular events suggested that the risk of death varied according to SBP and the location of the previous arterial event. Especially among patients with large-artery atherosclerosis, PAD or CVD, SBP < 130 mm Hg may result in increased mortality. If confirmed by properly designed studies, our findings can have a strong impact on clinical practice.

Author Contributions: Conceptualization: J.F.S.M.-T., G.E.-S., J.F.C.-G., S.R.-M.; Data curation: S.R.-M., M.M.; Methodology: J.F.S.M.-T., G.E.-S., J.F.C.-G., S.R.-M., M.M.; Investigation: J.F.S.M.-T., N.R.R., M.A.B.; Writing—Original Draft Preparation: G.G.-F.; Formal Analysis: J.F.S.M.-T., G.E.-S., J.F.C.-G., S.R.-M., N.R.R., M.A.B., J.N.A.-P., G.G.-F.; Supervision: S.R.-M., M.M.; Writing—review & editing: J.F.S.M.-T., S.R.-M., M.M.; All authors revised and edited the manuscript. All authors have read and agree to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Hospital San Pedro de Alcántara (Ref. 14/0189), Hospital Comarcal Valle de los Pedroches (Ref. 14/0032) and Hospital Germans Trias i Pujol (Ref. 14/0524).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

FRENA Investigators: Aguilar, E.; Alcalá-Pedrajas, J.N.; Alvarez, L.R.; Arnedo, G.; Coll, R.; García-Díaz, A.; López-Jiménez, L.; Monreal, M.; Pascual, M.T.; Sahuquillo, J.C.; Muñoz-Torrero, J.F.; Sanclemente, C.; Suriñach, J.M.; Toril, J.; Yeste, M.

References

1. Ettehad, D.; Emdin, C.A.; Kiran, A.; Anderson, S.G.; Callender, T.; Emberson, J.; Chalmers, J.; Rodgers, A.; Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2016**, *387*, 957–967. [[CrossRef](#)]
2. Thomopoulos, C.; Parati, G.; Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* **2014**, *32*, 2285–2295. [[CrossRef](#)]
3. Brugs, J.J.; Boersma, E.; Chonchol, M.; Deckers, J.W.; Bertrand, M.; Remme, W.J.; Ferrari, R.; Fox, K.; Simoons, M.L. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: Insights from the EUROPA trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2007**, *50*, 2148–2155. [[CrossRef](#)]
4. Nissen, S.E.; Tuzcu, E.M.; Libby, P.; Thompson, P.D.; Ghali, M.; Garza, D.; Berman, L.; Shi, H.; Buebendorf, E.; Topol, E.J. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* **2004**, *292*, 2217–2225. [[CrossRef](#)]

5. Braunwald, E.; Domanski, M.J.; Fowler, S.E.; Geller, N.L.; Gersh, B.J.; Hsia, J.; Pfeffer, M.A.; Rice, M.M.; Rosenberg, Y.D.; Rouleau, J.L. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 2058–2068. [[PubMed](#)]
6. Boan, A.D.; Lackland, D.T.; Ovbiagele, B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke* **2014**, *45*, 2506–2513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Fox, K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* **2003**, *362*, 782–788.
8. Lonn, E.M.; Bosch, J.; Lopez-Jaramillo, P.; Zhu, J.; Liu, L.; Pais, P.; Diaz, R.; Xavier, D.; Sliwa, K.; Dans, A.; et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 2009–2020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Benavente, O.R.; Coffey, C.S.; Conwit, R.; Hart, R.G.; McClure, L.A.; Pearce, L.A.; Pergola, P.E.; Szychowski, J.M. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial. *Lancet* **2013**, *382*, 507–515. [[PubMed](#)]
10. Mant, J.; McManus, R.J.; Roalfe, A.; Fletcher, K.; Taylor, C.J.; Martin, U.; Virdee, S.; Greenfield, S.; Hobbs, F.D.R. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke—Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* **2016**, *352*, i708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Arima, H.; Chalmers, J.; Woodward, M.; Anderson, C.; Rodgers, A.; Davis, S.; Macmahon, S.; Neal, B. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: The PROGRESS trial. *J. Hypertens.* **2006**, *24*, 1201–1208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Ostergren, J.; Sleight, P.; Dagenais, G.; Danisa, K.; Bosch, J.; Qilong, Y.; Yusuf, S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur. Heart J.* **2004**, *25*, 17–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Thomas Manapurathe, D.; Moxon, J.V.; Krishna, S.M.; Rowbotham, S.; Quigley, F.; Jenkins, J.; Bourke, M.; Bourke, B.; Jones, R.E.; Golledge, J. Cohort Study Examining the Association Between Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.* **2019**, *8*, e010748. [[CrossRef](#)]
14. Bernaudo, D.; Coll, R.; Sanchez Munoz-Torrero, J.F.; Pascual, M.T.; Garcia-Diaz, A.M.; Alvarez, L.R.; Monreal, M. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis* **2013**, *229*, 258–262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Barba, R.; Bisbe, J.; Pedrajas, J.N.A.; Toril, J.; Monte, R.; Munoz-Torrero, J.F.S.; Monreal, M. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: Findings from the FRENA registry. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **2009**, *16*, 457–463. [[CrossRef](#)]
16. Garcia-Diaz, A.M.; Marchena, P.J.; Toril, J.; Arnedo, G.; Munoz-Torrero, J.F.S.; Yeste, M.; Aguilar, E.; Monreal, M. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J. Vasc. Surg.* **2011**, *54*, 1081–1087. [[CrossRef](#)]
17. Alvarez, L.R.; Balibrea, J.M.; Surinach, J.M.; Coll, R.; Pascual, M.T.; Toril, J.; Lopez-Jimenez, L.; Monreal, M. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2013**, *20*, 486–495. [[CrossRef](#)]
18. Sanchez Munoz-Torrero, J.F.; Rico-Martin, S.; Alvarez, L.R.; Aguilar, E.; Alcalá, J.N.; Monreal, M. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* **2018**, *276*, 10–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Munoz-Torrero, J.F.S.; Zamorano, J.; Rico-Martin, S.; Rivas, M.D.; Bacaicoa, M.A.; Robles, R.; Sanchez-Bacaicoa, C.; Monreal, M. Proton pump inhibitors and risk for recurrent ischemic events or death in outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* **2020**, *292*, 84–89. [[CrossRef](#)]
20. Mancia, G.; Fagard, R.; Narkiewicz, K.; Redon, J.; Zanchetti, A.; Bohm, M.; Christiaens, T.; Cifkova, R.; De Backer, G.; Dominiczak, A.; et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* **2013**, *31*, 1281–1357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Xie, X.; Atkins, E.; Lv, J.; Bennett, A.; Neal, B.; Ninomiya, T.; Woodward, M.; MacMahon, S.; Turnbull, F.; Hillis, G.S.; et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2016**, *387*, 435–443. [[CrossRef](#)]
22. Saiz, L.C.; Gorricho, J.; Garjon, J.; Celaya, M. feminine C.; Erviti, J.; Leache, L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *7*, CD010315. [[PubMed](#)]
23. Vidal-Petiot, E.; Ford, I.; Greenlaw, N.; Ferrari, R.; Fox, K.M.; Tardif, J.-C.; Tendra, M.; Tavazzi, L.; Bhatt, D.L.; Steg, P.G. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: An international cohort study. *Lancet* **2016**, *388*, 2142–2152. [[CrossRef](#)]
24. Messerli, F.H.; Mancia, G.; Conti, C.R.; Hewkin, A.C.; Kupfer, S.; Champion, A.; Kolloch, R.; Benetos, A.; Pepine, C.J. Dogma disputed: Can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* **2006**, *144*, 884–893. [[CrossRef](#)]
25. Cushman, W.C.; Evans, G.W.; Byington, R.P.; Goff, D.C.J.; Grimm, R.H.J.; Cutler, J.A.; Simons-Morton, D.G.; Basile, J.N.; Corson, M.A.; Probstfield, J.L.; et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 1575–1585. [[PubMed](#)]
26. Wright, J.T.J.; Williamson, J.D.; Whelton, P.K.; Snyder, J.K.; Sink, K.M.; Rocco, M.V.; Reboussin, D.M.; Rahman, M.; Oparil, S.; Lewis, C.E.; et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 2103–2116. [[PubMed](#)]

27. Bavry, A.A.; Anderson, R.D.; Gong, Y.; Denardo, S.J.; Cooper-Dehoff, R.M.; Handberg, E.M.; Pepine, C.J. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: Findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* **2010**, *55*, 48–53. [[CrossRef](#)]
28. Hausenloy, D.J.; Candilio, L.; Evans, R.; Ariti, C.; Jenkins, D.P.; Kolvekar, S.; Knight, R.; Kunst, G.; Laing, C.; Nicholas, J.; et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 1408–1417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Yusuf, S.; Hawken, S.; Ounpuu, S.; Dans, T.; Avezum, A.; Lanas, F.; McQueen, M.; Budaj, A.; Pais, P.; Varigos, J.; et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* **2004**, *364*, 937–952. [[CrossRef](#)]
30. Harmsen, P.; Lappas, G.; Rosengren, A.; Wilhelmsen, L. Long-term risk factors for stroke: Twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* **2006**, *37*, 1663–1667. [[CrossRef](#)]
31. Joosten, M.M.; Pai, J.K.; Bertoia, M.L.; Rimm, E.B.; Spiegelman, D.; Mittleman, M.A.; Mukamal, K.J. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* **2012**, *308*, 1660–1667. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

1.2 ARTÍCULO 2

1.2.1 PRESENTACIÓN DE LA PUBLICACIÓN

Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study.

- **Título:** “Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study”.
- **Autores:** Guillermo Escudero Sanchez^a, Sergio Rico Martín^b, Carmen Sánchez-Bacaicoa^c, Clara Costo^d, Javier Galan Gonzalez^e, Julian F. Calderon García^b, Juan D. Pedrera-Zamorano^b, and Juan F. Sanchez Munoz-Torrero^e, for FRENA Investigators
- **Filiación:**
 - a) Servicio Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres), España
 - b) Departamento de Enfermería, Facultad de enfermería y terapia ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España.
 - c) Medicina de Familia, Hospital de Menorca, Menorca, España.
 - d) Servicio Medicina Interna, Hospital comarcal de la Axarquía, Málaga, España
 - e) Servicio Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres
- **Revista:** Current Problems in Cardiology
- **Volumen:** 48 **Número:** 7 **DOI:** 10.1016/j.cpcardiol.2022.101530.
- **Año Publicación:** 2022

1.2.2 INFORME

El trabajo titulado “Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study”, se publicó en la revista “Current Problems in Cardiology”.

En el momento actual, la publicación se encuentra indexada en múltiples bases de datos, como por ejemplo: PubMed, Scopus, EMBASE,...

Respecto a la revista, los datos publicados en el **Journal Citation Reports**, indican que la revista:

- Ocupa la posición 8 de 143 del área de sistema cardiovascular y cardiología, lo que equivale a un **1er Cuartil (Q1)**.
- El **factor de impacto de la revista es de 16.464** (año 2021).

1.2.3 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

El doctorando ha participado activamente el planteamiento y diseño del estudio realizado, corresponsable del desarrollo de la metodología utilizada para abordar la investigación y desarrollo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del manuscrito. Además, ha participado activamente en reuniones y seminarios diseñados para la formación doctoral.

1.2.4 CONTRIBUCIÓN DE COAUTORES

Los coautores han contribuido al diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de los mismos.

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero realizó la supervisión, contribuyó el diseño, recopilación de datos, análisis, interpretación y revisión crítica del manuscrito de acuerdo con los estándares éticos y de calidad científica.

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

El manuscrito presentado se ajusta a las normas establecidas de calidad científica y cumple todos los requisitos necesarios para la realización de la Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Conformidad del director:

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero.

1.2.5 RESUMEN EN CASTELLANO

Antecedentes: Los efectos de mantener todos los factores de riesgo vascular clásicos en el objetivo entre pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica estabilizada son inciertos.

Material y métodos: Analizamos la incidencia de eventos recurrentes y la mortalidad según el control óptimo continuo de los principales factores de riesgo, incluyendo los siguientes: c-LDL, glucosa, presión arterial y tabaquismo.

Resultados: Hasta diciembre de 2018, 4285 pacientes ambulatorios estables se podían incluir en este estudio. Durante una mediana de seguimiento de 21 meses, 664 pacientes (15 %) mantuvieron todos los factores de riesgo en el objetivo (Grupo 1), mientras que 3621 (85 %) no lo hicieron (Grupo 2). Durante el seguimiento, no se observaron diferencias en los eventos cardiovasculares adversos mayores recurrentes o muerte entre los grupos. En el análisis multivariable, pacientes con dislipidemia conocida previa (HR: IC del 95 % (IC 95 %): ([HR]: 1,20 [IC 95 %, 1,03-1,40]), enfermedad vascular ([HR]: 1,98 [IC 95%, 1,69-2,32]), tratamiento con insulina ([HR]: 1,56 [IC 95%, 1,24-1,95]) y las patologías asociadas ([HR]: 1,47 [IC 95%, 1,24-1,74]) tuvieron un mayor riesgo de evento cardiovascular adverso mayor posterior. La presencia de otras enfermedades asociadas también estuvo asociada con la muerte por todas las causas ([HR]: 3.49 [IC 95%, 2.35-5.19]).

Conclusiones: Solo una minoría de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica logró un control óptimo sostenido de todos los factores de riesgo principales, aunque sin un beneficio terapéutico clínico perceptible.

Palabras clave: LDL, presión arterial, evento cardiovascular adverso mayor, enfermedad cardiovascular aterosclerótica

1.2.6 COPIA DE LA PUBLICACIÓN

Current Problems in Cardiology®

Volume 48 Number 3 March 2023

**Several Aspects of Cardiovascular
Diseases VII**

Current Problems in Cardiology®

Several Aspects of Cardiovascular Diseases VII

Acute Coronary Syndromes in Antiphospholipid Syndrome-above Suspicion: A Systematic Review	101503
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Slope Assessment as a Surrogate End-point in Cardiovascular trials: Implications, Impediments, and Future Directions	101508
Outpatient Myocardial Perfusion Imaging Scan for a Low-Risk Chest Pain Cohort From the Emergency Department: A Retrospective Analysis	101517
Delayed Ventricular Septal Rupture Repair on Patient Outcomes After Myocardial Infarction: A Systematic Review	101521
PD-1/PD-L1 Blockade Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Cancer Patients	101527
Diversity in U.S. Cardiovascular Trainees and Leadership Where we are and What the Future Holds	101518
Continuous Monitoring of Heart Rate Variability and Clinical Outcomes in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators	101520
National Trends and Outcomes of Tricuspid Valve Surgery with Concomitant Mitral Valve Surgery: Results From a Ten-year Analysis of the National Inpatient Sample Database	101523
Trends, Burden, and Impact of Arrhythmias on Cardiac Transplant Recipients: A 16-year Nationwide Study	101504
A comparison of Atrial Fibrillation Detection Strategies After Ischemic Stroke-A Retrospective Study	101515
Neighborhood Walkability and Cardiovascular Risk in the United States	101533
Recent Developments in the Evaluation and Management of Cardiorenal Syndrome: A Comprehensive Review	101509

Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study	101530
Comment on “a Bibliometric Analysis of Familial Hypercholesterolemia From 2011 to 2021”	101522
Proteinuria, Body Mass Index, and the Risk of New-Onset Heart Failure: A Prospective Cohort Study in Northern China	101519
Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma Therapy	101536
Serum Uric Acid Levels and Subclinical Atherosclerosis: Results From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)	101525
Two Decades of Overuse and Underuse of Interventions for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review	101529
Cardiac Rehabilitation After TAVI –A Systematic Review and Meta-Analysis	101531
Spiked Helmet Electrocardiographic Sign-A Systematic Review of Case Reports	101535
National Trends of Structural Heart Disease Interventions from 2016 to 2020 in the United States and the Associated Impact of COVID-19 Pandemic	101526
Efficacy of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis	101524
Early Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement Versus Conservative Management in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis	101477
Evaluating Gender-based Differences in Clinical Outcomes for Patients Undergoing Left Atrial Appendage Occlusion: A Single Centre Experience	101532
Potential Mechanisms Between HF and COPD: New Insights From Bioinformatics	101539
Endovascular Venous Interventions - A State-of-the-Art Review	101534
A Bibliometric Analysis of Cardioembolic Stroke From 2012 to 2022	101537
Gender Parity in High Impact Cardiology Journals	101549
Mitral Annular Calcification Related Infective Endocarditis: A Contemporary Systematic Review	101558

Left Volume Atrial Index and P-wave Dispersion as Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft: A Retrospective Cohort Study	101031
Derivation and Validation of Risk Prediction Model for 30-Day Readmissions Following Transcatheter Mitral Valve Repair	101033
Effect of Different Types of Aerobic Exercise on Individuals With and Without Hypertension: An Updated Systematic Review	101034
Protease-Activated Receptor Antagonist for Reducing Cardiovascular Events – A Review on Vorapaxar	101035
Therapeutic Hypothermia Following Cardiac Arrest After the TTM2 trial – More Questions Raised Than Answered	101046
Representation of Chronic Kidney Disease in Randomized Controlled Trials Among Patients With Heart failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review	101047
Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	101048
Chemotherapy, hypothyroidism and oral dysbiosis as a novel risk factor of cardiovascular pathology development	101051

Full-text access to *Current Problems in Cardiology Online* is now available for all print subscribers. To activate your individual online subscription, please visit *Current Problems in Cardiology Online*, point your browser to <http://www.mosby.com/cpcardiol>, follow the prompts to **activate your online access**, and follow the instructions. To activate your account, you will need your subscriber account number, which you can find on your mailing label (*note*: the number of digits in your subscriber account number varies from 6 to 10). See the example below in which the subscriber account number has been circled:

Sample mailing label

*****3-DIGIT 001 SJ P1

FEB00 J002 C: 1 (1234567-89) U 05/00 Q: 1

J. H. DOE, MD
531 MAIN ST
CENTER CITY, NY 10001-001

This is your subscription account number →

Personal subscriptions to *Current Problems in Cardiology Online* are for individual use only and may not be transferred. Use of *Current Problems in Cardiology Online* is subject to agreement to the terms and conditions as indicated online.

Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study

Guillermo Escudero-Sánchez^{a,†}, Sergio Rico-Martín^{b,†*},
Carmen Sánchez-Bacaicoa^c, Clara Costo^d,
Javier Galán-González^e, Julián F. Calderón-García^b,
Juan D. Pedrera-Zamorano^b, and
Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero^e, for FRENA
Investigators

From the ^a Department of Internal Medicine, Hospital Virgen Del Puerto, Cáceres, Spain, ^b Department of Nursing, Nursing and Occupational Therapy College, University of Extremadura, Cáceres, Spain, ^c Department of family medicine, Hospital of Menorca, Menorca, Spain, ^d Department of Internal Medicine, Hospital comarcal de la Axarquía, Málaga, Spain and ^e Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, Spain.

Abstract: The effects of maintaining all classical, vascular risk factors on target among patients with stabilized atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) are uncertain. Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) was a prospective registry of consecutive outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. We analyzed the incidence of recurrent events and mortality according to sustained, optimal control of principal risk factors including the following: LDL cholesterol, glucose, blood pressure, and smoking. As of December 2018, 4285 stable outpatients were eligible for this study. Over a median follow-up of 21 months, 664 (15%) maintained all risk factors on target (Group 1), while 3621 (85%) did not

† These authors contributed equally to this work.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

*Corresponding author: Sergio Rico-Martín, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de Cáceres, Universidad de Extremadura, Avd. La Universidad s/n 10003, Cáceres, Spain E-mail: sergiorico@unex.es

Curr Probl Cardiol 2023;48:101530

0146-2806/\$ – see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101530>

Curr Probl Cardiol, March 2023

1

(Group 2). During follow-up, no differences in recurrent major adverse cardiovascular events (MACEs) or death were observed between groups. On multivariable analysis, patients with previous known dyslipidemia (hazard ratio [HR]: 95% confidence interval [95% CI]: ([HR]: 1.20 [95% CI, 1.03-1.40]), polyvascular disease ([HR]: 1.98 [95% CI, 1.69-2.32]), insulin therapy ([HR]: 1.56 [95% CI, 1.24-1.95]) and associated conditions ([HR]: 1.47 [95% CI, 1.24-1.74]) were associated with a higher risk for subsequent MACE. The presence of associated medical conditions was also strongly associated with all-cause death ([HR]: 3.49 [95% CI, 2.35-5.19]). Only a minority of patients with atherosclerotic cardiovascular disease achieved sustained optimal control for all principal risk factors although without discernible clinical, therapeutic benefit. The findings of the present study provide some insights into what factors may be used to guide physicians in adapting intensive, multifactorial therapy to the individual patient in clinical practice. (Curr Probl Cardiol 2023;48:101530.)

Introduction

Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) have a relevant and sustained risk of subsequent, recurrent events.¹ Most cardiovascular diseases can be attributed to a small number of common, modifiable risk factors, and large, randomized clinical trials have demonstrated the efficacy of secondary prevention focusing on a single, more prevalent risk factor.²⁻⁴ However, a combination of risk factors may concur and operate in concert enhancing the risk for recurrence compared to those with only an isolated factor.⁵ Accordingly, adopting a multifactorial approach to ASCVD risk management might be a more effective way of reducing vascular events than focusing on a single risk factor.⁴ However, only a handful of trials encompassing multicomponent, intensive interventions to reduce vascular complications have been carried out.^{6,7} Some, but not all, research with combination therapy has demonstrated benefits among ASCVD patients,^{8,9} and trials in patients with peripheral artery disease (PAD) are lacking.¹⁰ These studies have compared outcomes between intensive and standard intervention groups but not specific results for patients achieving

simultaneous and sustained goals of all modifiable, vascular risk factors. Furthermore, these clinical trials were conducted in a highly-controlled setting that may exclude relevant participants, such as elderly individuals or patients with coexisting conditions; therefore, physicians may find it challenging to apply the lessons of large, research studies to their clinical practice.

The Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) Registry was a multicenter, observational study that prospectively gathered data on the clinical management and outcomes of patients with recent ASCVD in several Spanish hospitals. FRENA enrolled consecutive, stable outpatients with symptomatic ischemic arterial disease of the heart, brain, and/or major peripheral arteries. Reports from this registry have been shown to be useful tools for studying vascular and mortality outcomes among a multitude of patient populations. Several related analyses have used the registry to evaluate body weight, smoking habits, alcohol consumption, glucose control, renal function, proton pump inhibitors, systolic blood pressure, anticardiolipin antibodies, and low- or lipoprotein (1) on clinical outcomes.¹¹⁻²⁰

The aim of the current study was to assess the effect of sustained and simultaneous optimal risk factor control for blood pressure, LDL-cholesterol, glycaemic and smoking on the incidence rate of subsequent, ischemic arterial events or mortality among a cohort of ASCVD patients involved in the FRENA Registry.

Patients and Methods

The FRENA Registry was a Spanish, prospective study conducted from March 2003 to October 2018. The study included 75 centers and prospectively enrolled consecutive, stable outpatients with symptomatic artery disease, with an indexing event in the previous 3 months, such as 1 of the following: myocardial infarct, ischemic ictus, or PAD. Symptomatic artery disease was objectively and unequivocally assessed; assessments for symptomatic artery disease included the following: coronary heart disease (CHD), typical electrocardiographic alterations with elevated cardiac biomarkers, cerebrovascular disease (CVD), symptoms compatible with imaging diagnostic tests, PAD, and intermittent claudication with an ankle-brachial index <0.9 or amputation. The need for revascularization was considered diagnostic for each vascular location. The study established a minimum requirement of 1-year follow-up, although each physician could extend the follow-up for a longer time. Patients were excluded if they did not attend 3 or more medical

appointments annually, if they were lost to follow-up, or if they were enrolled in a therapeutic, clinical trial. All patients provided informed consent prior to their participation in the registry per the requirements of the ethics committee within each hospital.

Study Design

Treatment goals were defined according to the mean value of each variable in every appointment. Goals were considered on the basis of the contemporary 2006 ACC/AHA secondary prevention guidelines²¹: LDL cholesterol < 70 mg/dl, blood pressure \leq 140/90 mm Hg (or \leq 130/80 mm Hg for individuals with chronic kidney disease or diabetes), HbA1c <7.0%, and smoking cessation. The type of therapy was at the discretion of the investigator and consistent with contemporary guidelines. Consequently, patients were categorized into 2 groups according to whether they achieved all therapeutic goals. The primary outcome was the incidence of the first occurrence of a MACE or death during follow-up. MACEs were defined as the composite of major coronary events including myocardial infarction, coronary revascularization, percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass grafting (CABG), or ischemic stroke (ie a large, atherosclerotic cerebral infarction – not including lacunar infarction or transient ischemic attack [TIA]), amputation (eg of the leg, foot, or toes), or related death (whichever occurred first). TIAs or stable angina were not considered outcomes.

Definitions and Laboratory Tests

Quantification of blood tests was performed by using local, laboratory standard methods in each participating hospital. LDL-C levels were estimated by Friedewald's formula. The average of LDL-C determinations of each medical visit was considered before the occurrence of a new MACE. The glomerular filtration rate was estimated using the Cockcroft - Gault formula. All participating hospitals carried out identical quality controls according to the guidelines of the Spanish Ministry of Health.

Diabetes was considered for patients with fasting plasma glucose > 126 mg/dl, a previous diagnosis of diabetes, previous treatment with insulin, or previous treatment with oral, antidiabetic agents. Hypertension was defined as blood pressure above 140/90 mm Hg, a previous diagnosis of hypertension, or previous treatment with antihypertensive medications. A current smoker was defined as an actual current smoker or who had quit <12 months prior. Chronic, renal insufficiency was defined as creatinine

clearance below 60 mL/min for more than 3 months. Heart failure was assessed per the following: symptoms and/or signs compatible with elevated natriuretic peptide levels, a former diagnosis with specific treatment, or previous admission for this reason. Chronic obstructive pulmonary disease was assessed per the following: clinical symptoms, spirometry confirmation, a former diagnosis with specific treatment, or previous admission for this reason. Cancer was assessed per the following: a previous diagnosis of cancer with no current clinical activity. Skin tumors other than melanoma were excluded. Anemia was assessed per the following: blood haemoglobin to a concentration below 11 g/dL in men and 10 g/dL in women for more than 3 months.

Lipid-lowering therapy was defined as any statin or other lipid-lowering drugs, including ezetimibe or fibrates. No patients were receiving PCSK9 inhibitor therapy, according to the date of the inception of the cohort.

Cardiovascular event-free survival was calculated for all patients. Patients were censored after the occurrence of the first arterial ischemic event (MACE), death, or last follow-up visit (whichever occurred first). Only hard MACEs were considered for this analysis. (1) Coronary: Myocardial infarction was defined as the presence of typical chest pain in combination with biochemical markers of cardiac damage and/or typical electrocardiogram signs (development of pathologic Q-waves or ST-segment elevation or depression); (2) Cerebrovascular: Ischemic stroke was diagnosed if the patient had a focal, neurological deficit lasting > 24 hour and had an acute ischemic non-hemorrhagic cerebrovascular lesion on brain CT or MRI; (3) Peripheral: Lower limb amputation if secondary to chronic or acute ischemic lesions.

Follow-up

A detailed history was obtained by a hospital physician investigator at each medical appointment. Comorbid conditions were recorded, including a previous history of coronary disease, cerebrovascular disease, peripheral artery disease, diabetes, hypertension, chronic lung disease, heart failure, cancer, smoking status, and alcohol consumption. The physical examination included weight, height, BMI, heart rate, and blood pressure levels under standard conditions after 5 minute of rest. An electrocardiogram was also recorded. After the initial visit, patients were followed-up at 4-month intervals in the outpatient clinic every year until the end of the follow-up period. At all visits, any change in medical history and data from physical examination was recorded with special attention

to lifestyle habits, blood pressure measurement, laboratory tests (including lipid basic evaluation), drug therapy, and clinical outcomes. Attending clinicians were allowed to prescribe all appropriate medications according to national guidelines and clinical judgement. All patients included were followed as outpatient hospital clinics (or until the appearance of new MACEs or death if they occurred earlier). Most outcomes were classified as reported by the clinical centers. A central, adjudicating committee revised all cases with uncertain classification (<10% of events)

Data Collection

The attending physicians ensured that eligible patients were consecutively enrolled. Data were recorded onto a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized, coordinating center through a secure website. Patient identities remained confidential as they were identified by a unique code assigned by the study coordinating center, which was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored and documented electronically to detect inconsistencies or errors, which were resolved by the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals performed by a contract research organization, which compared the medical records with the data in the web. Data audits were performed at 6-month intervals.

Statistical Analysis

Categorical variables were compared using the chi-square test (two-sided) and Fisher's exact test (two-sided). Hazard ratios (HRs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and a *P* value < 0.05 was considered statistically significant. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio. The association of independent variables with the occurrence of new ischemic events was evaluated by univariate Cox models. All variables achieving a significance level of 0.1 on univariate analysis were considered for inclusion in the multivariate Cox model for predictors of subsequent ischemic events and mortality. Variables included in the model for vascular recurrences were age >65 years, diabetes, dyslipidemia, polyvascular disease, atrial fibrillation, anemia and the use of diuretics, calcium antagonists, and insulin therapy. Those variables included in the model for all deaths were older age (>65 years), sex,

BMI > 30 kg/m², diabetes, dyslipidemia, polyvascular disease, atrial fibrillation, anemia syndrome, diuretic beta-blocker medication and insulin, comorbidities, and all cardiovascular risk factors on target. Statistical analyses were conducted with IBM statistical program SPSS Statistics V.24 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

The FRENA Registry recruited 5321 patients, 705 of whom were lost to follow-up or did not complete the requirements during the first year. Of the remaining 4616 cases, 158 did not meet the inclusion criteria or had any exclusion criteria, and 173 did not have critical data during follow-up. Finally, 4285 patients were included in the analysis (Fig 1) for a total follow-up of 59.711 patient-years. Over a median follow-up of 21 months, 664 (15%) patients achieved all objectives (Group 1), and 3621 of 4285 patients (85%) did not (Group 2). The mean age was higher for Group 1 patients than for Group 2 patients (68 vs 66 years, respectively; $P < 0.001$) (Table 1). A lower rate of patients had been diagnosed with hypertension, diabetes, dyslipidemia, or prior cardiovascular disease in Group 1 than in Group 2. Higher percentages of heart failure, atrial fibrillation, and renal insufficiency were present in Group 1. Index events were different between groups; a higher rate of CHD or CVD was observed in Group 1, but a higher PAD was observed in Group 2. As expected, patients from Group 1 had better blood pressure and analytical level profiles than those from Group 2; systolic blood pressure (mmHg): 109 ± 16 vs 119 ± 19 , $P < 0.001$, diastolic blood pressure (mmHg): 73 ± 9.6 vs 75 ± 9.6 ; $P < 0.001$, LDL cholesterol (mg/100 mL): 58 vs 103, $P < 0.001$, HDL cholesterol (mg/100 mL): 43 vs 45, $P < 0.05$, triglycerides (mg/100 mL): 115 vs 133 and HbA1c (%): 5.9 vs 6.5. A higher therapy with beta-blockers, statins, and anticoagulants in Group 1 than in Group 2 was also observed, but there were fewer oral antidiabetics among Group 1. No other differences in baseline characteristics were found.

The number of risk factors for reaching the target objectives was found to be (Fig 2) all in 664 patients (15%), 3 in 2246 patients (52%), and none for only 16 patients (0.4%). Differences were found between the groups as follows: 118 (7.1%) of the PAD patients achieved control of all factors compared to 323 (20%) of the CHD subjects and 223 (19%) of the CVD patients, $P < 0.001$.

The unadjusted rate of MACEs was 1.26 (95% CI, 1.04-1.52) events per 100 person-years in Group 1 and 1.18 (95% CI 1.08-1.27) events per 100 person-years in Group 2, rate ratio, 1.08 (95% CI 0.88-1.32),

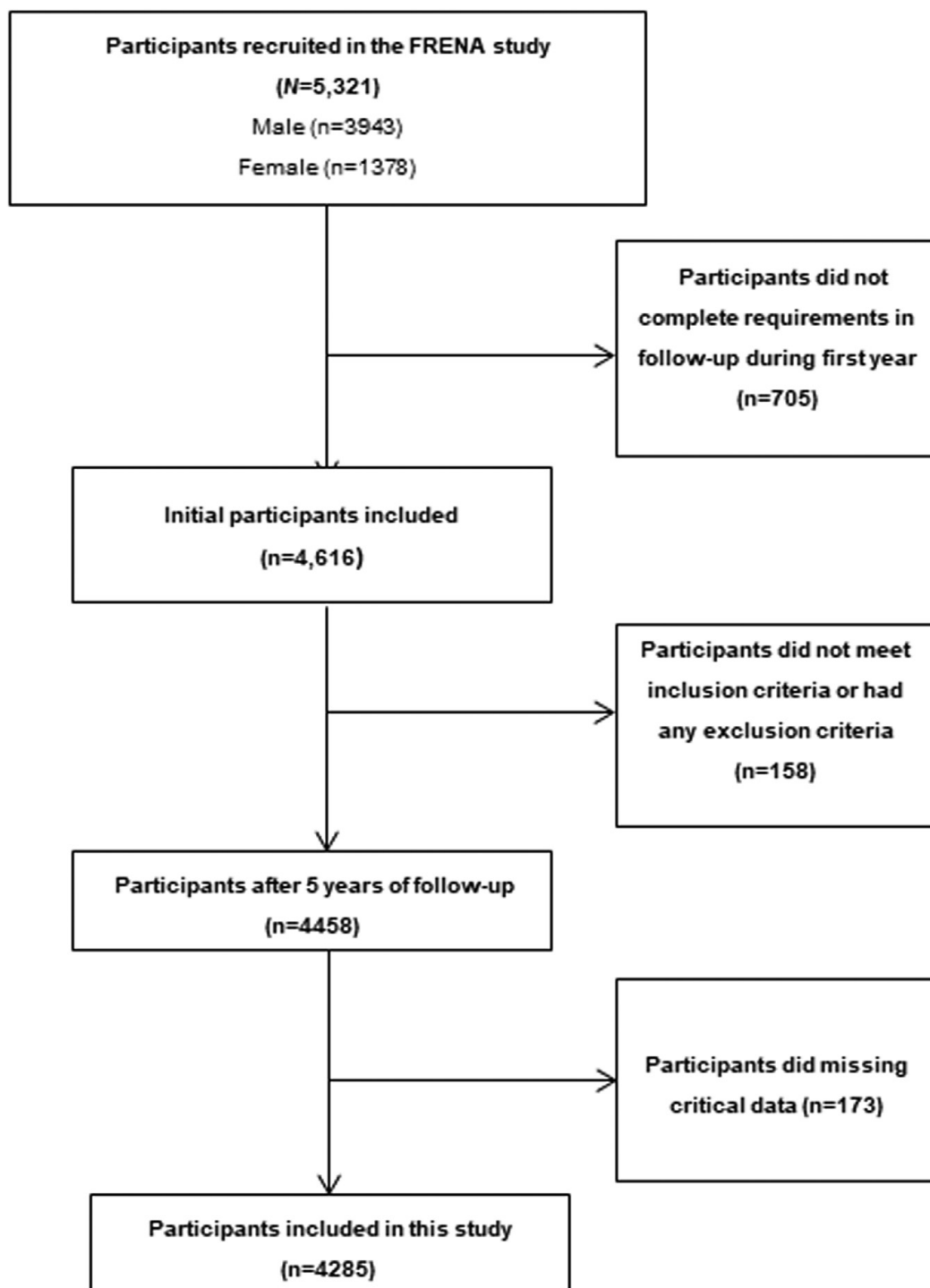


FIG 1. Study population and cohort enrollment process.

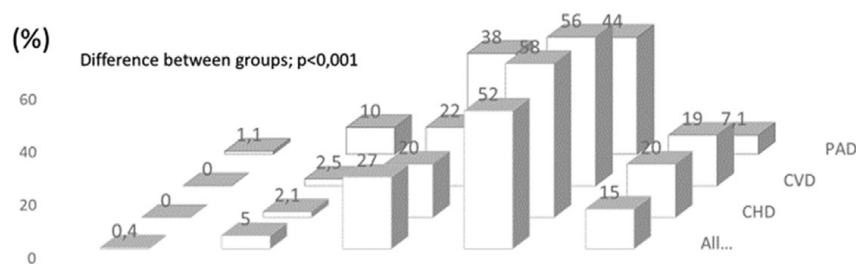
$P=0.52$. Likewise, no differences were found in recurrences across subgroup analyses according to index event (Table 2). Additionally, patients with all risk factors on target presented with similar, all-cause mortality [47/664 (7.2%), 0.47 (95% CI, 0.34-0.62) per 100 person-years compared

TABLE 1. Baseline characteristic among patients according to presence of all vascular risk-factors on targets

Principal vascular risk factors on targets	All on targets (n=664)	Not all on targets (n=3621)	P value
<i>Patients, N: 4285</i>			
<i>Clinical characteristics,</i>			
Mean age (range)–y	68(23-101)	66(26-96)	<0.001
Gender (male)–no(%)	501(75%)	2712(75%)	0.81
Body mass index > 30 Kg/m ²	187(32%)	1025(29%)	0.22
<i>Vascular risk factor–no(%)</i>			
Current smokers	-	923(25%)	<0.001
Hypertension	444(67%)	2491(69%)	0.34
Dyslipemia	225(34%)	1421(39%)	<0.01
Diabetes	225(34%)	1421(39%)	<0.01
Prior CV disease	281(42%)	1789(49%)	<0.01
<i>Underlying diseases—no(%)</i>			
Cancer	44(6.6%)	207(5.7%)	0.37
Chronic lung disease	93(14%)	534(15%)	0.68
Heart failure	82(12%)	251(6.9%)	<0.001
Renal Insufficiency	152(24%)	742(21%)	<0.05
Atrial fibrillation	79(12%)	286(7.9%)	<0.05
Anaemic syndrome	21(3.2%)	71(2.0%)	0.06
<i>Clinical presentation, –no(%)</i>			
Coronary artery disease	323(49%)	1265(35%)	<0.001
Cerebrovascular disease	223(33%)	961(26%)	<0.001
Peripheral artery disease	118(18%)	1395(38%)	<0.001
<i>Physical examination, in follow-up</i>			
Mean SBP levels (mm Hg)	109±16	119±19	<0.001
Mean DBP levels (mm Hg)	73±9.6	75±9.6	<0.001
<i>Mean analytical levels, in follow-up</i>			
Total cholesterol (mg/100 mL)	129±20	177±33	<0.001
LDL-cholesterol (mg/100 mL)	58±10	103±28	<0.001
HDL-cholesterol (mg/100 mL)	43±14	45±14	<0.05
Triglycerides (mg/100 mL)	115±64	133±109	<0.01
Hb A1c(%)*	5.9±0.6	6.5±1.2	<0.001
<i>Drugs, –no(%)</i>			
<i>Antihypertensive medication</i>			
Diuretics	186(28%)	1036(29%)	0.78
Beta-blockers	240(36%)	1105(30%)	<0.05
ACE or ARA antagonists	328(49%)	1710(47%)	0.31
Calcium antagonists	112(17%)	667(18%)	0.35
<i>Hypo-lipidaemic medication</i>			
Statins	637(96%)	3295(91%)	<0.001
Other lipid-lowering	36(5.4%)	213(5.9%)	0.71
<i>Antidiabetes medication</i>			
Insulin	71(11%)	397(11%)	0.89
Oral antidiabetics	144(22%)	941(26%)	<0.05
<i>Anti-thrombotics</i>			
Antiplatelet	657(99%)	3549(98%)	0.12
Anticoagulants	86(13%)	308(8.5%)	<0.001

Abbreviations: ACE, angiotensin conversive enzyme; ARA: Aldosterone Receptor Antagonists; BMI, body mass index; CV: cardiovascular; DBP: Diastolic Blood Pressure; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

*For diabetic patients. Renal Insufficiency: estimate creatinine clearance < 60 ml/min/1,73 m². Anaemic Syndrome: haemoglobin levels < 10 g/dL.



CVRF on Target no(%)	0	1	2	3	4
All patients	16(0,4%)	214(5%)	1159(27%)	2246(52%)	664(15%)
CHD	-	34(2,1%)	325(20%)	914(58%)	323(20%)
CVD	-	30(2,5%)	260(22%)	666(56%)	223(19%)
PAD	16(1,1%)	150(10%)	574(38%)	666(44%)	118(7,1%)

Abbreviations:CHD: Coronary Heart Disease CVD: Cerebrovascular Disease CVRF: Cardiovascular risk factor PAD: peripheral artery disease

FIG 2. Number of cardiovascular risk-factors on target according to location of index event.

to Group 2, 203/3621 (5.6%); 0.35 (95% CI 0.31-0.41) per 100 person-years; rate ratio, 1.32 (95% CI 0.96-1.81), $P=0.11$]. This difference was found to be consistent in each subgroup according to the location of the initial event.

After adjusting for age, sex, body mass index, hypertension, diabetes, dyslipidemia, polyvascular disease, atrial fibrillation, anemia, different medications, associated conditions, and all risk factors on target (Table 3), the hazard ratios (HR) for subsequent, vascular recurrence were as follows: dyslipidemia HR 1.20 (95% CI 1.03-1.40), polyvascular disease HR 1.98 (95% CI 1.69-2.32), insulin therapy HR 1.56 (95% CI 1.24-1.95), and presence of conditions associated HR 1.47 (95% CI 1.24-1.74), but there was no difference according to the control of all risk factors. While different factors independently influenced mortality, the most important was the presence of associated conditions (HR 3.49 [95% CI 2.35-5.19]) whereas patients with all risk factors on target were not associated.

Discussion

The results of this study showed that during a median of 21 months of follow-up in a real-world setting, few ASCVD patients (15%) achieved sustained, optimal control of all classical, modifiable vascular risk factors. Nevertheless, this overall control did not result in therapeutic benefits on vascular recurrence or all-cause mortality. However, many subjects with optimal control presented chronic, medical conditions that might have influenced these results. Notably, the presence of

TABLE 2. Incidence of subsequent ischemic events or death according to all vascular risk factors on target

Principal vascular risk factors	All on targets			Not all on targets			P-value
	Follow-up (y)	Events-no (%)	N per 100 patient-y (95%CI)	Follow-up (y)	Events- no (%)	N per 100 patient-y (95%CI)	
All patients, n=4285		664			3621		
MACE	8848	112(1.7%)	1.26(1.04-1.52)	50863	598(16%)	1.18(1.08-1.27)	1.08(0.88-1.32)
Overall death	10070	47(7.2%)	0.47(0.34-0.62)	57340	203(5.6%)	0.35(0.31-0.41)	1.32(0.96-1.81)
CHD, n=1588		323			1265		
MACE	4423	55(1.7%)	1.24(0.94-1.62)	17356	195(15%)	1.12(0.97-1.29)	1.11(0.82-1.49)
Overall death	4973	17(5.4%)	0.34(0.20-0.55)	19914	59(4.6%)	0.29(0.22-0.38)	1.15(0.67-1.98)
CVD, n=1184		223			961		
MACE	2811	28(1.3%)	0.99(0.66-1.44)	13816	101(10%)	0.73(0.59-0.88)	1.36(0.89-2.07)
Overall death	3240	20(8.7%)	0.40(0.24-0.62)	15523	44(4.6%)	0.28(0.20-0.38)	1.42(0.84-2.41)
EAP, n=1513		118			1395		
MACE	1614	29(25%)	1.79(1.20-2.58)	19691	302(22%)	1.53(1.37-1.72)	1.17(0.80-1.71)
Overall death	1857	10(9.3%)	0.54(0.26-0.99)	21903	100(7.1%)	0.46(0.37-0.55)	1.18(0.61-2.26)

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CVD, cerebrovascular disease; MACE, major adverse cardiovascular events; PAD, peripheral artery disease.

TABLE 3. Uni and multivariate analysis of predictors for subsequent ischemic events and mortality cox regression

	First cardiovascular recurrence		All-cause death	
	Univariate analysis	Multivariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis
<i>Clinical characteristics,</i>				
Age > 65 y	1.29(1.11-1.51) [†]	-	4.04(2.85-5.73) [†]	1.94(1.29-2.91) [†]
Gender (males)	1.04(0.88-1.23)		1.32(1.01-1.73) [*]	-
BMI > 30 Kg/m ²	0.87(0.74-1.03)		0.62(0.45-0.86) [†]	0.71(0.51-0.98) [*]
<i>Vascular risk factor</i>				
Hypertension	1.07(0.91-1.26)		1.22(0.93-1.62)	-
Diabetes	1.29(1.11-1.50) [†]	-	1.29(1.01-1.63) [*]	-
Dyslipemia	1.14(0.98-1.33)	1.20(1.03-1.40) [*]	1.37(1.07-1.76) [*]	-
Polyvascular disease	2.13(1.82-2.49) [†]	1.98(1.69-2.32) [†]	2.34(1.79-3.05) [†]	1.76(1.31-2.37) [†]
<i>Underlying diseases</i>				
Atrial Fibrillation	1.12(0.88-1.44)		2.39(1.73-3.29) [†]	1.62(1.13-2.30) [†]
Anaemic syndrome	1.67(1.10-2.53) [*]	-	3.61(2.20-5.90) [†]	1.94(1.05-3.59) [*]
<i>Drugs,</i>				
Diuretics	1.17(1.00-1.37)	-	1.56(1.21-2.01) [†]	-
Beta-blockers	1.03(0.88-1.20)		0.71(0.53-0.95) [*]	-
ACE or ARA antagonists	1.02(0.88-1.18)		1.03(0.81-1.32)	
Calcium antagonists	1.13(0.94-1.36)		0.97(0.71-1.32)	
Insulin	1.82(1.50-2.20) [†]	1.56(1.24-1.95) [†]	2.22(1.65-2.99) [†]	2.07(1.40-3.07) [†]
Oral antidiabetics	0.92(0.78-1.09)		0.79(0.59-1.05)	-
Conditions associated [*]	1.65(1.42-1.92) [†]	1.47(1.24-1.74) [†]	5.39(3.85-7.57) [†]	3.49(2.35-5.19) [†]
All CVRF on targets	1.12(0.91-1.37)		1.36(0.99-1.87)	-

Hazard Ratio (95% Confidence Interval). Comparisons:

^{*} P < 0.05[†] P < 0.01[‡] P < 0.001 Conditions associated, any of this: Heart Failure, Chronic obstructive pulmonary disease, Renal insufficiency, Cancer or Age > 75-years. Abbreviations: ACE, angiotensin conversive enzyme; ARA, aldosterone receptor antagonists; BMI, body mass index; CVRF, cardio vascular risk factors.

comorbidities was related to subsequent, vascular recurrences and strongly associated with all-cause mortality.

The current study showed that just a handful of patients achieved all major, cardiovascular risk factors on target. Of these, only 7% of the PAD patients reached the objectives, compared to 20% and 19% for the coronary and cerebrovascular patients, respectively. Whether the minor percentage of patients with PAD who met the objectives was due to the patients themselves, their attending physicians believing that PAD was less severe than coronary disease or cerebral disease, a more aggressive treatment not being used, or the patients having difficulty in reaching the objectives because of other reasons intrinsically related to the illness itself is unknown. Globally, these results were consistent with surveillance studies from clinical practice. EUROASPIRE ²² showed that less than 50% of subjects reached each individual goal (eg blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, or glucose). However, to our knowledge, no data exist regarding the rate of patients who achieve all classical risk factors on goals concurrently sustained in time.

Contrary to the scientific rationale that all sustained, modifiable classical risk factors on target may reduce vascular outcomes,²³ the results derived from our analysis did not result in the anticipated success of this strategy. A limited number of clinical trials have focused on multifactorial approaches to ASCVD risk management. After a coronary event, cardiac rehabilitation programmes with goals of controlling major risk factors seem to reduce mortality,^{6,7,24} yet there are other reports that question this benefit.^{25,26} Multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes has sustained beneficial effects on cardiovascular disease and mortality,^{4,9} but doubts remain about whether this occurs in clinical practice.^{9,27} The provision of an intensified, secondary prevention programme in patients with stroke was associated with better achievement of secondary, prevention targets but did not lead to a significantly lower rate of major, vascular events.²⁸ Furthermore, intensive therapy in elderly patients²⁹ or subjects with chronic kidney disease³⁰ did not show a lower incidence of cardiovascular events or death. Of note is the absence of reports on outcomes in PAD patients although some strategies showed that multiple, risk-factor control may be achieved.³¹

The leading risk factors for cardiovascular disease are high blood pressure³ and an elevated LDL cholesterol level,³² with diabetes as the next most important factor.⁹ In FRENA, moderate differences in magnitude of control between the groups for levels of cholesterol and HbA1c levels were detected, as well as pronounced variations for blood pressure or smokers' rate. We need to consider that the control group had a systolic

blood pressure mean of 109 mmHg, and in line with the blood pressure J-curve hypothesis, it has been suggested that the reduction to lower than 130 mm Hg in older patients could be dangerous.^{17,33} Moreover, the management of these factors might have a span effect after years of intervention.⁹ For instance, a significant length of time since quitting smoking may be needed to reach vascular benefit. Finally, this real-world study involved a large sample for the control group with chronic, underlying, and substantial clinical conditions as well as their potential, compounded, and secondary adverse effects resulting from polypharmacy. Overall, we speculate that the interaction of these circumstances could explain the lack of therapeutic benefit observed in the current study. These results raise concerns about the long-term use of this strategy in fragile ASCVD patients. Data about the management of CVD risk factors among people with marked fragility are either inconsistent or simply do not exist and merit further exploration.

This study has some potential limitations as an observational study confounded by both measured and unmeasured variables is a concern. FRENA Registry therapy was delivered according to contemporary practice guidelines, and we cannot speculate about possible results with respect to current, lipid-lowering or antidiabetic treatments available. Additionally, physical activity and diet quality were not exhaustively assessed, nor were the roles of emerging, vascular risk factors, such lipoprotein (1) and others. The FRENA Registry study was not designed to answer questions regarding the relative efficacy and safety of different therapy modalities. However, the study can help to identify factors associated with better or worse patient outcomes and provide feedback from real-world, clinical situations. It can further provide modest insight to physicians in adapting intensive, multifactorial therapy to the individual patient in clinical practice and may be valuable when designing new, randomized clinical studies.

Observational studies are emerging as fundamental sources of information about some therapies' effectiveness outside the controlled environment of randomized trials; they can generate evidence of effectiveness against outcomes that are underpowered in trials for specific subgroups. We have entered the era of precision medicine in which treatment may be tailored to the characteristics of each patient for improved outcomes. Cardiovascular medicine should not be left out, and generic recommendations of scientific societies should be adapted to each individual patient. In the words of Sir William Osler, "If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art."

In summary, our real-world results involving ASCVD patients with a large population of fragile subjects do not fully support the efficacy of all sustained, modifiable, and classical risk factors on goals for the prevention of MACEs or death. The impact of a multifactorial intervention on vascular risk factors among vulnerable patients should be assessed.

Acknowledgments

This work was supported by [GR21043](#) founded by Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital of Junta de Extremadura (Spain) and by [PI20/00373](#), Proyectos de Investigación en Salud. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e innovación. Gobierno de España.

REFERENCES

1. Cherepanov D, Bentley TGK, Hsiao W, et al. Real-world cardiovascular disease burden in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A comprehensive systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2018;34:459–73. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1401529>.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
3. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001;161:1501–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.12.1501>.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
5. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7(7 Pt 2):7S–12S. <https://doi.org/10.1093/ajh/7.7.7s>.
6. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–90. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.3.975>.
7. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283313592>.
8. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPiRE-TMS): An open-

- label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:49–60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30369-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30369-2).
9. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S39–47. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.s39.
 10. Golledge J, Drovandi A. Evidence-based recommendations for medical management of peripheral artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:573–83. <https://doi.org/10.5551/jat.62778>.
 11. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: Findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:457–63. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32832b1818>.
 12. Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:486–95. <https://doi.org/10.1177/1741826711426090>.
 13. Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2011;54:1081–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.03.285>.
 14. Camafort M, Alvarez-Rodriguez LR, Munoz-Torrero JFS, et al. Glucose control and outcome in patients with stable diabetes and previous coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. Findings from the FRENA Registry. *Diabet Med* 2011;28:73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03153.x>.
 15. Bernaudo D, Coll R, Sanchez Munoz-Torrero JF, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013;22:258–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.029>.
 16. Munoz-Torrero JFS, Zamorano J, Rico-Martin S, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent ischemic events or death in outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* 2020;292:84–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.002>.
 17. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Escudero-Sánchez G, Calderón-García JF, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stable outpatients with recent symptomatic artery disease: A population-based longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179348>.
 18. Sanchez Munoz-Torrero JF, Rico-Martin S, Alvarez LR, Aguilar E, Alcala JN, Monreal M. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* 2018;276:10–4. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.001>.
 19. Galán-González J, Rico-Martín S, Calderón-García JF, et al. Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies. *Eur J Clin Invest* 2021;51: e13533. <https://doi.org/10.1111/eci.13533>.
 20. Sánchez-Bacaicoa C, Galán J, Guijarro C, et al. Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting. *Eur J Clin Invest* 2021:e13732. <https://doi.org/10.1111/eci.13732>.

2. INTRODUCCIÓN

En la primera mitad del siglo XX se observó un aumento de la esperanza de vida tras el descubrimiento de los antibióticos¹ y la aplicación de medidas de salud pública², que junto a las modificaciones en el estilo de vida, convirtieron a las enfermedades cardiovasculares en la primera causa de mortalidad en el mundo occidental³. Con el desarrollo de la epidemiología cardiovascular (CV), Wilhelm Raab en 1932, pusieron de manifiesto la relación entre la dieta y la enfermedad coronaria (EC). En 1953 se describió una asociación entre las concentraciones de colesterol y la mortalidad por EC en diversas poblaciones⁵ y se iniciaron varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular (ECV)⁵⁻⁹. En 1948, se inició uno de los estudios con mayor repercusión en la historia de la medicina, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos promovió el Framingham Heart Study. La finalidad de este trabajo fue, estudiar la epidemiología e identificar los factores de riesgo de ECV¹. La ciudad de Framingham, situada 32 km al oeste de Boston, Massachusetts, fue seleccionada porque previamente se había realizado con éxito en esta localidad un estudio de base poblacional sobre la tuberculosis en 1918, además de su proximidad a los principales centros médicos de Boston; la presencia de varias empresas grandes y el apoyo prestado por la comunidad médica y una sociedad civil colaboradora y bien informada.

Cuatro años después, del inicio del Framingham Heart Study, los investigadores identificaron el colesterol elevado y la hipertensión como importantes factores en el desarrollo de la ECV. Posteriormente, otros estudios epidemiológicos contribuyeron a identificar otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que ahora se consideran ya clásicos², tales como la diabetes, el tabaquismo o la obesidad.

2.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es común en la población general y afecta mayoritariamente a los adultos mayores de 60 años. En 2012 y 2013, se estimó que las ECV eran causa de 17.3 millones de muertes anualmente en todo el mundo¹⁰⁻¹². La ECV incluye cuatro áreas principales:

- Enfermedad coronaria, manifestada por infarto de miocardio (IM), angina, insuficiencia cardíaca y muerte de origen coronario.
- Enfermedad cerebrovascular, que se manifiesta por accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y accidente isquémico transitorio (AIT).
- Enfermedad arterial periférica (EAP), manifestada por claudicación intermitente.
- Aterosclerosis aórtica y aneurisma aórtico torácico o abdominal.

De ellas, la EC representa aproximadamente de un tercio a la mitad del total de casos de ECV¹³.

A pesar de los aumentos en la longevidad y la disminución de las tasas de mortalidad específicas por edad de ECV, EC y accidente cerebrovascular desde 1975, la ECV y sus complicaciones relacionadas siguen siendo altamente prevalentes y costosas de tratar¹⁴⁻¹⁸.

Si bien la ECV sigue siendo la principal causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados, la mortalidad por IM parece haber disminuido hasta en un 50 por ciento en los años 90 y 2000.

Junto con las mejoras en la mortalidad asociadas con el evento inicial de ECV, la prevalencia de ECV también está aumentando rápidamente en los países en desarrollo¹⁹⁻²¹.

La ECV, tiene gran relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y según las guías clínicas un adecuado control de los mismos puede ayudar a disminuir la probabilidad de desarrollar una ECV en el futuro.

Los principales FRCV clásicos conocidos, son:

- Hipertensión arterial (HTA)
- Dislipemia
- Diabetes Mellitus (DM)
- Obesidad
- Tabaquismo
- Sedentarismo

2.2 RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular (RCV) es la probabilidad de un individuo para padecer un episodio de ECV en un plazo de tiempo determinado, y esto depende de los FRCV que presente ese individuo. Los sujetos con mayor riesgo de ECV se identifican normalmente a partir del cálculo poblacional del RCV.

Con este fin, se utilizan calculadoras de RCV, las cuales son fundamentales en la prevención primaria, pues son instrumentos de cribado muy económicos, de utilización rápida y fácil acceso. En muchos casos, son el elemento distintivo de las diferentes guías clínicas recomendadas a nivel internacional o nacional²²⁻²⁴.

Se han desarrollado diversos baremos para cuantificar el RCV. Estos parámetros se conocen clásicamente como «factores de riesgo». Su relación con la incidencia posterior de ECV se establece en diferentes «cohortes de población» (se trata de poblaciones sobre las que se extraen los datos sobre los factores de riesgo y su posterior incidencia de ECV, tras un análisis estadístico puede establecerse el peso de cada factor de riesgo y confeccionar tablas o ecuaciones que permiten estimar el riesgo de futuras ECV).

Estas tablas de RCV son una herramienta útil para:

- Estratificar e identificar el RCV de los pacientes.
- Elegir o adecuar la estrategia preventiva según el RCV del paciente.
- Priorizar las actuaciones en función del beneficio esperable en cada paciente (riesgo absoluto).
- Intensificar los tratamientos farmacológicos en las personas de mayor RCV según los objetivos de control.
- Reducir el RCV abordando de forma integral todos los FRCV.

Las tablas de RCV son métodos simplificados de cálculo del RCV basadas en ecuaciones matemáticas cuya elaboración requiere una cohorte de personas sin ECV, un registro basal de los FRCV, un seguimiento durante un año y, un registro de los sucesos que vayan presentándose (estos «sucesos» pueden

corresponder al desarrollo de una ECV o bien a muerte de origen CV). A partir del seguimiento de las cohortes, se construyen las ecuaciones de riesgo mediante modelos estadísticos (generalmente el de Cox o el de Weibull), que predicen la probabilidad de aparición de un suceso y cuya expresión gráfica son las tablas de RCV. En algunos casos, las ecuaciones de riesgo se recalibran para adaptarlas a cada país.

Las ecuaciones más importantes en la actualidad, por haberse incorporado a las guías clínicas, son las derivadas del estudio de Framingham, sobre todo la publicada en 1991²⁵, la ecuación del proyecto SCORE (*Systematic COronary Risk Estimation*)²⁶, que recientemente ha añadido una tabla para mayores de 65 años²⁷, y la del *Pooled Cohort* estadounidense²⁸.

Todas las tablas de cálculo de RCV que se emplean en la actualidad estiman el riesgo a corto plazo, generalmente a 10 años, y se pueden utilizar en individuos de mediana edad, a partir de los 35-40 años.

En nuestro medio se utilizan las tablas SCORE (Tabla 1) y SCORE-OP (> 65 años), que se basaban en datos antiguos, hasta 1986. En el año 2021, la Sociedad Europea de Cardiología, ha actualizado las tablas, con la SCORE 2 y la SCORE 2-OP (Tablas 2 y 3), que clasifica a los pacientes en función del riesgo cardiovascular (Tabla 4), con datos actualizados. También se utilizan las tablas REGICOR.

Se recomienda calcular el RCV mediante algún sistema validado, como el SCORE o el REGICOR (Tabla 5 y 6), a todos los adultos ≥ 40 años que no tengan una ECV o que por sus características no sean considerados de RCV alto o muy alto. Estas tablas de valoración del RCV constituyen una información complementaria y útil para ayudar a estratificar el riesgo y para adoptar decisiones de tratamiento de la dislipidemia y de la HTA.

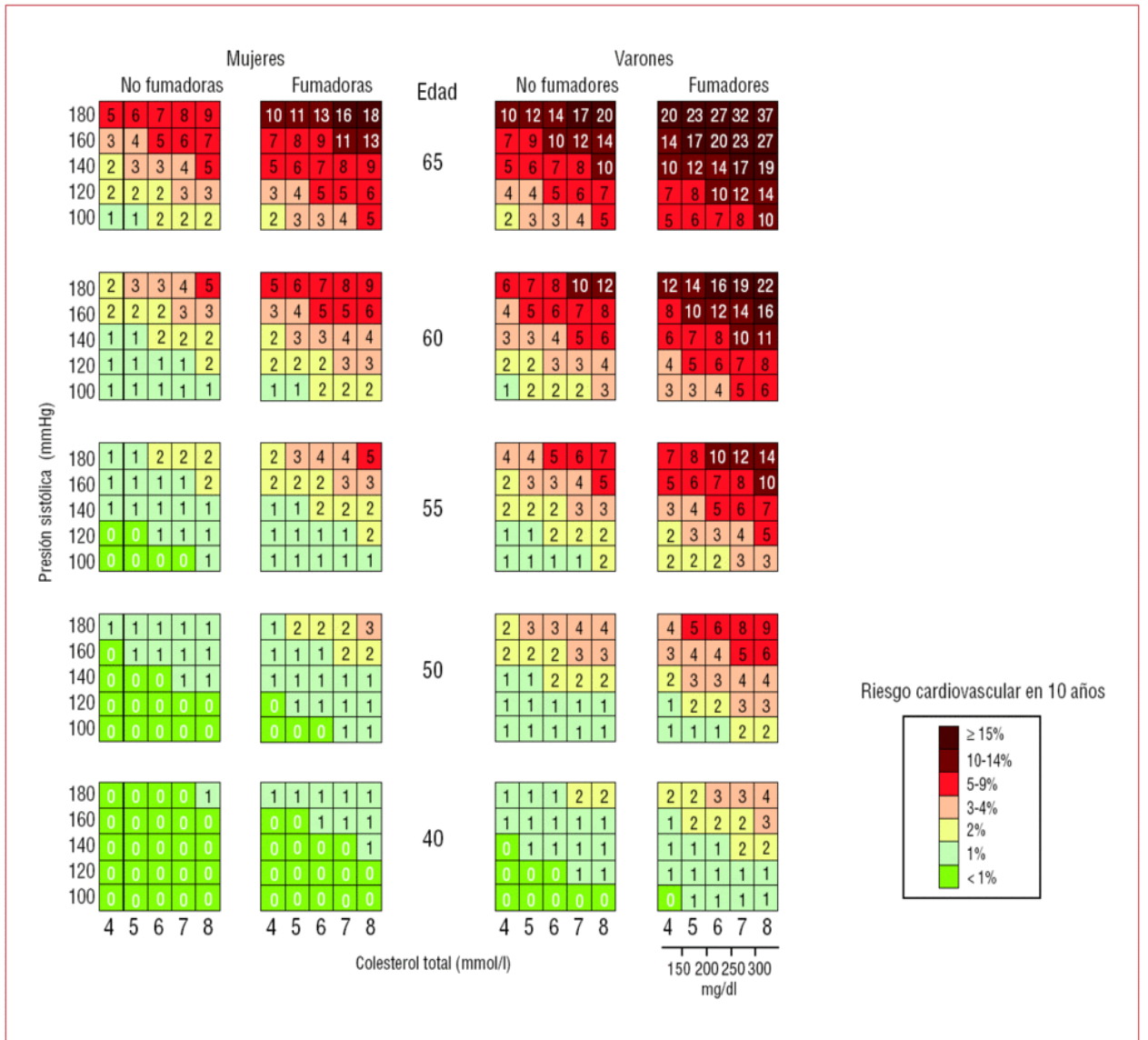


Tabla 1. SCORE riesgo cardiovascular

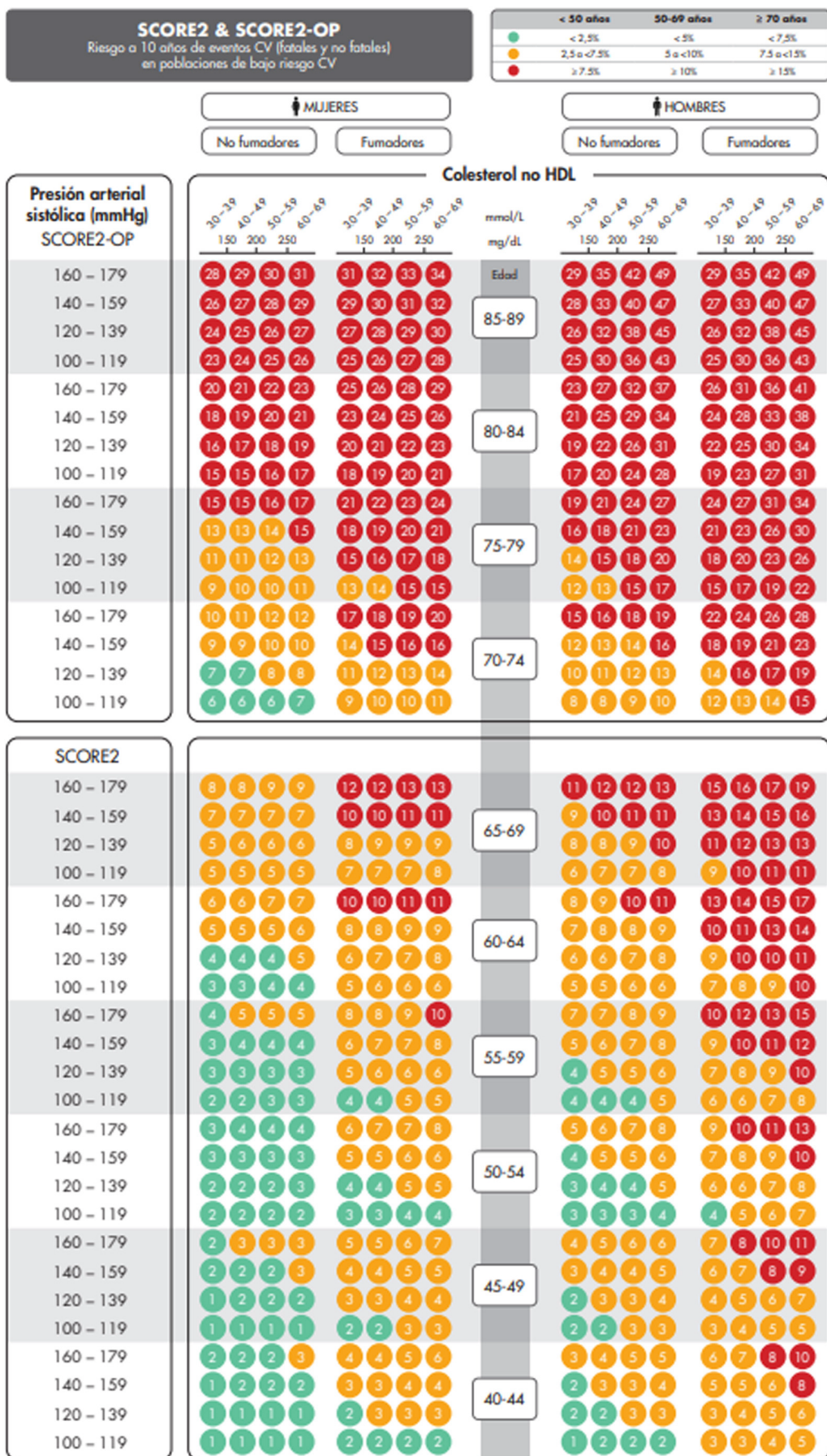


Tabla 2. SCORE 2 y SCORE 2-OP población bajo riesgo cardiovascular

D

SCORE2 and SCORE2-OP
10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at **very high** CVD risk

Legend:

- < 50 years: < 2.5% (green), 2.5 to < 7.5% (yellow), ≥ 7.5% (red)
- 50-69 years: < 5% (light blue), 5 to < 10% (medium blue), ≥ 10% (dark blue)
- ≥ 70 years: < 7.5% (light purple), 7.5 to < 15% (medium purple), ≥ 15% (dark purple)

Systolic blood pressure [mmHg]	Women								Men							
	Non-smoking				Smoking				Non-smoking				Smoking			
	3.0-3.9		4.0-4.9		5.0-5.9		6.0-6.9		3.0-3.9		4.0-4.9		5.0-5.9		6.0-6.9	
SCORE2-OP	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	
160-179	62	63	64	65	65	66	67	68	49	54	59	64	49	54	59	64
140-159	60	61	62	63	63	64	65	66	48	53	58	63	48	53	58	63
120-139	58	59	60	61	61	62	63	65	47	52	56	61	47	52	56	61
100-119	56	57	58	60	59	60	61	63	46	50	55	60	46	50	55	60
160-179	53	54	55	57	59	60	62	63	44	48	52	56	47	51	55	59
140-159	50	51	52	54	56	57	59	60	42	46	49	53	45	49	52	56
120-139	47	48	49	51	53	54	56	57	40	43	47	51	43	46	50	54
100-119	44	45	47	48	50	51	53	54	38	41	45	48	40	44	48	51
160-179	44	46	47	48	53	55	56	58	40	42	45	48	45	48	51	54
140-159	41	42	43	45	49	51	52	53	37	39	42	44	42	44	47	50
120-139	37	39	40	41	46	47	48	49	34	36	39	41	39	41	44	47
100-119	34	35	36	37	42	43	44	46	31	33	36	38	36	38	41	43
160-179	37	38	39	41	48	49	51	52	35	37	39	40	43	45	47	49
140-159	33	34	35	36	43	44	46	47	32	33	35	36	39	41	42	44
120-139	29	30	31	32	39	40	41	43	28	30	31	33	35	36	38	40
100-119	26	27	28	29	34	36	37	38	25	26	28	29	31	33	34	36
SCORE2																
160-179	27	28	30	31	41	42	44	46	26	28	30	32	36	39	42	44
140-159	22	23	24	26	34	36	37	39	22	24	26	27	31	33	36	38
120-139	18	19	20	21	28	30	31	33	18	20	21	23	26	28	30	33
100-119	15	16	16	17	23	24	26	27	15	17	18	19	22	24	26	28
160-179	20	21	22	24	33	35	37	39	20	23	25	27	31	33	36	40
140-159	16	17	18	19	27	29	30	32	17	19	20	22	25	28	31	33
120-139	12	13	14	15	22	23	25	26	14	15	17	18	21	23	25	28
100-119	10	11	11	12	17	18	20	21	11	12	14	15	17	19	21	23
160-179	14	15	17	18	26	28	31	33	16	18	20	23	25	28	32	35
140-159	11	12	13	14	21	23	24	26	13	14	16	18	21	23	26	29
120-139	8	9	10	11	16	18	19	21	10	11	13	15	17	19	21	24
100-119	7	7	8	9	13	14	15	16	8	9	10	12	13	15	17	19
160-179	10	11	12	14	21	23	25	28	12	14	16	19	21	24	28	31
140-159	8	9	9	11	16	18	19	22	10	11	13	15	17	19	22	25
120-139	6	6	7	8	12	13	15	17	7	9	10	12	13	15	17	20
100-119	4	5	5	6	9	10	11	13	6	7	8	9	10	12	14	16
160-179	7	8	9	10	16	18	21	23	9	11	13	16	17	20	24	28
140-159	5	6	7	8	12	14	15	17	7	8	10	12	13	16	18	22
120-139	4	4	5	6	9	10	12	13	5	6	8	9	10	12	14	17
100-119	3	3	4	4	7	8	9	10	4	5	6	7	8	9	11	13
160-179	5	6	7	8	13	15	17	19	7	9	11	13	14	17	20	24
140-159	4	4	5	6	9	11	12	14	5	6	8	10	11	13	16	19
120-139	3	3	3	4	7	8	9	10	4	5	6	7	8	10	12	14
100-119	2	2	2	3	5	6	6	7	3	4	4	5	6	7	9	11

Tabla 3. SCORE 2 y SCORE 2-OP población alto riesgo cardiovascular

Nuevas Categorías de riesgo cardiovascular

Muy alto riesgo	Personas con alguno de los siguientes: * ECVA documentada por clínica o imágenes. ECVA documentada incluido SCA (IM o angina inestable), angina estable, revascularización coronaria (ICP, RVM), ACV o AIT, y enfermedad arterial periférica. ECVA documentada en imágenes incluye aquellos hallazgos que se conocen son predictores de eventos clínicos, tales como placas significativas en angiografía coronaria o TAC coronario (enfermedad coronaria multivaso con dos arterias epicárdicas principales que tengan >50% de estenosis), o en ultrasonido carotídeo. * DM con daño de órgano blanco ^a , o al menos tres factores de riesgo mayor, o inicio temprano de DM tipo 1 de larga duración (≥20 años). * ERC severa (TFGe <30 ml/min/1.73 m2) * Un puntaje SCORE calculado ≥10% de riesgo a 10 años de ECV fatal. * HF con ECVA o con otro factor de riesgo mayor.
Alto riesgo	Personas con: * Factores de riesgo aislados marcadamente elevados, en particular CT >310 mg/dl (>8 mmol/L), C-LDL >190 mg/dl (>4.9 mmol/L) o PA ≥180/110 mmHg. * Pacientes con HF sin otros factores de riesgo mayor. * Pacientes con DM sin daño de órgano blanco, con duración de DM ≥10 años u otro factor de riesgo adicional. * ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1.73 m2). * Un puntaje SCORE calculado ≥5% y <10% de riesgo a 10 años de ECV fatal.
Moderado riesgo	* Pacientes jóvenes (DM tipo 1 <35 años, DM tipo 2 <50 años) con duración de DM <10 años sin otros factores de riesgo. Puntaje SCORE calculado ≥1% y <5% de riesgo a 10 años de ECV fatal.
Bajo riesgo	* Puntaje SCORE calculado <1% de riesgo a 10 años de ECV fatal.

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, SCA: síndrome coronario agudo, IM: infarto de miocardio, ICP: intervención coronaria percutánea, RVM: revascularización miocárdica, ACV: ataque cerebrovascular, AIT: ataque isquémico transitorio, TAC: tomografía axial computarizada, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, HF: hipercolesterolemia familiar, CT: colesterol total, C-LDL: colesterol de baja densidad, PA: presión arterial. ^aDaño de órgano blanco definido como microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

Tabla 4. Nuevas categorías riesgo cardiovascular

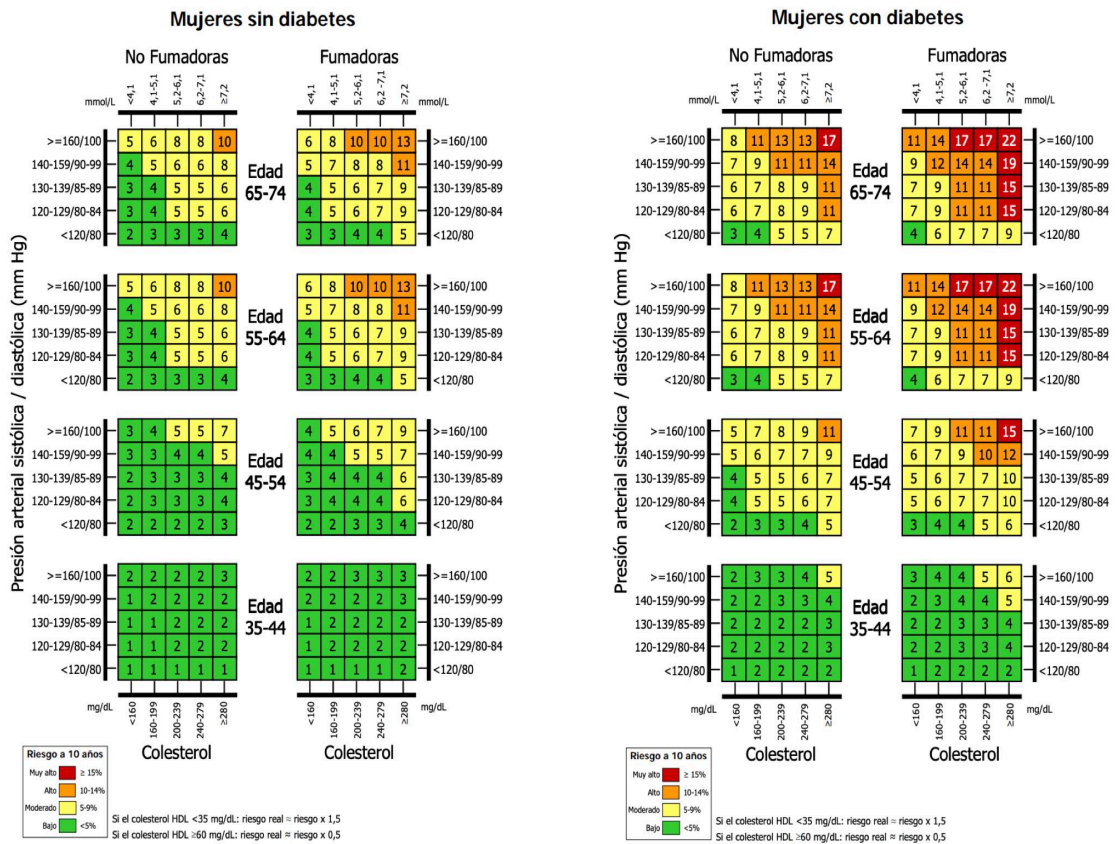


Tabla 5. REGICOR riesgo cardiovascular en mujeres

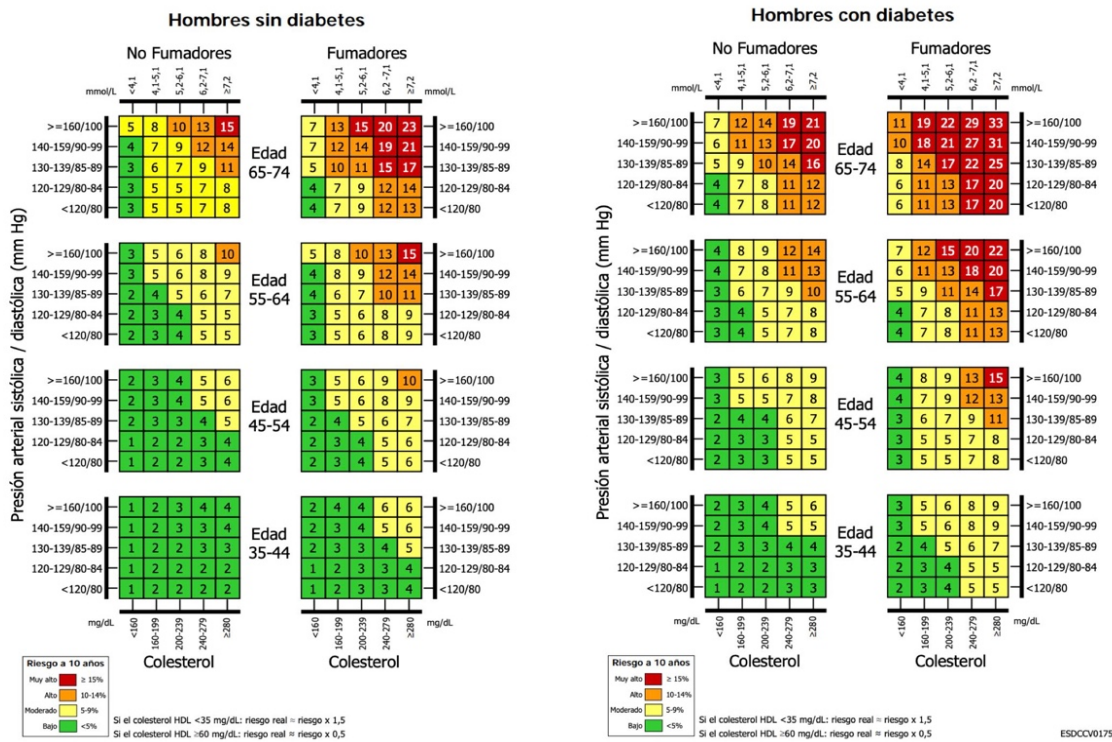


Tabla 6. REGICOR riesgo cardiovascular en hombres

2.3 PREVENCIÓN

La prevención de la enfermedad es una estrategia, que se hace efectiva en la atención integral de las personas. Se dice que la prevención implica promover la salud, así como diagnosticar y tratar oportunamente a un enfermo, también rehabilitarlo y evitar complicaciones o secuelas de su padecimiento, mediante sus diferentes niveles de intervención.

La prevención, se define como el conjunto de medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida.

La aplicación de la prevención de la enfermedad, permite según su nivel de intervención mejorar el estado de salud de la población a corto, mediano o largo plazo.

En este contexto, la prevención de la enfermedad es la acción que normalmente emana desde los servicios de salud y que considera a los individuos y a las poblaciones como expuestas a factores de riesgo identificables, que suelen ser con frecuencia asociados a diferentes conductas de riesgo de los individuos. La modificación de estas conductas de riesgo constituye una de las metas primordiales de la prevención de la enfermedad.

En los Estados Unidos y en los países desarrollados, la ECV, que incluye la EC, el accidente cerebrovascular y la EAP, es y seguirá siendo la principal causa de muerte en hombres y mujeres²⁹.

A nivel mundial, hasta el 90% de los accidentes cerebrovasculares pueden atribuirse a factores de riesgo modificables, y hasta el 75% de esta carga puede reducirse abordando específicamente los factores de riesgo clásicos y de estilo de vida.

La mayoría de los factores de riesgo de ECV se pueden modificar mediante medidas preventivas, entre los que se encuentran los cambios en el estilo de vida y los tratamientos farmacológicos, cuyos beneficios han sido comprobados³⁰.

Se estima que casi la mitad de la disminución de mortalidad por ECV se debe al diagnóstico temprano y al tratamiento de los factores de riesgo modificables, especialmente de los lípidos y la PA con fármacos³¹. La mitad restante de la disminución de la mortalidad por ECV se atribuye a cambios en el estilo de vida favorables, como por ejemplo evitar y dejar de fumar.

Los pacientes con ECV establecida tienen un alto riesgo de eventos posteriores de ECV, como el IM, el accidente cerebrovascular y la muerte. Muchas personas sin ECV establecida también tienen un elevado riesgo de sufrir eventos posteriores, como por ejemplo aquellas con síndrome metabólico, con múltiples factores de riesgo o pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica.

2.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

2.4.1 SITUACIÓN ACTUAL

La HTA se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 milímetros de mercurio (mmHg) o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg medidas en consulta. Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos, mientras que se utilizan otros criterios basados en percentiles para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos en estudios de intervención para estos grupos de edad (Tabla 7).

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-90
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

HTA: hipertensión arterial.

La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada se clasifica en función del valor de la presión arterial sistólica (PAS) con los mismos intervalos referidos previamente. La PAS es un predictor de complicaciones CV más potente que la presión arterial diastólica (PAD) a partir de los 50 años.

Tabla 7. Niveles de HTA

Se han realizado progresos sustanciales en el conocimiento de la epidemiología, la fisiopatología y el riesgo asociado con la hipertensión y existe una gran cantidad de estudios que demuestran que la reducción de la PA reduce la morbimortalidad prematura³²⁻³⁴.

Mediante distintas estrategias terapéuticas, con cambios en el estilo de vida, y tratamientos farmacológicos, se puede reducir y conseguir un adecuado control de la PA. Sin embargo, el control de la PA a nivel global continua siendo insuficiente. La HTA, sigue siendo la mayor causa de ECV y de mortalidad en el mundo³⁵⁻³⁸.

Existen 2 estrategias ampliamente establecidas para reducir la PA: las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. Actualmente están surgiendo nuevas terapias basadas en dispositivos, pero todavía no se ha demostrado su eficacia como opción de tratamiento. Las intervenciones en el estilo de vida pueden reducir la PA y, en algunos casos, el RCV, pero la mayoría de los pacientes hipertensos requieren además tratamiento farmacológico. Este se basa en evidencia avalada por los resultados del mayor número de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de medicina clínica que se hayan realizado hasta la fecha.

La HTA constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ECV, al haberse probado una correlación lineal entre los valores de PAS y PAD con la morbimortalidad CV. Sin embargo, la elevación de la PAS, aislada o coexistiendo con cifras altas de PAD, tiene un mayor valor predictivo que la elevación de PAD aislada. El estudio de Framingham demostró que el riesgo relativo (RR) de muerte por cualquier causa de los pacientes con HTA aislada (definida como PAS > 160 y PAD < 95 mm Hg) era dos veces superior a la de los controles normotensos. Se demostró que la PAS constituía el factor predictivo más potente³⁹.

En cohortes históricas, encontramos una mayor tasa de eventos isquémicos posteriores y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad arterial sintomática y niveles elevados de PAS⁴⁰. Existe una amplia evidencia sobre los beneficios para la salud de reducir los niveles de PAS en pacientes hipertensos con ECV establecida⁴¹⁻⁴⁸.

Así, se recomienda que el primer objetivo del tratamiento farmacológico sea la reducción de la PA a $< 140/90$ mm Hg para todos los pacientes. Si el tratamiento se tolera bien, se establecen valores de PA $\leq 130/80$ mm Hg para la mayoría de los pacientes, aunque la evidencia es menor para algunos subgrupos de pacientes. En pacientes mayores (> 65 años), deben establecerse objetivos de PAS entre 130 y 140 mm Hg y PAD < 80 mm Hg. No deben establecerse objetivos de PAS < 120 mm Hg en pacientes que realizan tratamiento.

Hay que señalar que los objetivos de PA se establecen en intervalos porque el límite inferior de seguridad cobra mayor importancia cuando se pretende alcanzar los valores más bajos. Además, en general, cuando la PAS se redujo por debajo de 120 mm Hg en pacientes incluidos en ECA (pacientes mayores, pacientes con alto riesgo, frecuentemente con comorbilidades y ECV), el riesgo de daño aumentaba y sobrepasaba a los beneficios⁴⁹.

2.4.2 HTA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA

El control de la PA en prevención secundaria juega un papel fundamental. Los niveles objetivo de control para la PA varían en función de la ECV establecida en cada paciente.

Una revisión sistemática Cochrane de 2018 de ECA en pacientes con ECV⁵⁰ no encontró cambios en el total de eventos CV o mortalidad para un objetivo de PAS inferior a 135 mm Hg.

En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) establecida (antecedentes de enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o periférica), en principio se recomienda una PA objetivo de 125 a 130 / <80 mm Hg.

Los mejores datos provienen de SPRINT, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en los Estados Unidos⁵¹, en el cuál se estudió los niveles de PAS en pacientes con ECVA, en tratamiento antihipertensivo. Se observó que los pacientes con un tratamiento antihipertensivo intenso con objetivos de PAS <130 mm Hg, se redujo la mortalidad y la aparición de nuevos eventos CV.

Dentro de la EC, existe una fuerte relación entre esta y la HTA. Se ha demostrado que un 50% del riesgo de IM atribuible a la población corresponde al perfil lipídico y un 25%, a la HTA³⁴. Los beneficios de la reducción de complicaciones cardíacas es evidente en grupos de pacientes con alto riesgo, como los diabéticos^{52,53}.

Hay ciertas discordancias sobre el objetivo de PA óptimo para pacientes con EC manifiesta, y si existe una relación con curva en J entre la PA alcanzada y los resultados CV en la EC⁵⁴⁻⁵⁷.

No está claro si el fenómeno de la curva en J se da en pacientes con EC revascularizados. Otros estudios no confirman la existencia de este fenómeno, ni siquiera en pacientes hipertensos con riesgo CV alto⁵⁸. Por lo tanto, un objetivo de PA <130/80 mm Hg en pacientes con EC parece ser seguro y se puede recomendar, pero no se recomienda alcanzar una PA < 120/80 mm Hg.

En pacientes hipertensos con EC, el uso de bloqueadores beta (BB) y bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) tras un IM reciente puede mejorar la probabilidad de recurrencia de un ECV⁵⁹.

Dentro del ACVA, la HTA es un importante factor de riesgo de ictus hemorrágico o isquémico, y un factor de riesgo de ictus recurrente⁶⁰.

No están muy claros los efectos beneficiosos de la reducción de la PA en el ictus isquémico agudo^{61,62}. En un metanálisis se observó que la reducción temprana de la PA tras el ictus isquémico agudo tuvo un efecto neutro en la prevención de la muerte o la dependencia^{63,64}.

Para los pacientes con PAS o PAD muy alta (≥ 220 o ≥ 120 mm Hg respectivamente), se debe aplicar el juicio clínico para determinar si es necesario el tratamiento farmacológico. Un objetivo razonable sería una reducción de la PA del 15%, con vigilancia estrecha durante las primeras 24 h tras la presentación del ictus^{63,65-67}. Los pacientes con ictus isquémico agudo y cifras de PA más bajas en las primeras 72 h no parecen beneficiarse de la instauración o reinstauración de la medicación antihipertensiva^{63,68}. Para los pacientes estables que permanecen hipertensos ($\geq 140/90$ mm Hg) más de 3 días después del ictus isquémico agudo, debe considerarse la instauración o reinstauración de la medicación antihipertensiva⁶⁹.

Los estudios sobre el tratamiento antihipertensivo de los pacientes con antecedentes de ictus o AIT, clínicamente estables y con PA $> 140/90$ mmHg han mostrado que la reducción de la PA disminuye el riesgo de recurrencia del ictus^{70,71}.

Los objetivos de PA para prevenir el ictus recurrente no están claramente establecidos, pero se deben considerar en el contexto de los hallazgos de numerosos metanálisis, que indican que el ictus es una de las complicaciones CV cuyo riesgo se puede reducir con cifras de PA bajas.

La prevención del ictus es uno de los beneficios confirmados del tratamiento antihipertensivo que se ha demostrado en todos los grandes estudios con distintos regímenes de tratamiento farmacológico. Sin embargo, ECA individuales que compararon regímenes modernos de tratamiento^{72,73} y metanálisis indican que los BB son menos efectivos para la prevención del ictus que otras clases de fármacos antihipertensivos^{74,75}.

La EAP, específicamente la enfermedad aterosclerótica que conduce a la obstrucción de las arterias periféricas, puede ser silenciosa o presentarse con una variedad de síntomas y signos indicativos de isquemia de las extremidades.

La presencia de una úlcera en una extremidad es uno de los signos clínicos más obvios que pueden deberse a la isquemia, pero otras manifestaciones, como la claudicación y el dolor en reposo, deben buscarse activamente. La EAP, cuando se reconoce temprano y se maneja adecuadamente, es curable, ya que las complicaciones pueden llevar a la pérdida de una extremidad .

La EAP de las extremidades inferiores es a menudo una manifestación de aterosclerosis extensa, especialmente de enfermedad renal aterosclerótica⁷⁶, que se asocia con un riesgo CV muy alto.

En estos pacientes, es importante el control de la PA como parte de la estrategia de reducción del riesgo CV. Los BB siguen siendo una opción de tratamiento para los pacientes hipertensos con EAP de extremidades inferiores cuando haya una indicación específica para su uso. En presencia de isquemia crítica de las extremidades inferiores, el tratamiento de reducción de la PA debe instaurarse lentamente, ya que podría empeorar la isquemia. En pacientes con esta enfermedad, el tratamiento antihipertensivo debe complementarse con cambios en el estilo de vida, especialmente dejar de fumar, y la administración de estatinas y antiagregantes⁷⁷.

En la EAP, se dispone de un menor número de estudios, respecto a la EC y el ACVA.

Los niveles óptimos de PAS en pacientes con EAP son controvertidos y no existen datos por la mortalidad. Los pacientes con EAP incluidos en los ensayos ACCORD⁷⁸ y SPRINT⁷⁹ tenían resultados contradictorios. Sin embargo, un subestudio de INVEST⁷⁹ y un nuevo estudio reciente⁸⁰ encontró que estos pacientes mostraban una relación en forma de J, y los pacientes con niveles ≤ 120 o >140 mm Hg tenían un mayor riesgo de eventos posteriores o muerte CV, pero sin mortalidad por todas las causas.

Mecanismos potenciales para la correlación inversa entre los niveles de PAS y la mortalidad pueden atribuirse al hecho de que en pacientes con alta aterosclerosis, los niveles bajos de PAS pueden disminuir la perfusión e inducir mediadores perjudiciales locales que producen daño a órganos sistémicos distantes⁸¹.

2.4.3 CURVA EN “J”

Los niveles elevados de PA tiene un mayor riesgo para eventos CV futuros, pero determinados estudios, han visto que un control excesivo de la PA puede ser perjudicial y favorecer los eventos CV. A esto se le ha denominado fenómeno de curva en “J”⁵⁴⁻⁵⁷.

El fenómeno de curva J se define como el riesgo no lineal de aumento de eventos CV asociados a una reducción de la PAD. Se asocia más a EC.

Si bien no hay duda de que existe un punto J a partir del cual se compromete la perfusión adecuada de órganos vitales, el actual debate trata de si este fenómeno existe en un rango de PA en relación al tratamiento antihipertensivo.

Se han planteado 3 explicaciones de la curva J:

- Es un fenómeno observado en pacientes ancianos con HTA sistólica aislada asociado a incremento de la presión de pulso, que a su vez se relaciona con un incremento del RCV.
- Es un epifenómeno asociado a diversas enfermedades, principalmente a disfunción cardiaca. Esta explicación se relaciona a una ‘causalidad reversa’.
- Es observado en aquellos pacientes con una reserva coronaria disminuida que, al disminuir la presión diastólica como consecuencia del tratamiento antihipertensivo, desencadena un evento coronario.

Una curva J de la PAD solitaria, con una elevada PAS y presión de pulso, puede generar un gran incremento en la rigidez arterial, el riesgo estaría definido por el incremento de la presión de pulso que trae por resultado un decrecimiento de la PAD y un incremento en la PAS.

Por el contrario, la combinación de curvas J de la PAS y la PAD, con una presión de pulso de normal a baja y una PA media baja, sugieren una causalidad inversa, el riesgo estaría definido por una disminución de la PAD y una disminución de la PAS más que por un incremento en la presión de pulso.

Por último, en presencia de una estenosis de alto grado de las arterias coronarias, un aumento de riesgo de IM con una disminución de la PA inducida por tratamiento antihipertensivo puede perfectamente ocurrir, pero no es lo más común del fenómeno de la curva J⁸².

2.5 OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS Y PREVENCIÓN SECUNDARIA

2.5.1 DISLIPEMIA

La dislipemia es una alteración de la concentración plasmática de colesterol y/o triglicéridos (TG). Aunque las concentraciones plasmáticas dependen de la edad, del sexo y de la raza, de manera general se considera como patológicas unas cifras plasmáticas de colesterol total y de TG ≥ 200 mg/dL (los niveles óptimos se consideran < 150 mg/dL), y de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) < 40 mg/dL en el varón y < 50 mg/dL en la mujer, precisando de una evaluación de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en función del RCV individual.

La asociación entre el colesterol total y la aterosclerosis fue confirmada por los estudios epidemiológicos, que mostraron una fuerte relación entre las cifras de colesterol total en suero y el RCV^{9, 83-85} y que los cambios de las concentraciones de colesterol debidos a la migración^{86,87} o a la aplicación de intervenciones⁸⁸ se asociaban a cambios de la tasa de incidencia de ECV.

Para la planificación terapéutica hay que considerar tanto la existencia de ECV o sus equivalentes (prevención secundaria) como la existencia y número de factores de RCV sin ECV asociada (prevención primaria).

Como objetivos secundarios deben conseguirse cifras de colesterol total < 200 mg/dL, TG < 150 mg/dL, c-HDL ≥ 40 mg/dL en el varón y ≥ 50 mg/dL en la mujer y colesterol no-HDL (colesterol total – c- HDL) que no superen en 30 mg/dL al objetivo de c-LDL.

2.5.2 TABAQUISMO

Se considera fumador a cualquier persona que haya consumido diariamente cualquier número de cigarrillos en el mes anterior. Para considerarse exfumador debe llevar sin fumar al menos 6 meses. Es el FRCV prevenible más importante. El impacto del tabaquismo en el desarrollo de ECV son bien conocidos⁸⁹⁻⁹³.

Dejar de fumar mejora la probabilidad de nuevo episodio de ECV en pacientes que han tenido un síndrome coronario agudo⁹⁴⁻⁹⁹. Se ha demostrado que la calidad de vida relacionada con la salud mejora significativamente entre los pacientes que dejan de fumar después de un IM agudo¹⁰⁰. El tabaquismo después de la revascularización coronaria, ya sea cirugía de revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea, afecta directamente la mortalidad. Los fumadores después de la cirugía de revascularización coronaria o de intervención coronaria percutánea, tienen un mayor RR de mortalidad por todas las causas, muerte cardíaca y la necesidad de repetir la revascularización en comparación con aquellos que dejaron de fumar durante al menos un año^{101,102}. El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico también disminuye con el tiempo después de dejar de fumar.

2.5.3 DIABETES MELLITUS

La DM se define como el conjunto de trastornos metabólicos que tienen como nexo común la hiperglucemia crónica que resulta de defectos en la síntesis-secreción de insulina, en su acción sobre los tejidos o en ambos.

Como consecuencia del mal control glucémico crónico se pueden desarrollar: complicaciones macrovasculares (enfermedad cerebrovascular, ECV y enfermedad vascular periférica) y microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía).

La ECV es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos. En la EAP el 40-70% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores son por DM. Tras una amputación, la incidencia de una nueva úlcera o de una nueva amputación es del 50% en los próximos cinco años. En la EC aproximadamente el 80% de los pacientes con DM2 sufren complicaciones CV en las que la lesión predominante es el fenómeno aterotrombótico. La DM es un importante factor de riesgo para el infarto cerebral isquémico. En pacientes con ACVA la prevalencia de la DM conocida es del 20% y de la no conocida, del 6-42%. El control glucémico estricto no ha demostrado reducir la incidencia de ACVA.

El control glucémico estricto ha demostrado prevenir la enfermedad microvascular, si bien su papel para la prevención de la ECV no está tan bien definido. El objetivo del control glucémico viene determinado actualmente por la hemoglobina glicosilada (HbA1c), aunque en los últimos años han surgido nuevos parámetros a considerar (tiempo en rango). El valor objetivo de los mismos varía en función de las características del paciente.

2.5.4 OBESIDAD

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Tiene un impacto negativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, deteriora su calidad de vida y genera elevados costes socio-sanitarios.

El paciente obeso se incluye en la categoría de riesgo moderado de cardiopatía isquémica, que se convierte en elevado cuando se asocia con HTA, dislipemia, diabetes o tabaquismo. El riesgo de cardiopatía isquémica es tres veces mayor en obesos¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Tanto la obesidad, medida por índice de masa corporal (IMC), como el aumento de la circunferencia de la cintura se asocian con los accidentes cerebrovasculares, aunque con menor intensidad que la HTA o la diabetes¹⁰⁶.

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico es el doble en pacientes con IMC superior a 30 kg/m² ¹⁰⁷.

2.6 CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Dentro de la relación entre ECV y el control óptimo de todos los FRCV, no se dispone de muchos datos. La lógica científica nos dice que un adecuado control simultáneo de todos los FRCV clásicos se asocia con una disminución de ECV¹⁰⁸, pero en los estudios realizados es difícil que todos los pacientes alcancen un adecuado control de todos los FRCV.

Los principales factores de riesgo de ECV son la PA alta¹⁰⁹ y un nivel elevado de c-LDL¹¹⁰, con la diabetes como el siguiente factor más importante¹¹¹.

El estudio EUROASPIRE⁷⁹ mostró que menos del 50% de los sujetos alcanzaron cada objetivo individual (por ejemplo, PA, c-LDL o glucosa).

Un número limitado de ECA se ha centrado en enfoques multifactoriales para el manejo del riesgo de ECVA. Después de un evento coronario, los programas de rehabilitación cardíaca con el objetivo de controlar los principales factores de riesgo parecen reducir la mortalidad¹¹²⁻¹¹⁴, pero hay otros informes que cuestionan este beneficio^{115,116}.

La intervención multifactorial en pacientes con diabetes tipo 2 tiene efectos beneficiosos sostenidos sobre la ECV y la mortalidad^{111,117}, pero quedan dudas sobre si esto ocurre en la práctica clínica^{50,111}.

La provisión de un programa intensificado de prevención secundaria en pacientes con accidente cerebrovascular se asoció con un mejor control de los objetivos de prevención secundaria, pero no condujo a una tasa significativamente menor de eventos vasculares mayores¹⁰⁸. Además, la terapia intensiva en pacientes de edad avanzada¹¹⁴ o sujetos con enfermedad renal crónica¹¹⁵ no mostró una menor incidencia de eventos CV o muerte.

Cabe destacar la ausencia de informes sobre los resultados en pacientes con EAP, aunque algunas estrategias mostraron que se puede lograr el control de múltiples factores de riesgo¹¹⁶.

Estos resultados plantean preocupaciones sobre el uso a largo plazo de esta estrategia en pacientes frágiles con ECVA. Los datos sobre el manejo de los factores de riesgo de ECV entre personas con marcada fragilidad son inconsistentes o simplemente no existen y merecen una mayor exploración.

2.7 REGISTRO FRENA

Las modernas tecnologías han facilitado la creación de registros de pacientes, a partir de una base de datos consensuada y unificada, compartida por múltiples especialistas en una enfermedad, con el objetivo de recoger toda la información de utilidad sobre los pacientes, sin las limitaciones de los ECA. Los registros reflejan los datos exactos de los pacientes del área geográfica donde se realizan, incluyen los tratamientos y las dosis que cada facultativo libremente considera más adecuados para cada paciente individual, y dan testimonio de la evolución de todos y cada uno de los pacientes, tanto los que tienen múltiples enfermedades asociadas como los que no. El acceso en tiempo real (vía Internet) a la totalidad de los datos permite a todos los miembros de un registro poseer información sobre la totalidad de los pacientes, comparar actitudes terapéuticas, simular pronósticos, conocer mejor el efecto de un tratamiento, y, en definitiva, mejorar nuestra información.

Así, surge el deseo de compartir la experiencia de un grupo amplio de facultativos de toda la geografía nacional, con la finalidad última de mejorar la calidad asistencial que se brinda al paciente. Se pretende disponer de una base de datos en la que se reflejen las características individuales de un amplio número de pacientes con enfermedad arteriosclerótica sintomática, los tratamientos que reciben a lo largo del tiempo, y la aparición tanto de nuevos eventos vasculares como la de posibles efectos adversos de la medicación.

El registro FRENA (Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial), nace dentro del grupo de trabajo de riesgo vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna. Su vocación es multidisciplinar, y por tanto abierto a todos los facultativos interesados en participar, tanto en la asistencia primaria como en los hospitales. Su deseo fue recabar los auspicios de todas las sociedades científicas que puedan estar interesadas. El Registro FRENA fue un estudio prospectivo español, que incluyó 75 centros y reclutó prospectivamente a pacientes, realizado entre marzo de 2003 y octubre de 2018.

Se trató de un registro observacional continuo, multicéntrico diseñado para recopilar y analizar datos sobre patrones de tratamiento y resultados en pacientes ambulatorios estables con EC, enfermedad cerebrovascular o EAP en hospitales españoles^{80,108,110,114,118,119}.

Basándonos en resultados del registro FRENA, analizamos la influencia de los niveles de PA y el control mantenido de los principales FRCV sobre las recurrencias y mortalidad entre pacientes que ya habían presentado un evento previo, considerando la localización de este y la afectación de recurrencia.

3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con ECVA establecida tienen un riesgo relevante y sostenido de eventos recurrentes posteriores¹¹⁵. Gran parte de ECV se pueden atribuir a una serie de factores de riesgo comunes, y la mayoría de ECA han demostrado que

la prevención secundaria es efectiva, aunque centrándose en el control del factor de riesgo más prevalente^{50,109,116}.

Los beneficios del tratamiento para reducir la PA para la prevención de la ECV están bien establecidos, aunque sigue sin aclararse si el tratamiento para reducir la PA reduce el riesgo de ECV en todas las poblaciones de pacientes, dependiendo de la localización previa del evento vascular.

Los pacientes con enfermedad arterial, tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos en el futuro y probablemente podrían beneficiarse del control adecuado de la hipertensión. Sin embargo, los objetivos más apropiados para los niveles de PAS para reducir la morbilidad y mortalidad CV siguen siendo controvertidos^{35,40}.

Solo unos pocos estudios se han diseñado específicamente para identificar los niveles óptimos de PAS después de un evento isquémico arterial, y la mayoría se realizaron en pacientes con EC o cerebrovascular⁴¹⁻⁴⁸. En estos pacientes también hay pocos datos de EAP^{120,121}.

Para nuestro estudio, analizamos datos del registro FRENA. FRENA es un registro observacional prospectivo, multicéntrico diseñado para recopilar y analizar datos sobre patrones de tratamiento y resultados en pacientes ambulatorios estables con EC, ECV o EAP en hospitales españoles^{80,108,110,114,118,119}.

El análisis de este registro son herramientas útiles para estudiar los resultados vasculares y de mortalidad entre una multitud de poblaciones de pacientes. Varios análisis relacionados han utilizado datos de este registro para evaluar la influencia de; peso corporal, hábito tabáquico, consumo de alcohol, control de la glucosa, función renal, consumo de inhibidores de la bomba de protones, anticuerpos anticardiolipina y niveles de lipoproteína (a) en los resultados clínicos^{80,108,110,114,118,119,122-125}.

La combinación de varios factores de riesgo puede aumentar el riesgo de recurrencia en comparación con aquellos pacientes con solo un factor

aislado¹¹⁷. En consecuencia, adoptar un enfoque multifactorial para el manejo del riesgo de ECVA establecida podría ser una forma más efectiva de reducir los eventos vasculares que enfocarse en un solo factor de riesgo¹⁰⁹. Sin embargo, solo se han llevado a cabo unos pocos ensayos que abarcan intervenciones intensivas de varios componentes para reducir las complicaciones vasculares^{112,113}. Algunas investigaciones, pero no todas, han demostrado beneficios con diversas terapias entre los pacientes con ECVA establecida^{126,127}, pero faltan ensayos en pacientes con EAP¹¹¹.

Estos estudios han comparado resultados clínicos entre los grupos de intervención intensiva y estándar, pero no existen datos sobre pacientes que logran objetivos simultáneos y sostenidos de todos los FRCV modificables. Además, estos ECA se realizaron en un entorno altamente controlado que puede excluir a participantes con información relevantes para la práctica clínica, como personas de edad avanzada o pacientes con afecciones coexistentes; por lo tanto, los médicos les pueden encontrar dificultad para aplicar los resultados de grandes estudios de investigación en su práctica clínica.

4 HIPÓTESIS

4.1 ESTUDIO 1

Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study.

Sánchez Muñoz-Torrero JF, Escudero-Sánchez G, Calderón-García JF, Rico-Martín S, Robles NR, Bacaicoa MA, Alcalá-Pedrajas JN, Gil-Fernández G, Monreal M, On Behalf Of The Frena Investigators.

Int J Environ Res Public Health. 2021 Sep 4;18(17):9348.

doi:10.3390/ijerph18179348.PMID: 34501937.

4.1.1 HIPÓTESIS

1. Los niveles de PAS < 140 mmHg, en pacientes con enfermedad arterial establecida, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores.
2. Los beneficios del control de la PA pueden ser diferentes dependiendo de las cifras alcanzadas con el tratamiento y localización de la enfermedad vascular inicial.
3. Niveles de PAS < 130 mmHg en pacientes con ECV, pueden tener un mayor riesgo de eventos posteriores debido al fenómeno de curva en “J”.

4.2 ESTUDIO 2

Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study.

Escudero-Sánchez G, Rico-Martín S, Sánchez-Bacaicoa C, Costo C, Galán-González J, Calderón-García JF, Pedrera-Zamorano JD, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators.

Curr Probl Cardiol. 2022 Dec 5;48(3):101530. doi:
10.1016/j.cpcardiol.2022.101530.

4.1.2 HIPÓTESIS

1. Un buen control adecuado y mantenido de todos los FRCV modificables, en pacientes con ECV establecida, reduce la probabilidad de sufrir eventos CV en el futuro.
2. La HTA es el factor de riesgo con mas peso en la prevención de las recidivas vasculares.
3. El control de los FRCV en pacientes con EAP es más difícil de lograr, debido, a la percepción de enfermedad menos grave que la coronaria o la cerebral.
4. La influencia de enfermedades crónicas condiciona el pronóstico de pacientes con ECV establecida.

5 OBJETIVOS

5.1 ESTUDIO 1

Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A Population-Based Longitudinal Study.

Sánchez Muñoz-Torrero JF, Escudero-Sánchez G, Calderón-García JF, Rico-Martín S, Robles NR, Bacaicoa MA, Alcalá-Pedrajas JN, Gil-Fernández G, Monreal M, On Behalf Of The Frena Investigators.

Int J Environ Res Public Health. 2021 Sep 4;18(17):9348.
doi:10.3390/ijerph18179348.PMID: 34501937.

5.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la incidencia de eventos vasculares y mortalidad en pacientes con ECV establecida, dependiendo de sus niveles medios de PAS.

5.1.2 OBJETIVO SECUNDARIO

- 1) Estudiar las posible influencia de la PAS sobre la mortalidad general y sus causas.
- 2) Valorar la localización de las recurrencias de los eventos CV dependiendo se su localización previa y el grado de control de PAS.
- 3) Analizar el impacto de PAS como factor de riesgo independiente en recurrencias de la ECV dependiendo de la localización del previo.

5.2 ESTUDIO 2

Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study.

Escudero-Sánchez G, Rico-Martín S, Sánchez-Bacaicoa C, Costo C, Galán-González J, Calderón-García JF, Pedrera-Zamorano JD, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators.

Curr Probl Cardiol. 2022 Dec 5;48(3):101530. doi:
10.1016/j.cpcardiol.2022.101530.

5.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el efecto del control óptimo sostenido y simultáneo de los factores de riesgo para la PA, el c-LDL, la glucemia y el tabaquismo en la tasa de incidencia de eventos arteriales isquémicos posteriores entre una cohorte de pacientes con ECVA establecida

5.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar la mortalidad, en función de control de los distintos FRCV en los pacientes con ECVA establecida.
2. Valorar la influencia del control de cada FRCV individual sobre recurrencias y mortalidad.
3. Estudiar el porcentaje de pacientes que logran alcanzar el total de objetivos terapéuticos.

6 MATERIAL Y MÉTODO

6.1 PACIENTES Y MÉTODOS

6.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los hospitales participantes en el registro FRENA inscribieron prospectivamente pacientes ambulatorios consecutivos con enfermedad arterial sintomática con al menos un episodio reciente (<3 meses antes de la inscripción) de EC (que se manifiesta como angina o síndrome coronario agudo); ECV (que se manifiesta como AIT o accidente cerebrovascular isquémico); o EAP (ya sea claudicación intermitente con un índice tobillo-brazo (ITB) <0.9, intervención vascular previa o amputación de extremidades para EAP. Los sujetos con claudicación intermitente con un ITB > 1.4 fueron excluidos. La necesidad de revascularización se consideró diagnóstica para cada localización vascular.

El estudio estableció como requisito mínimo un seguimiento de 1 año, aunque cada médico podía extender el seguimiento por más tiempo. Los pacientes fueron excluidos si no asistían a 3 o más citas médicas anuales, si se habían perdido durante el seguimiento o si estaban inscritos en un ensayo clínico terapéutico.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para su participación en el registro, de acuerdo con los requisitos del comité de ética dentro de cada hospital.

La figura 1 muestra el proceso de selección de los participantes.

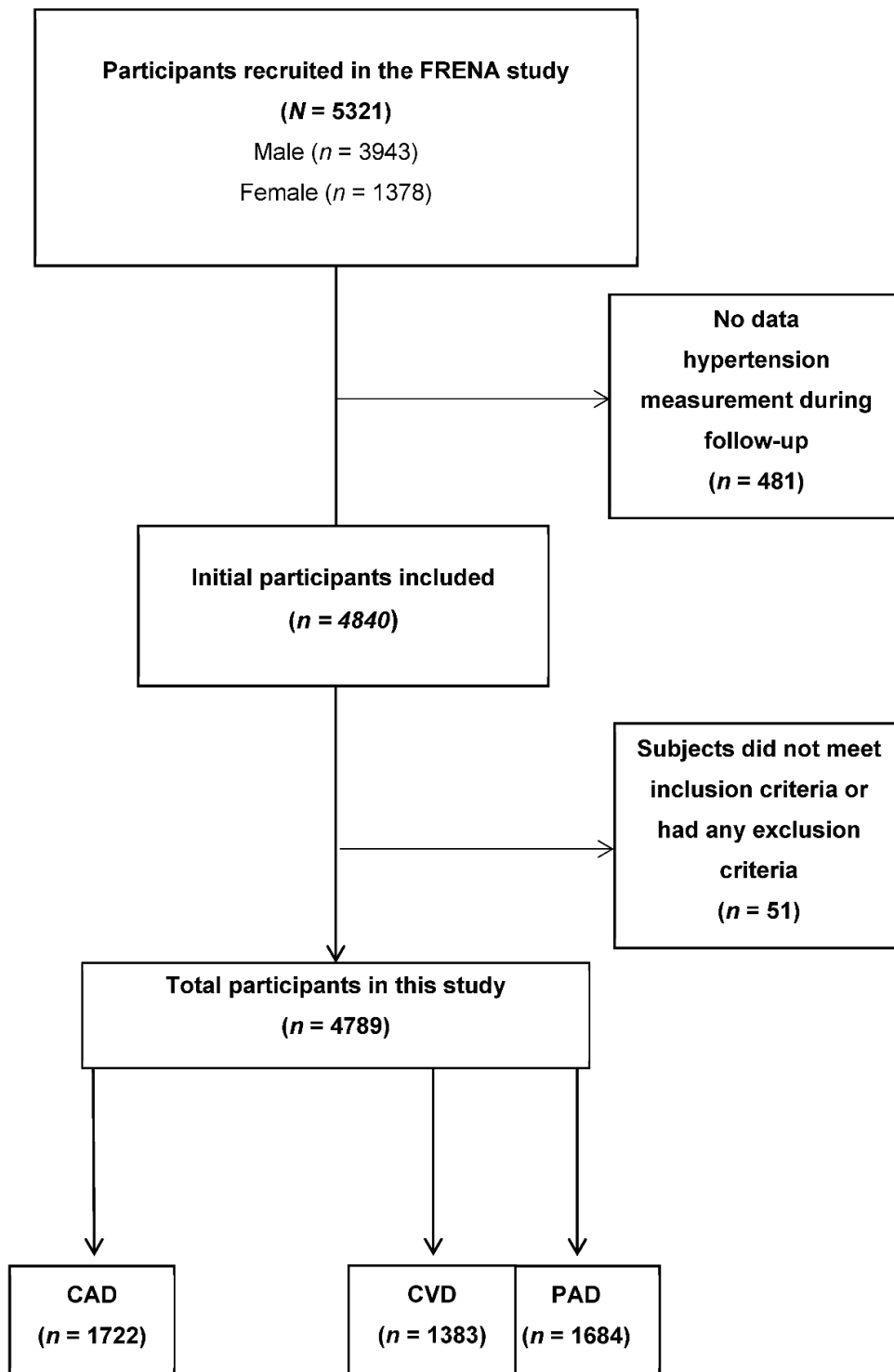


Figura 1. Proceso de inscripción de población y cohorte de estudio

6.1.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1.2.1 ESTUDIO 1

Los resultados se analizaron en tres subgrupos según los niveles medios de PAS durante el seguimiento (<130, 130-140 y > 140 mm Hg). El IM se definió como la presencia de síntomas isquémicos en combinación con un aumento transitorio de creatina quinasa-MB (CK-MB) o troponina, y/o signos típicos de electrocardiograma (desarrollo de ondas Q patológicas o elevación o depresión del segmento ST). El accidente cerebrovascular isquémico se diagnosticó si el paciente tuvo un evento clínico apropiado y tuvo una tomografía computarizada o resonancia magnética del cerebro que mostró una lesión de baja densidad compatible. Todos los datos de resultados fueron confirmados por investigadores locales en el historial clínico y fueron verificados dos veces con el comité directivo si fue necesario.

6.1.2.2 ESTUDIO 2

Los objetivos del tratamiento se definieron de acuerdo con el valor medio de cada variable en cada cita. Los objetivos se consideraron sobre la base de las pautas contemporáneas de prevención secundaria de ACC/AHA de 2006: colesterol LDL < 70 mg/dl, PA ≤ 140/90 mm Hg (o ≤ 130/80 mm Hg para personas con enfermedad renal crónica o diabetes) , HbA1c <7,0% y abandono del hábito tabáquico. En consecuencia, los pacientes se clasificaron en dos grupos según alcanzaran todos los objetivos terapéuticos. El resultado primario fue la incidencia de la primera aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECVAM) o muerte durante el seguimiento. Los ECVAM se definieron como la combinación de eventos coronarios mayores, incluido el IM, la revascularización coronaria, la intervención coronaria percutánea, el bypass coronario o el accidente cerebrovascular isquémico (es decir, un gran infarto cerebral aterosclerótico, sin incluir el infarto lacunar o AIT), amputación (p. ej., de la pierna, el pie o los dedos del pie) o muerte relacionada (lo que ocurriera primero). Los AIT o la angina estable no se consideraron resultados.

Para la cuantificación de los análisis de sangre se utilizaron los métodos estándar del laboratorio de cada hospital participante. Los niveles de c-LDL se estimaron mediante la fórmula de Friedewald.

Fórmula de Friedewald:

$$\text{LDLc} = \text{Colesterol total} - (\text{HDLc} + \text{TG}/5) \text{ mg/dL}$$

Se consideró el promedio de determinaciones de c-LDL de cada visita médica antes de la ocurrencia de un nuevo ECVAM.. La tasa de filtrado glomerular (TFGe) se estimó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatinina sérica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) \times 72} \text{ (x 0.85 en mujeres)}$$

Todos los hospitales participantes realizaron idénticos controles de calidad según las directrices del Ministerio de Sanidad español.

Se consideró diabetes a los pacientes con glucosa plasmática en ayunas > 126 mg/dl, diagnóstico previo de diabetes, tratamiento previo con insulina o tratamiento previo con antidiabéticos orales.

La hipertensión se definió como PA por encima de 140/90 mm Hg, un diagnóstico previo de hipertensión o tratamiento previo con medicamentos antihipertensivos. Las mediciones de PA se realizaron con el sujeto sentado temprano en la mañana. Involucró tres mediciones de PAS y PAD, y su valor se calculó como los valores medios de las dos últimas realizadas utilizando un dispositivo oscilométrico validado según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión publicadas en 2013.

Un fumador actual se definió como un fumador actual real o que había dejado de fumar menos de 12 meses antes. La insuficiencia renal crónica se definió con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min desde al menos más de tres meses. La insuficiencia cardiaca se evaluó según: síntomas y/o signos compatibles con niveles elevados de péptidos natriuréticos, diagnóstico previo con tratamiento específico o ingreso previo por este motivo. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se evaluó en función de: síntomas clínicos, confirmación de espirometría, diagnóstico previo con tratamiento específico o ingreso previo por esta causa. El cáncer se evaluó según lo siguiente: un diagnóstico previo de cáncer sin actividad clínica actual. Se excluyeron los tumores de piel distintos del melanoma. La anemia se evaluó según lo siguiente: hemoglobina en sangre a una concentración inferior a 11 g/dL en hombres y 10 g/dL en mujeres durante al menos más de 3 meses.

El tratamiento hipolipemiente se definió como cualquier estatina u otros fármacos hipolipemiantes, incluidos ezetimiba o fibratos. Ningún paciente estaba recibiendo tratamiento con inhibidores de PCSK9, según la fecha de inicio de la cohorte.

Se calculó la supervivencia libre de eventos CV para todos los pacientes. Los pacientes fueron censurados después de la ocurrencia del primer ECVAM, la muerte o la última visita de seguimiento (lo que ocurriera primero). Solo se consideraron ECVAM para este análisis. 1) Coronario: el O IM se definió como la presencia de dolor torácico típico en combinación con marcadores bioquímicos de daño cardíaco y/o signos electrocardiográficos típicos (desarrollo de ondas Q patológicas o elevación o depresión del segmento ST); 2) Cerebrovascular: se diagnosticó accidente cerebrovascular isquémico si el paciente tenía un déficit neurológico focal que duraba > 24 h y presentaba una lesión cerebrovascular isquémica no hemorrágica aguda en la tomografía computerizada o la resonancia magnética cerebrales; 3) Periférica: Amputación de miembros inferiores si es secundaria a lesiones isquémicas crónicas o agudas.

6.1.3 SEGUIMIENTO

Se realizó una historia clínica detallada en todos los pacientes al ingreso en el estudio (<3 meses después de un evento isquémico agudo). Se consideraron condiciones comórbidas, incluyendo antecedentes de EC, cerebrovascular o EAP, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca crónica, cáncer, tabaquismo y consumo de alcohol.

Luego, se realizó un examen físico que comprendía los niveles de peso corporal, altura, frecuencia cardíaca y PA en condiciones estándar, después de 5 minutos de descanso. También se registró un electrocardiograma.

Después de la visita inicial, los pacientes fueron seguidos a intervalos de 4 meses. En estas visitas, se registraron el historial médico y los datos del examen físico, con especial atención a los factores de riesgo; pruebas de laboratorio (incluida los lípidos); hábitos de estilo de vida; el tipo, la dosis y la duración del tratamiento recibido, y el resultado clínico.

A los médicos se les permitió usar todos los medicamentos apropiados, según lo dictado por sus patrones habituales de práctica clínica y su juicio clínico.

Todos los pacientes incluidos fueron seguidos en consultas externas del hospital (o hasta la aparición de nuevos ECVAM o muerte si ocurrieron antes). La mayoría de los resultados se clasificaron según lo informado por los centros clínicos. Un comité adjudicador central revisó todos los casos con clasificación incierta (<10% de los eventos).

6.1.4 RECOPIACIÓN DE DATOS

Los médicos asistentes se aseguraron de que los pacientes elegibles se inscribieran consecutivamente. Los datos se recogieron mediante un informe de cada caso, registrado en un ordenador de cada hospital participante en el estudio, y se enviaron a un centro de coordinación centralizado a través de un sitio web seguro.

Las identidades de los pacientes permanecieron confidenciales porque fueron identificadas por un número único asignado por el centro coordinador del estudio, que era responsable de toda la gestión de datos. La calidad de los datos fue monitorizada regularmente y documentada electrónicamente para detectar inconsistencias o errores, que fueron resueltos por los coordinadores locales. La calidad de los datos también se monitorizó mediante visitas periódicas a los hospitales participantes por parte de organizaciones de investigación por contrato que compararon los registros médicos con los datos en la web. La auditoría de los datos se realizó a intervalos de 6 meses.

6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics V.24 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.).

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado (bilateral), o la prueba de Fisher (bilateral) para comparar variables categóricas y la prueba t de Student o la prueba U-Mann Whitney para variables continuas. Se calcularon los odds ratios y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, y un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Las tasas de incidencia se calcularon como incidencia acumulada (eventos / 100 pacientes-año) y se compararon utilizando el RR y el IC del 95%. Las asociaciones de variables independientes con la ocurrencia de nuevos eventos isquémicos, como la asociación entre los tres subgrupos de pacientes y el riesgo de eventos isquémicos posteriores o muerte se evaluaron mediante el modelo de regresión de Cox. Las variables incluidas en el modelo de recurrencias vasculares fueron la edad > 65 años, la diabetes, la dislipemia, la enfermedad vascular, la fibrilación auricular, la anemia y el uso de diuréticos, antagonistas del calcio e insulina. Las variables incluidas en el modelo para todas las defunciones fueron edad avanzada (>65 años), sexo, IMC>30 kg/m², diabetes, dislipidemia, enfermedad vascular, fibrilación auricular, síndrome anémico, medicación diurética, BB e insulina, comorbilidades, y todos los FRCV en el objetivo. Las variables incluidas como predictores/confundidores fueron: edad, sexo e IMC del paciente, cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, hipertensión, diabetes o dislipidemia, presentación de tFGe, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, hábito de fumar durante el seguimiento, ITB, niveles medios de PAS y frecuencia cardíaca durante el seguimiento, y el uso de BB, diuréticos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, antidiabéticos orales, terapia con insulina, estatinas anticoagulantes o antiplaquetarios durante el seguimiento.

Todas las variables que lograron un nivel de significación de $p < 0,1$ en el análisis univariado se consideraron para su inclusión en la construcción del modelo de Cox, para predecir eventos isquémicos posteriores y mortalidad.

7 RESULTADOS

7.1 ESTUDIO 1

Se incluyeron 4.789 pacientes registrados en 24 centros. De estos, 1684 (35%) tenían EAP, 1722 (36%) tenían EC y 1383 (29%) enfermedad cerebrovascular. Se incluyeron 23.508 mediciones de los niveles de PAS durante el período de seguimiento (mediana, 5 mediciones por paciente; rango, 2-12), con una medición cada 4,80 meses-paciente de promedio. 1664 pacientes (35 %) tenían niveles medios de PAS <130 mmHg, 1302 (27 %) 130-140 mmHg y 1823 (38 %) > 140 mmHg.

Las características clínicas de cada paciente se resumen en la tabla 1 del primer artículo, destacando, que los pacientes con niveles medios de PAS de 130 a 140 mmHg eran un poco mayores y más propensos a fumar, o a tener DM, enfermedad cerebrovascular o EAP que aquellos con niveles <130 mmHg, pero menos propensos a tener EC o enfermedad cardíaca crónica (Tabla 2 del primer artículo).

Al inicio del estudio, los pacientes con niveles medios de PAS entre 130 y 140 mmHg tenían niveles más altos de aclaramiento de creatinina o colesterol. También tenían más probabilidad de recibir diuréticos, antagonistas de la angiotensina II, antagonistas del calcio, insulina o antidiabéticos orales, y menos probabilidades de recibir BB que aquellos con niveles medios de PAS <130 mmHg. Los pacientes con niveles medios de PAS > 140 mmHg también eran mayores y más propensos a tener cáncer, DM, enfermedad cerebrovascular o EAP que aquellos con niveles < 130 mmHg, pero menos propensos a tener EC o enfermedades cardíacas crónicas. Durante un seguimiento medio de 18 meses, 136 pacientes sufrieron un IM posterior, 125 un accidente cerebrovascular isquémico, 74 sufrieron amputación de miembros y 260 fallecieron.

Entre los pacientes con EC, aquellos con niveles medios de PAS >140 mmHg tuvieron una mayor tasa de IM subsiguiente (cociente de tasas (RR): 2,44; IC 95 %: 1,45–4,08), accidente cerebrovascular isquémico (RR: 13,0 IC 95 %: 3,10 –88,4) o muerte (RR: 2,99; IC 95%: 1,77-5,06) que aquellos con niveles

medios < 130 mmHg. Los pacientes con EC con niveles de PAS de 130–140 mmHg también tuvieron una mayor tasa de accidente cerebrovascular isquémico (RR: 7,34; IC 95 %: 1,55–52,9) o muerte (RR: 2,99; IC 95 %: 1,77–5,06) que aquellos con niveles <130 mmHg.

Sin embargo, en el análisis multivariable, los pacientes con niveles medios de PAS de 130 a 140 mmHg o aquellos con niveles > 140 mmHg no tenían un riesgo significativamente mayor de eventos isquémicos posteriores o muerte (Tablas 3 y 4 del primer artículo). En pacientes con enfermedad cerebrovascular, no hubo diferencias en las tasas de eventos posteriores según los niveles medios de PAS, con la única excepción de los pacientes con niveles 130-140 mmHg, que tuvieron una tasa de mortalidad menor que aquellos con niveles < 130 mmHg (RR: 0,47; 95). % IC: 0,23-0,91). El análisis multivariable confirmó que los pacientes con enfermedad cerebrovascular con niveles medios de PAS de 130–140 mmHg tenían un menor riesgo de mortalidad que aquellos con niveles <130 mmHg (hazard ratio (HR): 0,39; IC del 95 %: 0,20–0,77), al igual que aquellos con niveles > 140 mmHg (HR: 0,46; IC 95 %: 0,26–0,84). En cuanto a los pacientes con EAP, aquellos con niveles medios > 140 mmHg tenían la mitad de la tasa de amputaciones de extremidades (RR: 0,48; IC 95 %: 0,27-0,85) y una tasa de mortalidad 3 veces menor que aquellos con niveles <130 mmHg (RR: 0,36; IC 95%: 0,23-0,55). Además, los pacientes con niveles medios de 130-140 mmHg también tuvieron una tasa de mortalidad más baja (RR: 0,48; IC 95 %: 0,29-0,78) que aquellos con niveles < 130 mmHg. En el análisis multivariable, los pacientes con niveles medios de PAS >140 mmHg tenían la mitad de riesgo de eventos isquémicos posteriores (HR: 0,57; IC 95 %: 0,39–0,83) y aquellos con niveles de 130–140 mmHg (HR: 0,47; 95 % IC: 0,29-0,78) o >140 mm Hg (HR: 0,32; IC 95%: 0,21-0,50) tenían menor riesgo de mortalidad.

7.2 ESTUDIO 2

El Registro FRENA reclutó a 5321 pacientes, de los cuales 705 se perdieron durante el seguimiento o no cumplieron con los requisitos durante el primer año. De los 4616 casos restantes, 158 no cumplieron los criterios de inclusión o tuvieron algún criterio de exclusión, y 173 no tuvieron datos críticos durante el seguimiento.

Finalmente, se incluyeron en el análisis 4285 pacientes para un seguimiento total de 59.711 pacientes-año. Durante una mediana de seguimiento de 21 meses, 664 (15 %) pacientes lograron todos los objetivos (Grupo 1) y 3621 de 4285 pacientes (85 %) no lo lograron (Grupo 2). La edad media fue mayor para los pacientes del Grupo 1 que para los pacientes del Grupo 2 (68 vs. 66 años, respectivamente; $p < 0,001$) (Tabla 1 del artículo 2).

Se había diagnosticado una tasa más baja de pacientes con HTA, DM, dislipidemia o ECV previa en el Grupo 1 que en el Grupo 2. Los porcentajes más altos de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e insuficiencia renal estaban presentes en el Grupo 1.

Los eventos índice fueron diferentes entre grupos; se observó una tasa más alta de enfermedad cerebrovascular o EC en el Grupo 1, pero se observó una EAP más alta en el Grupo 2.

Los pacientes del Grupo 1 tenían mejores perfiles de PA y mejor control analítico que los del Grupo 2; PAS (mmHg): 109 ± 16 vs 119 ± 19 , $p < 0,001$, PAD (mmHg): $73 \pm 9,6$ vs $75 \pm 9,6$; $p < 0,001$, colesterol LDL (mg/100 mL): 58 vs 103, $p < 0,001$, colesterol HDL (mg/100 mL): 43 vs 45, $p < 0,05$, TG (mg/100 mL): 115 vs 133 y HbA1c (%): 5,9 vs 6,5. También se observó una mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con BB, estatinas y anticoagulantes en el Grupo 1 que en el Grupo 2, pero hubo menos antidiabéticos orales en el Grupo 1. No se encontraron otras diferencias en las características basales.

El número de factores de riesgo para alcanzar los objetivos propuestos fue todos en 664 pacientes (15%), 3 en 2246 pacientes (52%) y ninguno solo en 16 pacientes (0,4%) (Figura 2 en el segundo artículo). Se encontraron las siguientes diferencias entre los grupos: 118 (7,1 %) de los pacientes con EAP lograron el control de todos los factores en comparación con 323 (20 %) de los sujetos con EC y 223 (19 %) de los pacientes con enfermedad cerebrovascular, $p < 0,001$.

La tasa no ajustada de ECVAM fue de 1,26 (IC del 95 %, 1,04-1,52) eventos por 100 años-persona en el Grupo 1 y de 1,18 (IC del 95 %: 1,08-1,27) eventos por 100 años-persona en el Grupo 2, razón de tasas, 1,08 (IC 95% 0,88-1,32), $p = 0,52$. Asimismo, no se encontraron diferencias en las recurrencias entre los análisis de subgrupos según el evento índice (Ver tabla 3 de artículo 2). Además, los pacientes con todos los factores de riesgo en el objetivo presentaron una mortalidad por todas las causas similar [47/664 (7,2%), 0,47 (IC 95%, 0,34- 0,62) por 100 años-persona en comparación con el Grupo 2, 203/3621 (5,6%); 0,35 (IC del 95 %: 0,31-0,41) por 100 años-persona; razón de tasas, 1,32 (IC 95% 0,96-1,81), $p < 0,11$]. Se encontró que esta diferencia era consistente en cada subgrupo según la ubicación del evento inicial.

Después de ajustar por edad, sexo, IMC, HTA, DM, dislipidemia, enfermedad vascular, fibrilación auricular, anemia, diferentes medicamentos, otras enfermedades asociadas y todos los factores de riesgo en el objetivo, los índices de riesgo (HR) para recurrencia vascular fueron los siguientes: dislipemia HR 1,20 (IC 95% 1,03-1,40), enfermedad vascular HR 1,98 (IC 95% 1,69-2,32), insulino terapia HR 1,56 (IC 95% 1,24-1,95), y presencia de enfermedades asociadas HR 1,47 (IC 95% 1,24-1,74), pero no hubo diferencia según el control de todos los factores de riesgo (Tabla 4 de segundo artículo). Si bien diferentes factores influyeron de forma independiente en la mortalidad, el más importante fue la presencia de otras enfermedades asociadas [HR 3,49 (IC 95% 2,35-5,19)] mientras que los pacientes con todos los factores de riesgo en el objetivo no se asociaron.

8 DISCUSIÓN

Los principales FRCV son la HTA¹¹³ y un nivel elevado de colesterol LDL¹²⁸, con la DM como el siguiente factor más importante⁴². En FRENA, se observaron diferencias en la magnitud del control entre los grupos para los niveles de colesterol y HbA1c detectados, así como variaciones pronunciadas de la PA o de la tasa de fumadores.

En el primer estudio, el grupo control tenía una PAS media de 109 mmHg y, en línea con la hipótesis de la curva J de la PA, se ha sugerido que la reducción a menos de 130 mmHg en pacientes mayores podría ser peligrosa^{129,130}.

En cohortes históricas, encontramos una mayor tasa de eventos isquémicos posteriores y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad arterial sintomática y niveles elevados de PAS³⁵. Existe amplia evidencia sobre los beneficios para la salud de reducir los niveles de PAS en pacientes hipertensos con ECV establecida^{44-48, 120-123}. Sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes ambulatorios estables con enfermedad arterial sintomática no pudimos confirmar ningún beneficio en términos de supervivencia ni en el riesgo de eventos isquémicos posteriores en pacientes con niveles de PAS < 130 mmHg en comparación con aquellos con niveles más altos.

Inesperadamente, los pacientes con enfermedad cerebrovascular y EAP con niveles de PAS >130 mmHg tenían menos de la mitad del riesgo de mortalidad durante el seguimiento.

Los pacientes con EAP con niveles elevados de PAS también tenían un menor riesgo de eventos isquémicos posteriores (en particular, amputación de extremidades).

Los pacientes con EC y niveles elevados de PAS tuvieron una tasa significativamente más alta de eventos isquémicos posteriores sin ajuste (IM subsiguiente, ACVA o amputación de una extremidad) y una tasa de mortalidad 3 veces mayor que aquellos con niveles medios <130 mmHg. Sin embargo, la influencia de los niveles medios de PAS en el resultado desapareció después de ajustar las posibles variables de confusión. Nuestros hallazgos están en desacuerdo con los informados en dos metanálisis^{35,131}, que sugieren algunos

beneficios del tratamiento intensivo de la PAS. Sin embargo, una revisión sistemática Cochrane de 2018 de ECA de pacientes con ECV¹³² no encontró cambios en el total de eventos CV o mortalidad para un objetivo de PAS inferior a 135 mmHg. Por lo tanto, nuestra experiencia concuerda con la creencia de que, en pacientes hipertensos con ECV, no deriva en ningún beneficio neto para la salud al alcanzar niveles de PAS inferiores al objetivo estándar de PA^{59, 133}. Un problema especial son los datos muy limitados para guiar el manejo de la HTA en pacientes con EAP, no hay evidencia para llegar a conclusiones para los estos pacientes. Los niveles óptimos de PAS en pacientes con EAP son controvertidos y no existen datos por la mortalidad. Los pacientes con EAP incluidos en los ensayos ACCORD¹³⁴ y SPRINT⁵⁴ tenían resultados contradictorios. Sin embargo, un subestudio de INVEST⁵⁴ y un nuevo estudio reciente¹¹⁰ encontró que estos pacientes mostraban una relación en forma de J, y los pacientes con niveles ≤ 120 o > 140 mmHg tenían un mayor riesgo de eventos posteriores o muerte cardiovascular, pero sin mortalidad por todas las causas. Nuestros hallazgos muestran que la muerte era más probable si la PAS < 130 mmHg en pacientes con EAP o enfermedad cerebrovascular, y estos hallazgos no concuerdan con los de SPRINT⁵⁴.

Así, la disminución del riesgo de mortalidad para pacientes con enfermedad cerebrovascular o EAP con niveles elevados de PAS durante el seguimiento no se ha sido descrita previamente. Mecanismos potenciales para la correlación inversa entre PAS los niveles y la mortalidad pueden atribuirse al hecho de que en pacientes con alta aterosclerosis, los niveles bajos de PAS pueden disminuir la perfusión e inducir mediadores perjudiciales locales que producen daño a órganos sistémicos distantes¹³⁵.

Teóricamente, podrían haberse esperado beneficios similares de reducir la PAS tanto en pacientes con EC como con enfermedad cerebrovascular o EAP. Sin embargo, este estudio muestra que los FRCV pueden tener un efecto diferente en lechos arteriales específicos. Así, una reducción de la PAS podría tener un impacto diferente en el pronóstico de los sujetos con evento vascular previo en función de su localización.

Los resultados son de interés porque confirman algunos otros estudios que muestran que una PA demasiado baja durante el tratamiento puede ser perjudicial. Por otro lado, esto desafía otros estudios y filosofías que sugieren “cuanto más bajo, mejor”. Sin embargo, es difícil excluir la posibilidad de que un número significativo de otras condiciones dañinas hayan contribuido a la PA más baja.

En conclusión, la cohorte de pacientes del primer estudio, con ECVA sugirió que el riesgo de muerte variaba según la PAS y la ubicación del evento arterial anterior. Especialmente entre los pacientes con aterosclerosis de grandes arterias, EAP o enfermedad cerebrovascular, la PAS < 130 mmHg puede resultar en un aumento de la mortalidad. Si se confirma mediante estudios diseñados adecuadamente, nuestros hallazgos pueden tener un fuerte impacto en la práctica clínica.

Los resultados del segundo estudio mostraron que durante una mediana de 21 meses de seguimiento en un entorno real, pocos pacientes con ECVA (15 %) lograron un control óptimo sostenido de todos los factores de riesgo vascular modificables clásicos. Sin embargo, este control global no resultó en beneficios terapéuticos sobre la recurrencia vascular o la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, muchos sujetos con un buen control presentaban otras patologías crónicas que podrían haber influido en estos resultados. En particular, la presencia de comorbilidades se relacionó con recurrencias vasculares y se asoció con la mortalidad por todas las causas. De estos, solo el 7% de los pacientes con EAP alcanzaron los objetivos, frente al 20% y 19% de los pacientes coronarios y cerebrovasculares, respectivamente. El menor porcentaje de pacientes con EAP que cumplieron los objetivos de control, se desconoce si se debió a que los propios pacientes o a que sus médicos creían que la EAP era menos grave que la enfermedad coronaria o cerebral, o a que no se utilizó un tratamiento más adecuado.

Globalmente, estos resultados fueron consistentes con los estudios de vigilancia de la práctica clínica. EUROASPIRE⁷⁹ mostró que menos del 50% de los sujetos alcanzaron cada objetivo individual (por ejemplo, PA, colesterol de lipoproteínas de baja densidad o glucosa).

Contrariamente a la lógica científica de que todos los factores de riesgo clásicos modificables y sostenidos en el objetivo pueden reducir los resultados eventos CV¹³⁶, los resultados derivados de nuestro análisis no dieron como resultado el éxito anticipado de esta estrategia. Cabe destacar la ausencia de informes sobre los resultados en pacientes con EAP, aunque algunas estrategias mostraron que se puede lograr el control de múltiples factores de riesgo¹³⁷.

Además, el manejo de estos factores podría tener un efecto de extensión después de años de intervención⁴². Por ejemplo, puede ser necesario un período de tiempo significativo desde que dejó de fumar para lograr un beneficio vascular. Finalmente, este estudio del mundo real involucró una muestra grande para el grupo de control con condiciones clínicas crónicas, subyacentes y sustanciales, así como sus efectos adversos potenciales, combinados y secundarios resultantes de la polifarmacia. En general, especulamos que la interacción de estas circunstancias podría explicar la falta de beneficio terapéutico observado en el presente estudio. Estos resultados plantean preocupaciones sobre el uso a largo plazo de esta estrategia en pacientes frágiles con ECVA. Los datos sobre el manejo de los FRCV entre personas con marcada fragilidad son inconsistentes o simplemente no existen y merecen una mayor exploración.

Este estudio tiene algunas limitaciones potenciales ya que un estudio observacional confundido por variables medidas y no medidas es una preocupación. La terapia del Registro FRENA se administró de acuerdo con las pautas de práctica contemporáneas, y no podemos especular sobre los posibles resultados con respecto a los tratamientos actuales, hipolipemiantes o antidiabéticos disponibles. Además, la actividad física y la calidad de la dieta no

se evaluaron exhaustivamente, ni tampoco el papel de los factores de riesgo vascular emergentes, como la lipoproteína (a) y otros.

Los estudios observacionales están emergiendo como fuentes fundamentales de información sobre la efectividad de algunas terapias fuera del entorno controlado de los ECA; pueden generar evidencia de efectividad contra los resultados que tienen poco poder estadístico en los ensayos para subgrupos específicos.

En resumen, nuestros resultados del mundo real que involucran a pacientes con ECVA con una gran población de sujetos frágiles no respaldan completamente la eficacia de todos los factores de riesgo clásicos, modificables y sostenidos en los objetivos para la prevención de ECVAM o muerte. Se debe evaluar el impacto de una intervención multifactorial sobre los factores de riesgo vascular en pacientes vulnerables.

9 CONCLUSIONES

- En pacientes con enfermedad arterial sintomática, el riesgo de recurrencias y muerte varía según los niveles de presión arterial sistólica y la ubicación de eventos previos.
- Los pacientes con niveles de presión arterial sistólica < 130 mm Hg no presentaron menor número de recurrencias o mortalidad en comparación con aquellos con niveles más altos.
- Los pacientes con enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica y niveles de presión arterial sistólica >130 mm Hg se asoció con una mortalidad inferior al resto.
- Los pacientes con enfermedad arterial periférica y niveles elevados de presión arterial periférica tenían menor riesgo de recurrencias vasculares y amputación de extremidades.
- Solo una minoría de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica logró un control óptimo y sostenido de todos los factores de riesgo principales, aunque sin apreciable beneficio clínico.
- La presencia de comorbilidades se relacionó con recurrencias vasculares y se asoció fuertemente con mortalidad por todas las causas.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Fleming A. Twentieth-century changes in the treatment of septic infections. *N Engl J Med.* 1953;248:1037-45.
2. Paneth N. Assessing the contributions of John Snow to epidemiology: 150 years after removal of the broad street pump handle. *Epidemiology.* 2004;15:514-6.
3. Raab W. Alimentäre faktoren in der entstehung von arteriosklerose und hypertonie. *Med Klin.* 1932;28:487-521.
4. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp.* 1953;20:118-39.
5. Doyle JT, Helsin SA, Hilleboe HE, et al. A prospective study of cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience: ischemic heart disease. *Am J Public Health.* 1957;47:25-32.
6. Chapman JM, Goerke LS, Dixon W, et al. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups, IV: clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two-three years. *Am J Public Health.* 1957;47:33-42.
7. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1957;47:4-24.
8. Keys A, Taylor HL, Blackburn HB, et al. E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation.* 1963;28: 381-95.
9. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to the incidence of major coronary events: final report of the pooling Project. *J Chronic Dis.* 1978;31:201- 306.
10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24: 987-1.003.
11. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 1.093-103.

12. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S49-S73.
13. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017; 23: 1-87.
14. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1.
15. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117.
16. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015; 132:1667.
17. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911.
18. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321.
19. Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al. Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001-2011. *JAMA* 2012; 308:2577.
20. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102:3137.
21. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012; 344:d8059.

22. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2010;42:371–386.
23. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, et al. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2010;55:1346–1351.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-e78.
25. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2.889-934.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2.315-81.
27. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Publica*. 2008; 82: 581-616.
28. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83: 356-62.
29. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 344:e356.
30. Ritchey MD, Wall HK, Gillespie C, et al. Million hearts: prevalence of leading cardiovascular disease risk factors--United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:462.

31. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:3754.
32. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951;41:279-86.
33. Christopher J. O'Donnell y Roberto Elosua. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):299-310
34. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
35. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387: 957-967.
36. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-182.
37. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
38. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55.
39. A. Coca. Importancia del control de la presión arterial sistólica en la reducción del riesgo vascular. *Nefrología*. Abril 2002, Vol 22. S2: 44-45.
40. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):49-60.

41. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S39-47.
42. Golledge J, Drovandi A. Evidence-Based Recommendations for Medical Management of Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(6):573-583.
43. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285–2295.
44. Brugts JJ, Boersma E, Chonchol M, et al. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2148.
45. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217.
46. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058.
47. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke* 2014; 45: 2506–2513.
48. Fox KM, European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782.
49. Hajat C, Harrison O. The Abu Dhabi Cardiovascular Program: the continuation of Framingham. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:28.
50. Sanchez Munoz-Torrero JF, Rico-Martin S, Alvarez LR, et al. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* 2018; 276: 10–14.

51. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121:293.
52. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:3754.
53. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389:2226–2237.
54. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103.
55. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta- analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
56. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015;116:1058– 1073.
57. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. JCurve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:A217.
58. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122:2142–2151.
59. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884–893.

60. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27:1360–1369.
61. Mancia G, Messerli F, Bakris G, et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2007;50:299–305.
62. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
63. Manning LS, Mistri AK, Potter J, et al. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. *Stroke*. 2015;46:1518– 1524.
64. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40:2442–2449.
65. Wu W, Huo X, Zhao X, et al. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One*. 2016;11:e0144260.
66. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1883–1889.
67. Zhao R, Liu FD, Wang S, et al. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or longterm dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e896.
68. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.

69. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741–750.
70. Sandset EC, Murray GD, Bath PM, Kjeldsen SE, Berge E; Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. *Stroke*. 2012;43:2108–2114.
71. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:617–628.
72. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:767–775.
73. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–1041.
74. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710–717.
75. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.
76. Collier DJ, Poulter NR, Dahlof B, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens*. 2011;29:583–591.
77. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. www.nice.org.uk/guidance/CG127 (April 2018).

78. Sánchez-Bacaicoa C, Galán J, Guijarro C, et al. Sustained low-density lipoprotein- cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting. *Eur J Clin Invest*. Published online December 2021:e13732.
79. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824–35.
80. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:701–708.
81. Lolley R, Forman DE. Cardiac rehabilitation and survival for ischemic heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:184.
82. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke*. 2002;33:901–906.
83. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of pre- mature death from coronary heart disease continuous and gra- ded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823-8.
84. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141-54.
85. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
86. Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalouf D. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. *Circulation*. 1960; 22:265-79.
87. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and Califor- nia: demographic, physical, dietary and biochemical characteris- tics. *J Chron Dis*. 1974;27:345-64.

88. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-74.
89. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731.
90. AHA, ACC, National Heart, Lung, and Blood Institute, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2130.
91. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation <http://circ.ahajournals>.
92. Value of Primordial and Primary Prevention for Cardiovascular Disease. A Policy Statement From the American Heart Association
93. Raghuvver G, White DA, Hayman LL, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e336.
94. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, et al. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:2301.
95. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939.
96. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002; 137:494.
97. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007; 131:446.

98. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86.
99. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988; 319:1365.
100. Buchanan DM, Arnold SV, Gosch KL, et al. Association of Smoking Status With Angina and Health-Related Quality of Life After Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8:493.
101. Van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:878.
102. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:755.
103. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32: 787-804.
104. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:48-57.
105. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
106. Shinton R, Sagar G, Beevers G. Body fat and stroke: unmasking the hazards of overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49:259-64.
107. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
108. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 457–463.

109. Cherepanov D, Bentley TGK, Hsiao W, et al. Real-world cardiovascular disease burden in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a comprehensive systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(3):459-473.
110. Bernaudo D, Coll R, Sanchez Munoz-Torrero JF, Pascual MT, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 229: 258–262.
111. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(1):1-17.
112. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *ArchInternMed.*2001;161(12):1501-1508.
113. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577- 1589.
114. Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1081–1087.
115. Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 486–495.
116. Camafort M, Alvarez-Rodriguez LR, Munoz-Torrero JFS, et al. Glucose control and outcome in patients with stable diabetes and previous coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. Findings from the FRENA Registry. *Diabet Med* 2011; 28: 73–80.
117. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-1435.

118. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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.* 2017;39:763–816.
119. Edwin Rolando Castillo-Velarde. *Curva J. Controversias An Fac med.* 2010;71(4):245-9
120. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2009.
121. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382:507.
122. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke--Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 352:i708.
123. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201.
124. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004 Jan;25(1):17-24.
125. Thomas Manapurathe D, Moxon JV, Krishna SM, et al. Cohort Study Examining the Association Between Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019 Mar 19;8(6):e010748. .
126. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 1994;7(7 Pt 2):7S-12S.

127. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994;89(3):975-990.
128. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
129. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Escudero-Sánchez G, Calderón-García JF, et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Stable Outpatients with Recent Symptomatic Artery Disease: A PopulationBased Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17).
130. Stevenson LW, DeFilippis AP. Drawing boundaries around PARADISE. *N Engl J Med* 2021;385:1906–7.
131. Xie, X.; Atkins, E.; Lv, J. .; et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016, 387, 435–443.
132. Saiz, L.C.; Gorricho, J.; Garjon, J.; Celaya, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2018, 7, CD010315.
133. Vidal-Petiot, E.; Ford, I.; Greenlaw, N.; et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: An international cohort study. *Lancet* 2016, 388, 2142–2152.
134. Cushman, W.C.; Evans, G.W.; Byington, R.P.; et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1575–1585.
135. Hausenloy, D.J.; Candilio, L.; Evans, R.; et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1408–1417.

136. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012
ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ STS guideline for the diagnosis
and management of patients with stable ischemic heart disease: a report
of the American College of Cardiology Foundation/American Heart
Association task force on practice guidelines, and th. *Circulation*
2012;126: e354–471.
137. Garg R, Elam MB, Crouse JR, 3rd, et al. Effective and safe
modification of multiple atherosclerotic risk factors in patients with
peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2000;140:792–803.

11 ANEXOS

11.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: Presión arterial y recurrencias de eventos vasculares.

Paciente:

Paciente ID#:

Centro:

Centro ID#:

Investigador: Guillermo Escudero Sánchez y Juan F Sánchez Muñoz-Torrero

LEA DETENIDAMENTE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO Y ASEGÚRESE QUE ENTIENDE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. POR FAVOR SI ESTA DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO, FIRME ESTE DOCUMENTO. POR SU FIRMA RECONOCE QUE HA SIDO INFORMADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO, DE SUS REQUISITOS Y SUS RIESGOS Y QUE ACEPTA LIBREMENTE PARTICIPAR EN ÉL. UNA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO LE SERÁ ENTREGADA.

OBJETO DEL ESTUDIO.

Ha sido invitado/a a participar en un estudio de investigación dirigido a hombres y mujeres con edad superior a los 18 que han presentado un infarto de miocardio, ictus o claudicación intermitente. Durante el seguimiento se recogerán datos de control de sus factores de riesgo vascular de manera anónima.

PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.

La recogida de datos se realizara de su historia clínica de las consultas que Ud realizo con su médico. La duración del proyecto será de 12 meses aproximadamente, durante los cuales usted nos autoriza a usar los datos correspondientes al control de los factores de riesgo vascular. Los datos que cede serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.

RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Al finalizar el estudio se le informará del resultado global del mismo si usted lo desea, pero NO de su resultado personal, que se tratará con total confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de Investigación biomédica.

RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

No existen riesgos asociados a la toma de datos retrospectiva. Se emplearán las instalaciones de Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres y los datos de obtendrán por personal cualificado.

BENEFICIOS.

La participación en el proyecto no será recompensada económicamente. Aparte de lo comentado anteriormente, se estima que el desarrollo del estudio en el que participará comportará información importante y útil para la prevención de futuros eventos cardiovasculares.

COSTES.

El coste derivado de la decisión de su participación no le supondrá ningún coste.

El investigador principal, Juan Francisco Sánchez, puede ser contactado en cualquier momento en el siguiente teléfono, 656259939, a fin de recabar información acerca del proyecto.

Departamento de Enfermería
Escuela de Enfermería y Terapia Ocupacional
Cáceres

CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS.

De acuerdo con la normativa legal vigente, los resultados de los datos se tratarán con total confidencialidad. El protocolo de recogida de datos será archivado, y a cada participante se le asignará una clave de tal modo que no pueda relacionarse los datos e información obtenida con la identidad del sujeto. Los datos serán anonimizados, asegurando la imposibilidad de inferir su identidad, para su estudio y potencial análisis ulterior.

El investigador principal del proyecto se compromete a que la confidencialidad de los datos que se puedan obtener en dicho proyecto será escrupulosamente observada, y que los datos personales de los sujetos participantes no serán conocidos por los investigadores del proyecto.

El investigador principal del proyecto se compromete a no utilizar los datos para otros estudios diferentes a los de este proyecto y a no traspasar los datos a otros posibles proyectos o equipos de investigación.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE 274 de 15 de noviembre de 2002; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, BOE 17 de 19 de enero de 2008), sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; BOE 159 de 4 de julio de 2007) y cualquier otra que resultara aplicable.

Si fuese necesario el almacenamiento de los datos para análisis ulteriores, tal como recoge la Ley 41/2007, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (art. 9.3), el consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones que se lleven a cabo. Acción que podrá ser ejercitada por el paciente, por sus representantes, o por sus herederos si éste hubiera fallecido.

Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas o publicaciones de carácter general. No obstante, la información concerniente a su participación será mantenida como confidencial.

Recibirá una copia de esta hoja de información y del consentimiento informado firmado por usted.

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE.

He sido informado por el personal relacionado con el proyecto mencionado:

- De las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Del fin para el que se utilizarán mis datos.
- He sido informado de que los datos que facilito serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.
- Que mis datos serán proporcionadas de forma anónima a los investigadores del proyecto.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis datos.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Usted tiene derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento.

SE ME HA PROPORCIONADO COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO. ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Nombre:.....Firma:

- **Declaración del profesional de que ha informado debidamente al participante.**

Nombre:.....Firma:

11.2 REGISTRO FRENA

Registro Informatizado **FRENA**
Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial

Analizador Mis Pacientes Volcado de Datos Mis Datos Empresa coordinadora Consultas Salir

Exploraciones

Paciente :

Datos Paciente
Visitas
 ■ **Visita Inicial**
 Visita 2
 Visita 3
 Visita 4
 Visita 5
 Visita 6
 Tratamientos
 Eventos
 Efectos Adversos
 Finalización

Visita inicial
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

IMPORTANTE: no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos Antecedentes Enfermedad **Exploraciones** Analítica

Fecha Visita Inicial 21 / 01 / 2003
 Talla cm.
 Peso 60 kg.
 TAS en reposo 123 mmHg.
 TAD en reposo 144 mmHg.
 Presión de pulso 110 mmHg.
 Frecuencia Cardiaca 78 puls/min.
 Perímetro Abdominal 95 cm.

Antecedentes

Paciente :

Datos Paciente
Visitas
 ■ **Visita Inicial**
 Visita 2
 Tratamientos
 Eventos
 Efectos Adversos
 Finalización

Visita inicial
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

IMPORTANTE: no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos **Antecedentes** Enfermedad Exploraciones Analítica

Diabetes SI No
 HTA SI No
 Hiperlipidemia SI No
 Antecedentes familiares en < 50 años SI No
 Ha pasado la menopausia SI No
 ¿Es el primer episodio de enfermedad arterial? SI No

11.3 APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO



Comité de Ética de la Investigación
con medicamentos de Cáceres
CEIm de Cáceres

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales

Dña. Patricia Fernández del Valle, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cáceres,

CERTIFICA

Que este Comité, con fecha 26 de mayo de 2021, ha evaluado la documentación relativa al proyecto de investigación para la elaboración del Tesis Doctoral dentro del programa Investigación Biomédica Aplicada de la Universidad de Extremadura, titulado “Presión arterial y recurrencias de eventos vasculares”

- **Investigador Principal.**- D. Guillermo García Escudero, MIR de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia.
- **Tutor asistencial.**- D. Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, jefe de sección de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Cáceres.
- **Código CEIm.**- 049-2021

Que analizada la documentación presentada, ésta reúne los requisitos sobre los aspectos éticos requeridos y que el proyecto está justificado de forma adecuada con la metodología planteada, y de acuerdo con la legislación vigente, considera que:

- El estudio cumple los requisitos metodológicos y técnicos y los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio, tal y como se ha informado.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Que este Comité decidió **evaluar favorablemente** dicho estudio en la reunión celebrada el 26 de mayo de 2021 (acta nº 5 de 2021)

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cáceres, tanto en su composición como en el PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, estando acreditado por Resolución de 28 de Enero de 2014 de la Dirección General de Planificación, Calidad y Consumo, modificada por resoluciones de 26 de enero de 2016 y de 23 de noviembre de 2017, de la Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias (DOE nº 29 del 12 de Febrero de 2016 y D.O.E. nº 11 del 16 de enero de 2018) y renovada su acreditación por resolución de 27 de junio de 2018 (D.O.E. nº 149 del 1 de agosto de 2018), siendo su composición actual es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Cáceres, a 26 de mayo de 2021



Comité de Ética de la Investigación
con medicamentos

JUNTA DE EXTREMADURA

Fdo. Patricia Fernández del Valle
Secretaria Técnica del CEIm



Germans Trias i Pujol
Hospital



AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Joan Costa i Pagès, como Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

CERTIFICO:

Que ha sido sometido a este Comité para su aceptación el Protocolo de Investigación: "**REGISTRO FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDAD ARTERIAL (FRENA).**"

Que dicho proyecto, así como la capacidad del equipo investigador y medios disponibles del Centro, fue aprobado por este Comité en el año 2002. Este Comité renueva la aprobación del mismo y su conducción en nuestro centro por el Dr. Manel MONREAL BOSCH como Investigador Principal.

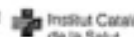
Dicho acuerdo figura referenciado en el Acta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a la reunión celebrada el 27.4.2007.

Badalona, 27 de abril de 2007.


Dr. Joan Costa i Pagès
VICEPRESIDENTE DEL COMITÉ
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Germans Trias i Pujol Hospital



Institut Català de la Salut
Comité Ético d'Investigació Clínica

