

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# UAB

Universitat Autònoma  
de Barcelona

## TESI DOCTORAL

**Valor pronòstic del monitoratge ambulatori de pressió  
arterial (MAPA) de 24 hores sobre la incidència  
d'esdeveniments i mort d'origen cardiovascular en pacients  
en prevenció primària cardiovascular: MAPA-RISC**

“MAPA i RISC de morbimortalitat cardiovascular: MAPA-RISC”

**CLARA PUIG PERA**

**Direcció:**

**Ernest Vinyoles Bargalló**

**Núria Soldevila Bacardit**

**Programa de Doctorat en Medicina  
Departament de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Barcelona, 2024**

**UAB**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**TESI DOCTORAL**

**Valor pronòstic del monitoratge ambulatori de  
pressió arterial (MAPA) de 24 hores sobre la  
incidència d'esdeveniments i mort d'origen  
cardiovascular en pacients en prevenció primària  
cardiovascular: MAPA-RISC**

“MAPA i RISC de morbimortalitat cardiovascular: MAPA-RISC”

**Autora:**

**CLARA PUIG PERA**

**Direcció:**

**Ernest Vinyoles Bargalló  
Núria Soldevila Bacardit**

**Tutor:**

**Xavier Mundet Tudurí**

**Programa de Doctorat en Medicina**

**Departament de Medicina**


**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Barcelona, 2024**



## CERTIFICAT DE DIRECCIÓ

El Dr. ERNEST VINYOLES BARGALLÓ, Doctor en Medicina, Metge especialista en Medicina Familiar i Comunitària adjunt al Centre d'Atenció Primària La Mina, de Sant Adrià del Besòs de l'Institut Català de la Salut; la Dra. NÚRIA SOLDEVILA BACARDIT Doctora en Medicina, Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària adjunta al Centre d'Atenció Primària La Mina, de Sant Adrià del Besòs de l'Institut Català de la Salut; i el Dr. XAVIER MUNDET TUDURÍ, Doctor en Medicina, Metge especialista en Medicina Familiar i Comunitària i professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) certifiquen que la tesi titulada "VALOR PRONÒSTIC DEL MONITORATGE AMBULATORI DE PRESSIÓ ARTERIAL (MAPA) DE 24 HORES SOBRE LA INCIDÈNCIA D'ESDEVENIMENTS I MORT D'ORIGEN CARDIOVASCULAR EN PACIENTS EN PREVENCIÓ PRIMÀRIA CARDIOVASCULAR: MAPA-RISC" i amb títol curt "MAPA i RISC de morbid mortalitat cardiovascular: MAPA-RISC" presentada per CLARA PUIG PERA per accedir al títol de Doctora en Medicina s'ha realitzat sota la seva direcció i tutela, respectivament, considerant que reuneix els requisits formals i científics adequats per la seva lectura i defensa. I perquè així consti, als efectes oportuns, firmem la present certificació a Barcelona, el 30 de juny de 2024.




Ernest Vinyoles Bargalló

Director de tesi



Núria Soldevila Bacardit

Directora de tesi



Xavier Mundet Tudurí

Tutor de tesi



## AGRAÏMENTS

M'agradaria agrair a diverses persones l'ajut i el suport que m'han donat per realitzar la tesi doctoral, però també per l'acompanyament durant tot el procés previ abans d'arribar a aquest punt del camí.

En primer lloc, m'agradaria donar les gràcies a la Doctora Núria Soldevila Bacardit. Tot el que he après fins el dia d'avui, és ella qui m'ho ha ensenyat. Des del primer dia que vaig trepitjar la consulta al CAP La Mina, el dia que la vaig triar com a tutora per passar juntes 4 anys de residència, totes les hores que vaig passar observant com atenia els pacients, com buscava la millor manera d'escoltar-los i comprendre'ls, de buscar solucions a les seves afeccions si és que n'hi havia, i sinó, com acompanyar-los per fer el seu camí més planer; em va ensenyar com ser cada dia més empàtica i propera a totes aquelles persones que cercaven la nostra ajuda, sense mai deixar de ser excel·lents en la nostra feina com a metgesses de família. Passant per la fi de la residència, amb l'alegria compartida sabent totes dues que havia après moltíssims coneixements, però a la vegada, la tristesa d'arribar a aquest final d'etapa. I finalment, sense ser un "adeu", sinó un "fins després", em va recolzar i animar a realitzar la meva pròpia tesi doctoral, prenent el seu exemple i sent ella una de les directores que m'ha guiat en aquest camí tan satisfactori i a la vegada tan tediós. Gràcies, Núria, per ser una gran persona, i la millor metgessa que conec.

En segon lloc, m'agradaria donar les gràcies al Doctor Ernest Vinyoles Bargalló, per donar-me l'oportunitat d'unir-me a aquest projecte tan fascinant, per la seva paciència, per la seva disposició constant a ajudar-me, tant en aquesta tesi doctoral, com en la nostra feina de metges de família, i per entregar tan honestament tots els seus coneixements tan amplis; per totes les coses que m'ha ensenyat.

En tercer lloc, m'agradaria donar les gràcies al Doctor Albert Roso Llorach, que ha participat en aquesta tesi doctoral realitzant tots els càlculs estadístics una vegada rere l'altra i que ha aportat tot el coneixement necessari en aquest camp tan complex, imprescindible per poder realitzar aquesta tesi doctoral.

En quart lloc, m'agradaria donar les gràcies al Doctor Xavier Mundet Tudurí, que ha portat la tutorització d'aquesta tesi, però que també m'ha ajudat durant aquests anys a seguir endavant i m'ha donat suport en el món laboral.

En cinquè lloc, m'agradaria donar les gràcies al Doctor Miguel Ángel Muñoz Pérez i a la Unitat de Suport a la Recerca (USR) de l'Institut Català de la Salut de Barcelona Ciutat pel seu suport tant en infraestructura com en consells sempre que ho he necessitat.

En sisè lloc, m'agradaria agrair a l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol pel suport rebut, tant en infraestructura, com en mitjans per fer possible aquest projecte.

També m'agradaria agrair a la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial i al grup CARDIORISC la generositat en compartir les dades utilitzades en aquest projecte, així com al Sistema d'Informació en atenció Primària (SIDIAP).

Per últim, m'agradaria agrair a tots els amics i família que m'han acompanyat en aquest camí. A les amigues que han escoltat totes les meves penes i alegries mentre ha durat aquest viatge. A en Sergi, per aguantar totes les meves queixes i ser pacient totes aquelles hores que he dedicat a la tesi en comptes de dedicar-les a ell. I als meus pares, que sempre m'han donat i em donaran el suport incondicional inherent, el qual no hi ha paraules per descriure ni agraïment suficient per retornar.

Gràcies a tots.



Clara Puig Pera

Doctoranda



## ABREVIATURES

- AMPA: automesura de pressió arterial.
- AUC: *area under the curve* (àrea sota la corba).
- bpm: batecs per minut.
- CAP: Centre d'Atenció Primària.
- CEIC: Comitè Ètic d'Investigació Clínica.
- CIE: *Clasificación Internacional de Enfermedades*.
- CMBD: Conjunt Mínim de Bases de Dades.
- CV: cardiovascular.
- DE: desviació estàndard.
- dFG: disminució del filtrat glomerular (<30mL/min/m<sup>2</sup>).
- ECAP: Estació Clínica d'Atenció Primària.
- EPV: esdeveniments per variable.
- ESC: *European Society of Cardiology* (Societat Europea de Cardiologia).
- ESH: *European Society of Hypertension* (Societat Europea d'Hipertensió).
- FC: freqüència cardíaca.
- FG: filtrat glomerular.
- HR: *hazard ratio*.
- HTA: hipertensió arterial.
- IC: interval de confiança.
- IDIAP: Institut d'Investigació en Atenció Primària.
- IMC: índex de massa corporal.
- MAPA: monitoratge ambulatori de pressió arterial.
- MAPE: *mean absolute percentage error* (error percentual absolut mitjà).
- mmHg: mil·límetres de mercuri.
- OMS: Organització Mundial de la Salut.
- OR: *odds ratio*.
- PA: pressió arterial.
- PAD: pressió arterial diastòlica.
- PAS: pressió arterial sistòlica.
- PP24h: pressió de pols ambulatoria de 24 hores.
- RIQ: rang interquartílic.
- rMPSE: *root mean squared percentage error* (arrel de l'error quadràtic percentual mitjà).
- RR: risc relatiu.
- SIDIAP: Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària.
- VE: ventricle esquerre.

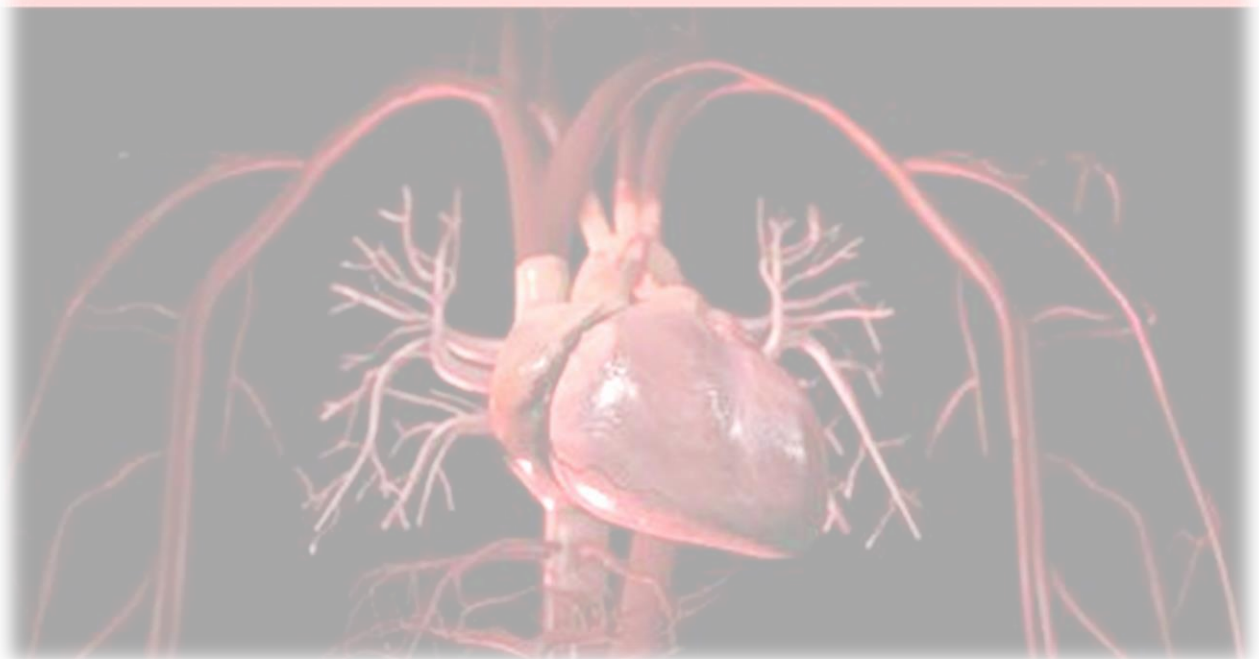


# ÍNDEX

RESUM.....	13
ABSTRACT.....	15
1 - INTRODUCCIÓ .....	17
1.1. Hipertensió arterial, el paradigma de la malaltia cardiovascular .....	19
1.2. Monitoratge Ambulatori de Pressió Arterial, el diagnòstic més idoni .....	20
1.3. Risc cardiovascular, buscant la millor predicció .....	26
1.3.1. Els fenotips .....	34
1.4. Justificació de l'estudi .....	37
2 - HIPÒTESI.....	39
3 - OBJECTIUS .....	43
4 - METODOLOGIA.....	47
4.1. DISSENY .....	49
4.2. ÀMBIT D'ESTUDI .....	49
4.3. NIVELLS DE POBLACIÓ - PARTICIPANTS .....	50
4.4. FONTS D'INFORMACIÓ I RECOLLIDA DE DADES.....	52
4.5. CÀLCUL DE LA MIDA DE LA MOSTRA .....	53
4.6. VARIABLES.....	55
4.7. ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	60
4.8. GENERACIÓ DE PRODUCTES .....	62
4.9. CONSIDERACIONS ÈTIQUES.....	63
4.10. VALIDACIÓ EXTERNA DE L'ALGORITME: SUBESTUDI .....	64
5 - RESULTATS .....	69
5.1. SELECCIÓ DE LA MOSTRA .....	71
5.2. CARACTERÍSTIQUES DE LA MOSTRA I ANÀLISI BIVARIADA .....	72
5.3. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA .....	86
5.4. MODEL DE RISC DE MORBIMORTALITAT CARDIOVASCULAR .....	90
5.5. VALIDACIÓ INTERNA .....	93
5.6. DEFINICIÓ DELS INTERVALS DE RISC .....	94
5.7. PRODUCTES GENERATS.....	96
5.8. VALIDACIÓ EXTERNA DE L'ALGORITME: SUBESTUDI .....	98
6 - DISCUSSIÓ.....	111
6.1. SELECCIÓ DE LA MOSTRA .....	113
6.2. CARACTERÍSTIQUES DE LA MOSTRA I ANÀLISI BIVARIADA .....	114
6.3. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA .....	120

6.4. MODEL DE RISC DE MORBIMORTALITAT CARDIOVASCULAR .....	124
6.5. VALIDACIÓ INTERNA .....	127
6.6. DEFINICIÓ DELS INTERVALS DE RISC .....	129
6.7. PRODUCTES GENERATS.....	130
6.8. VALIDACIÓ EXTERNA DE L'ALGORITME: SUBESTUDI .....	131
6.9. FORTALESES I LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	134
6.10. IMPACTE DELS RESULTATS.....	138
□ EPÍLEG .....	141
7 - CONCLUSIONS .....	143
8 - LÍNIES DE FUTUR .....	147
9 - BIBLIOGRAFIA.....	151
10 - ANNEXOS I APÈNDIX.....	175
10.1. ANNEX 1: Llistat de CAP i Hospitals d'on es van seleccionar els pacients inclosos a l'estudi, dins de Catalunya .....	177
10.2. ANNEX 2: Quadern de recollida de dades a la visita basal del registre CARDIORISC .....	187
10.3. ANNEX 3: Diagnòstics procedents de la codificació de CIE-10 inclosos en els diversos grups de la variable principal combinada de morbiditat i mortalitat cardiovascular .....	191
10.4. ANNEX 4: Resolució d'aprovació del projecte per part del CEIC de l'IDIAP Jordi Gol.....	221
10.5. ANNEX 5: Model de consentiment informat associat a l'estudi CARDIORISC 223	
10.6. ANNEX 6: Resolució d'aprovació de la validació externa del projecte per part del CEIC de l'IDIAP Jordi Gol .....	225
10.7. ANNEX 7: Anàlisi de supervivència de les variables procedents del MAPA utilitzades per la creació del model de risc de morbiditat cardiovascular calculades per unitat de mesura .....	227
10.8. ANNEX 8: Detalls específics de la protecció dels coeficients i la funció de supervivència a 5 anys per a l'execució de l'algoritme de risc de morbiditat cardiovascular mitjançant <i>Blockchain</i> .....	229
10.9. ANNEX 9: Exemple d'aplicació del model predictor de risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular .....	231
10.10. ANNEX 10: Imatges de mostra de la versió virtual de la calculadora MAPA- RISC en la seva versió en català.....	233
10.11. ANNEX 11: Estudi realitzat per <i>Vinyoles et al.</i> <sup>182</sup> publicat l'abril de 2023 a la revista <i>Journal of Human Hypertension</i> .....	237
10.12. APÈNDIX: Suport, beques o premis concedits al projecte. ....	245

# RESUM / ABSTRACT





## RESUM

La prevalença d'hipertensió arterial (HTA) actual en adults és del 30-45%. Aquesta malaltia és un conegut factor de risc cardiovascular, de gran impacte sobre la salut de la població. S'ha demostrat que la reducció de la pressió arterial (PA) disminueix substancialment la morbiditat i mortalitat prematures. Actualment, el control de la HTA en el nostre medi encara és pobre, ja que només un 22,7% de tots els pacients hipertensos estan ben controlats, fet que comporta que sigui la causa principal de mortalitat d'origen cardiovascular en el continent europeu. A més, la malaltia cardiovascular és la primera causa de mort a escala mundial.

La PA ambulatoria, obtinguda mitjançant el monitoratge ambulatori de pressió arterial (MAPA) de 24 hores, s'ha associat a un major poder predictiu del risc cardiovascular que la PA clínica convencional. Fins avui en dia, existeixen diverses calculadores per estimar el risc cardiovascular mitjançant la PA clínica, entre d'altres variables, però fins al nostre coneixement, no hi ha cap model predictiu de risc cardiovascular que utilitzi les pressions ambulatòries i altres paràmetres aportats pel MAPA com són la relació entre les pressions nocturnes i diürnes i la variabilitat de PA.

Aquest estudi va dirigit a pacients en prevenció primària cardiovascular, i es basa en els paràmetres que es poden obtenir del MAPA: mitjanes de la PA i de la freqüència cardíaca (FC) de 24 hores, diürnes i nocturnes; variabilitat de PA de 24 hores, diürna i nocturna; mitjana de pressió de pols ambulatoria de 24 hores, patró tensional circadiari i ràtio nit-dia. Determina el valor pronòstic de cada un d'aquests paràmetres, i de forma secundària crea i valida un algoritme d'estimació de risc de morbiditat i mortalitat d'origen cardiovascular, inclosa la malaltia coronària, la malaltia cerebrovascular, l'ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, i l'arteriopatia perifèrica simptomàtica o amb revascularització o amputació. A més, genera una eina pragmàtica en forma de calculadora virtual per utilitzar aquest model predictiu a la pràctica clínica diària.

S'ha dissenyat un estudi de cohorts ambispectiu, multicèntric, en l'àmbit d'Atenció Primària i Unitats d'Hipertensió de Catalunya. S'han obtingut dades dels MAPA, de mesures de PA i FC clíniques, i comorbiditats de cada pacient del registre CARDIORISC de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial. S'han inclòs tots els pacients de 18 anys o més, amb una primera visita basal i un MAPA vàlids realitzats entre 2009 i 2014, i sense malaltia cardiovascular prèvia. S'han complementat les dades amb informació clínica i d'incidència d'esdeveniments cardiovasculars obtinguda del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP). El

seguiment dels esdeveniments d'origen cardiovascular s'ha realitzat fins al desembre de 2018. S'ha dut a terme una anàlisi de supervivència i s'ha creat un model predictiu de riscos proporcionals de Cox.

S'han inclòs finalment 3907 pacients. L'edat mitjana de la mostra és de 58 anys (desviació estàndard (DE) 13,8) i un 53,1% són homes. El temps de seguiment mitjà és de 6,68 anys (rang interquartílic 5,00-8,49). Els resultats obtinguts mostren que els paràmetres aportats pel MAPA de 24 hores són predictors de morbimortalitat cardiovascular, essent el paràmetre amb major poder predictiu la mitjana de pressió de pols de 24 hores, ja que per cada desviació estàndard que augmenta aquesta, el risc de patir un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular augmenta en un 83% (*hazard ratio*: 1,83 [interval de confiança del 95%: 1,71-1,96]). En termes de poder predictiu de morbimortalitat cardiovascular i per cada augment de desviació estàndard de cada paràmetre, segueixen la PA sistòlica nocturna amb un 56% de risc (1,56 [1,45-1,68]), la DE de la PA sistòlica diürna amb un 52% de risc (1,52 [1,40-1,66]), la PA sistòlica de 24 hores amb un 44% de risc (1,44 [1,33-1,56]), la ràtio nit-dia amb un 38% de risc (1,38 [1,27-1,49]), la DE de la PA sistòlica nocturna amb un 37% de risc (1,37 [1,25-1,49]), la PA sistòlica diürna amb un 36% de risc (1,36 [1,25-1,48]), i la DE de la PA sistòlica de 24 hores amb un 31% de risc (1,31 [1,20-1,43]). Finalment, s'ha creat un model predictiu de risc a 5 anys que inclou les pressions sistòlica i diastòlica diürnes, les pressions sistòlica i diastòlica nocturnes, la FC nocturna, i la DE de la PA sistòlica nocturna com a mesura de variabilitat, a més de l'edat, el sexe, la diabetis, el tabaquisme i la taxa de filtrat glomerular, per al càlcul del risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular d'entre 18 i 96 anys.

S'ha dut a terme una validació externa de l'algoritme de risc amb resultats positius.

S'ha conclòs que els paràmetres de MAPA estan associats amb l'aparició d'esdeveniments o mort d'origen cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular, atesos sota condicions de pràctica clínica habitual.

Aquest projecte aporta una millora de l'estimació del pronòstic cardiovascular amb la novetat d'incorporar valors obtinguts mitjançant MAPA als ja utilitzats factors de risc convencionals.

Paraules clau: Pressió arterial; Monitoratge ambulatori de pressió arterial; Hipertensió; Malalties cardiovasculars; Factors de risc cardiovasculars.



## ABSTRACT

The current prevalence of arterial hypertension (AHT) in adults is 30-45%. This disease is a well-known cardiovascular risk factor, with a major impact on the population's health. Lowering blood pressure (BP) has been shown to substantially decrease premature morbidity and mortality. Nowadays, the control of AHT in our environment is still poor, as only 22.7% of all hypertensive patients are well controlled, which means that it is the biggest cause of cardiovascular mortality in the European continent. In addition, cardiovascular disease is the leading death cause worldwide.

Ambulatory BP, obtained through 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), is associated with a greater cardiovascular risk predictive power than conventional clinical BP. To date, several calculators exist to estimate cardiovascular risk by clinical BP, among other variables, but to our knowledge, there is no cardiovascular risk predictive model that uses ambulatory pressures, and other ABPM parameters such as the relationship between night and day-period pressures and BP variability.

This study is addressed to patients at primary prevention of cardiovascular disease and is based on ABPM obtained parameters: 24-hour, day and night period BP and heart rate (HR) means; 24-hour, day, and night period BP variability; 24-hour ambulatory pulse pressure mean, circadian blood pressure pattern and night-to-day ratio. It aims to determine the prognostic value of each of these parameters, and secondarily creates and validates an algorithm for estimating the risk of cardiovascular morbidity and mortality, including coronary disease, cerebrovascular disease, hospital admission due to cardiac insufficiency, and symptomatic peripheral arteriopathy, or with revascularization, or amputation. In addition, it generates a pragmatic tool build as a virtual calculator to use this predictive model in daily clinical practice.

An ambispective, multicentric cohort study has been designed, carried out at Primary Care area and Hypertension Units in Catalonia. Data about ABPM, clinical measures of BP and HR, and comorbidities of each patient have been obtained from the CARDIORISC registry of the Spanish Society of Hypertension. It includes all patients aged 18 or over at primary prevention of cardiovascular disease, with a first baseline visit and a valid ABPM, performed between 2009 and 2014. The data have been completed with clinical information and incidence of cardiovascular events obtained from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP).

Cardiovascular events were monitored until December 2018. A survival analysis was performed, and a Cox proportional risk predictive model was created.

Finally, 3907 patients were included. The sample's mean age is 58 years (standard deviation (SD) 13.8) and 53.1% are men. The median follow-up time is 6.68 years (interquartile range 5.00-8.49). The results show that the parameters provided by the 24-hour ABPM are predictors for cardiovascular morbidity and mortality, being the 24-hour ambulatory pulse pressure mean the one with the greatest predictive power, as for each standard deviation that it increases, the cardiovascular event or mortality risk increases by 83% (hazard ratio: 1.83 [95% confidence interval: 1.71-1.96]). In terms of predictive power for cardiovascular morbidity and mortality and for each increase in standard deviation of each parameter, they follow as: the night-period systolic blood pressure mean with a 56% risk (1.56 [1.45-1.68]), the mean standard deviation of the day-period systolic blood pressure with a 52% risk (1.52 [1.40-1.66]), the 24-hour-period systolic blood pressure mean with 44% risk (1.44 [1.33-1.56]), night-day ratio with 38% risk (1.38 [1.27-1.49]), the mean SD of nighttime systolic blood pressure with 37% risk (1.37 [1.25-1.49]), daytime systolic blood pressure mean with 36% risk (1.36 [1.25-1.48]), and the mean SD of 24-hour-period systolic blood pressure with a 31% risk (1.31 [1.20-1.43]). Finally, a 5-year risk predictive model was created, including daytime systolic and diastolic BP means, nighttime systolic and diastolic BP means, nighttime heart rate mean, and mean SD of nighttime systolic blood pressure as a measure of variability; in addition to age, sex, diabetes, smoking status, and glomerular filtration, to calculate cardiovascular event or death risk in patients between 18 to 96 years of age at primary prevention of cardiovascular disease.

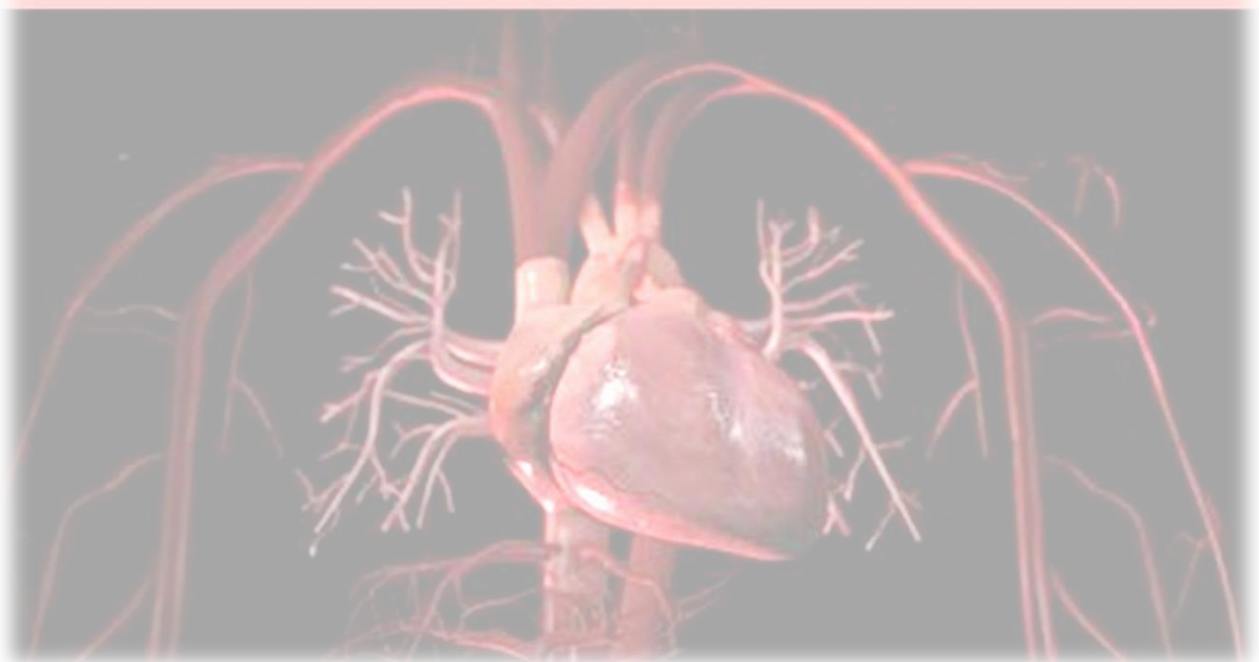
The risk algorithm was submitted to an external validation carried out with positive results.

It's concluded that ABPM parameters are associated with the occurrence of cardiovascular events or death in patients at primary prevention of cardiovascular disease, treated under routine clinical practice conditions.

This project adds the improvement of the estimation of cardiovascular prognosis with the novelty of incorporating ABPM obtained values to the already used conventional risk factors.

Key words: Blood Pressure; Ambulatory Blood Pressure Monitoring; Hypertension; Cardiovascular Diseases; Heart Disease Risk Factors.

# 1 - INTRODUCCIÓ





# 1 - INTRODUCCIÓ

## 1.1. Hipertensió arterial, el paradigma de la malaltia cardiovascular

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS)<sup>1</sup>, la Hipertensió Arterial (HTA) és una de les principals causes de mort prematura al món, afectant 1 de cada 4 homes i 1 de cada 5 dones, és a dir, a més de mil milions de persones a tot el món. La prevalença d'hipertensió arterial actual en adults està al voltant del 30-45%<sup>2</sup>, i és major del 60% en majors de 60 anys<sup>2-4</sup>, ja que és una malaltia relacionada amb l'envelliment del sistema cardiovascular.

La Pressió Arterial (PA) elevada és el principal factor de risc per desenvolupar qualsevol malaltia<sup>5,6</sup>, i concretament les malalties d'origen cardiovascular<sup>2,6-9</sup>; a la vegada, dins dels factors de risc cardiovascular és el més prevalent. Així, la reducció de les xifres de PA ha demostrat una reducció de la morbimortalitat, ja sigui d'origen cardiovascular com per qualsevol causa<sup>2,10-12</sup>. Així mateix, la primera causa de mort al món són les malalties d'origen cardiovascular segons els informes de la OMS<sup>13</sup>.

Aquestes dades mostren com la HTA presenta un gran impacte sobre la salut poblacional i sobre la seva morbimortalitat<sup>14-16</sup>. Un estudi de cohorts publicat el 2019 que va utilitzar dades procedents d'enquestes de salut fetes entre el 1976 i el 2017 procedents de 12 països diferents i que va incloure pacients d'entre 40 i 79 anys, amb dades de 526.336 participants totals, va observar que durant el pas dels anys s'han incrementat les taxes de tractament i de control de la HTA<sup>17</sup>. Durant els anys 80' i 90', les taxes de tractament estaven al voltant del 40% i les taxes de control de la HTA eren menors del 25%; en canvi, en els últims anys aquestes taxes estan al voltant del 80% i del 70%, respectivament<sup>17</sup>. Dels països inclosos, Espanya era un dels que presentava unes taxes de tractament i control menors<sup>17</sup>. Així, tot i ser una patologia tan prevalent, el control de les xifres de PA en el nostre medi, segueix sent pobre<sup>4,7,18-21</sup>. En un estudi realitzat el 2012 en població espanyola hipertensa es va observar que només un 48,5% dels pacients tractats estaven ben controlats, equivalent a un 22,7% de tots els pacients hipertensos<sup>4</sup>. En la mateixa línia, un estudi transversal de 17 anys de durada realitzat en població general anglesa, va observar com la prevalença de pacients hipertensos tractats controlats va augmentar des d'un 33% el primer any de seguiment, a un 63% a l'últim any de seguiment<sup>19</sup>. Aquestes xifres assereixen la necessitat d'augmentar el control d'aquesta patologia.

## 1.2. Monitoratge Ambulatori de Pressió Arterial, el diagnòstic més idoni

En l'última guia sobre el maneig de la Hipertensió Arterial de la Societat Europea de Cardiologia (ESC) i de la Societat Europea d'Hipertensió (ESH) publicada el 2023<sup>2</sup> es proposa, dins les recomanacions sobre el diagnòstic de la patologia, la realització del monitoratge de pressió arterial (MAPA) com a eina diagnòstica prioritària, sempre que sigui econòmicament i logísticament possible. El MAPA consisteix en un registre de múltiples mesures de PA durant l'activitat habitual de l'individu en estudi, i durant 24 hores seguides, aconseguint saber la PA fora de l'ambient sanitari. Actualment, aquesta tècnica es considera el "gold estàndard" de mesura de la PA, ja que ofereix diversos avantatges<sup>22</sup>. Per una banda, és el mètode que obté més lectures en condicions reals, a més d'incloure el període d'activitat i el període de son del pacient; per altra banda, permet valorar la variabilitat de les mesures de la PA i minimitzar la influència de factors externs<sup>18,23</sup>. Altra informació que ens dona el MAPA són les diferències entre la PA clínica i la PA ambulatoria<sup>18,23</sup>, motiu pel qual suposa el mètode diagnòstic d'elecció pels diferents fenotips d'HTA<sup>24</sup>, com s'explicarà més endavant. En resum, el MAPA ens mostra una pel·lícula sobre allò que passa amb la PA del pacient en tot moment durant un dia sencer i durant les seves activitats quotidianes, en comptes de la fotografia que mostra la PA clínica convencional.

Malauradament, tot i aquests avantatges que presenta el MAPA sembla que encara no és el primer mètode diagnòstic en la pràctica clínica<sup>18,21</sup>, principalment per dificultats en l'accés als aparells pertinents. Un estudi que es va realitzar en el nostre medi el 2018<sup>25</sup> mostrava com només un 49% dels centres d'atenció primària disposaven d'aparells per realitzar MAPA, no arribava a la meitat (47,5%) el nombre de professionals que consideraven el MAPA el millor mètode diagnòstic per la HTA, i només un 30% dels professionals recomanaven aquesta pràctica per al diagnòstic de la HTA. El motiu principal d'aquest baix ús era una falta d'accessibilitat i una falta de coneixement de la tècnica. Així doncs, actualment la mesura de pressió arterial clínica és el procediment més utilitzat pel diagnòstic i pel maneig o tractament de la HTA<sup>25</sup>. El motiu de falta de disponibilitat d'aparells de MAPA en alguns centres són els seus costos inicials<sup>18,25</sup>, tot i que en diverses ocasions ja s'ha demostrat que el benefici a llarg termini aportat pel maneig de la HTA amb MAPA és major que el cost inicial d'aquests aparells<sup>2,26-28</sup>.

El MAPA es duu a terme mitjançant un dispositiu que realitza mesures repetides de PA, habitualment programades cada 15 o 20 minuts en el període diürn, i cada 20-30 minuts en el període nocturn, i durant 24 hores seguides<sup>18</sup>. Es considera un registre acceptable si un percentatge major o igual al 70% de lectures és vàlid, o si hi ha un mínim de 20

lectures diürnes i 7 lectures nocturnes. Els paràmetres estandarditzats que monitora el MAPA en l'informe final són les lectures de pressió arterial i freqüència cardíaca (FC) dins els diferents períodes diürn i nocturn i la delimitació d'aquests, el càlcul de les mitjanes de PA (tant de 24 hores, del període diürn i del període nocturn), el patró circadiari son-vigília i la FC mitjana dels mateixos períodes<sup>18</sup>.

El procés de col·locació del MAPA presenta alguns detalls d'importància, com són deixar el braç immòbil durant la mesura de PA, realitzar l'activitat habitual, registrar les incidències, horaris de son i vigília, qualitat del son, i presa de medicació si és el cas<sup>18</sup>. S'haurà de col·locar en el braç no dominant, llevat que s'objectivi una PA significativament més elevada en el braç dominant, llavors es col·locarà en aquest<sup>18</sup>. S'haurà de tenir present la mida perimetral del braç del pacient per adaptar-hi la mida del braçal<sup>18</sup>.

Tot i que l'ús de la pressió ambulatoria encara no està àmpliament estès, històricament va ser descrita per primera vegada fa aproximadament 60 anys<sup>18,23,29-31</sup>, i des d'en fa més de 20, s'han volgut buscar uns valors definitoris d'HTA en pressió ambulatoria equivalents als de PA clínica prèviament definits<sup>32-35</sup>. En el nostre medi, seguint les guies europees d'HTA<sup>2</sup>, es defineix aquesta en termes generals, quan les xifres de PA clínica són iguals o majors de 140 en la PA sistòlica, o iguals o majors de 90 mmHg en la PA diastòlica. En altres àmbits, on s'usen per exemple, les guies americanes d'HTA<sup>10</sup>, les xifres generals definitòries d'HTA són més estrictes. El llindar actual de la HTA avaluada mitjançant el MAPA està calculat de forma estadística en referència al llindar de la PA clínica, de manera que la PA ambulatoria de 24 hores de 130/80 mmHg correspon a una PA clínica aproximada de 140/90 mmHg<sup>2,27,36-38</sup>. Segons la Societat Europea d'Hipertensió Arterial<sup>2</sup>, doncs, els límits definitoris d'HTA mesurats mitjançant MAPA es corresponen als valors de 130/80 mmHg en el període de 24 hores, 135/85 mmHg en el període diürn, i 120/70 mmHg en el període nocturn.

En termes fisiològics, la PA elevada es relaciona amb la hiperactivitat simpàtica, mecanisme que s'ha pogut avaluar clínicament mesurant el tràfic nerviós simpàtic eferent pel que fa al múscul, la secreció de noradrenalina sistèmica i regional o els seus nivells plasmàtics, la sensibilitat a la insulina, i amb l'avaluació de la PA durant l'activació i la desactivació dels baroreceptors arterials<sup>39</sup>. A més a més, s'ha observat que la magnitud de la HTA és proporcional a la magnitud d'aquests fenòmens. Durant la nit, es presenta una baixada fisiològica de la PA que suposa una descàrrega de pressió sobre els òrgans, i és per això que la PA nocturna es correspon a la PA mínima que impacta sobre aquests<sup>23</sup>. A més, disposem de l'avantatge que la PA nocturna no està

influenciada per l'activitat que duu a terme l'individu, cosa que sí que passa amb la mesura de PA diürna. Així doncs, la PA es caracteritza per un patró circadiari, amb valors superiors durant el dia, i que disminueixen a la nit de forma substancial<sup>2,40-43</sup>. Villani et al. van demostrar com aquest descens nocturn de la PA no es veia pertorbat per factors externs com el soroll, la presència del dispositiu o el funcionament del braçal de l'aparell de mesura quan es comparava la PA mesurada amb MAPA convencional amb la PA mesurada de forma intraarterial<sup>44</sup>.

Segons aquestes diferències de PA entre el període de vigília i el període de son, s'han definit els patrons circadiaris de PA<sup>27,45</sup>. El patró fisiològic, que es correspon a la caiguda fisiològica de la PA nocturna d'un 10 a un 20% respecte a la PA diürna, és el patró *dipper*. Una caiguda nocturna menor del 10% correspon a un patró circadiari *non-dipper*, i una caiguda major del 20% a un patró *dipper extrem*. Per altra banda, un augment de la PA nocturna respecte a la PA diürna es correspon al patró circadiari anomenat *riser*. Aquests patrons aporten un mitjà per avaluar aquest fenomen de forma qualitativa, però la mateixa relació es pot traduir a una modalitat quantitativa mitjançant la ràtio nit-dia, tal com s'exemplifica a la Taula 1.

*Taula 1: Patrons circadiaris d'HTA*

<b>Rati nit-dia:</b> PAS nocturna / PAS diürna	<b>PATRÓ CIRCADIARI</b>	<b>DEFINICIÓ</b>
<b>&lt;0,8</b>	" <i>Dipper</i> " extrem	Descens nocturn de la mitjana de PA més del 20% del valor diürn.
<b>0,8 - 0,9</b>	" <i>Dipper</i> "	Descens nocturn de la mitjana de PA entre el 10 i el 20% del valor diürn.
<b>&gt;0,9 a 1</b>	No " <i>dipper</i> "	Descens nocturn de la mitjana de PA menor del 10% del valor diürn.
<b>&gt;1</b>	" <i>Riser</i> " o " <i>Dipper</i> " revers	Ascens nocturn de la mitjana de PA respecte al valor diürn.

*Abreviatures: HTA: hipertensió arterial; PA: pressió arterial; PAS: pressió arterial sistòlica.*

Un paràmetre no tant conegut i menys usat en el dia a dia, és la variabilitat de pressió arterial. La PA es caracteritza per fluctuacions marcades a curt termini que es produeixen en un període de 24 hores (canvis batec a batec, minut a minut, hora a hora i del dia a la nit). També presenta fluctuacions a llarg termini que es produeixen durant períodes de temps més prolongats (des de dies, fins a mesos o anys)<sup>46,47</sup>. La variabilitat



que podem avaluar mitjançant el MAPA mesura l'estabilitat de la PA a curt termini, i estadísticament, es pot representar de diferents maneres: mitjana de les desviacions estàndard de la mitjana de PA de cada període, coeficient de variació (desviació estàndard dividida per la mitjana de PA), i variabilitat mitjana real (mitjana de les diferències, en valor absolut, entre mesures consecutives de PA)<sup>18,48</sup>.

Un altre paràmetre que permet avaluar el MAPA és la pressió de pols de 24 hores (PP24h). Aquesta es defineix com la diferència entre les mitjanes de la pressió arterial sistòlica (PAS) i la pressió arterial diastòlica (PAD) en el període de 24 hores. Fins ara es coneix que la PP24h és una mesura indirecta de la rigidesa arterial<sup>49</sup>.

També es pot avaluar la càrrega de PA, que consisteix en el percentatge de lectures de PA elevades per sobre el líndar en cada període; o l'elevació matutina de PA, consistent en la diferència entre la mesura al despertar i la mitjana nocturna<sup>18</sup>.

Com ja s'ha mencionat anteriorment, s'han establert també els anomenats fenotips d'HTA, segons les diferències entre la PA clínica i la PA ambulatoria mesurada per MAPA, els quals es distribueixen tal com s'observa a la Taula 2<sup>18</sup>.

*Taula 2: Fenotips d'hipertensió arterial*

	PA clínica normal	PA clínica elevada
PA ambulatoria normal (en els seus 3 períodes)	<p><b>Normotensió</b> (en pacients no tractats)</p> <p><b>HTA controlada</b> (en pacients tractats)</p>	<p><b>Hipertensió de bata blanca</b> (en pacients no tractats)</p> <p><b>HTA de bata blanca no controlada</b> (en pacients tractats)</p>
PA ambulatoria elevada (en un o més dels seus 3 períodes)	<p><b>HTA emmascarada</b> (en pacients no tractats)</p> <p><b>HTA emmascarada no controlada</b> (en pacients tractats)</p>	<p><b>HTA sostinguda</b> (en pacients no tractats)</p> <p><b>HTA no controlada</b> (en pacients tractats)</p>

*Abreviatures: HTA: hipertensió arterial; PA: pressió arterial.*

La hipertensió arterial de bata blanca o hipertensió clínica aïllada es defineix com l'elevació de la PA clínica, ja sigui una PA clínica sistòlica major o igual que 140 mmHg o una PA clínica diastòlica major o igual que 90 mmHg, amb una PA ambulatoria mesurada per MAPA dins la normalitat en els seus 3 períodes (de 24 hores, diürn i nocturn) en pacients no tractats<sup>2,18</sup>. La mateixa relació de xifres en pacients tractats amb

antihipertensius s'anomena hipertensió de bata blanca no controlada, a causa de l'efecte de bata blanca<sup>8</sup>.

Pel que fa a la prevalença actual de la HTA clínica aïllada, en alguns estudis poblacionals oscil·la des d'un 9% fins a poc més d'un 16%<sup>50,51</sup>. En altres estudis realitzats en població hipertensa la prevalença és més alta, podent arribar fins al voltant del 29%<sup>8,52,53</sup>.

La HTA emmascarada es defineix com l'elevació de la PA ambulatoria en algun dels seus períodes o en més d'un, amb xifres dins la normalitat en la PA clínica, en pacients no tractats<sup>2,8,18</sup>. La mateixa relació de xifres en pacients tractats amb antihipertensius s'anomena hipertensió emmascarada no controlada<sup>8</sup>.

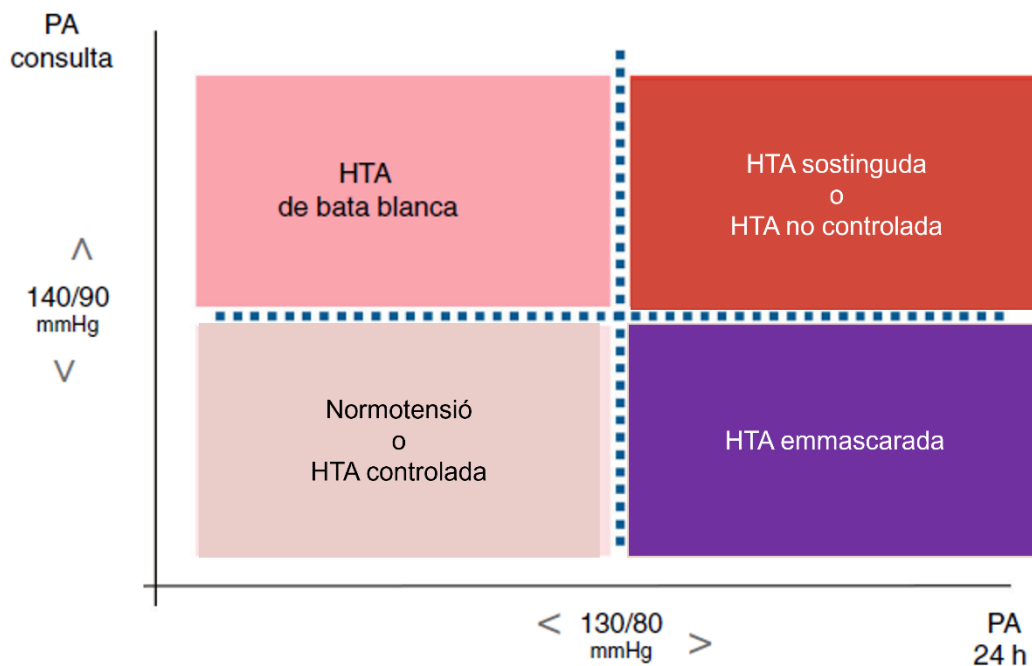
La prevalença de la HTA emmascarada observada en diversos estudis està entre el 13% i el 15%<sup>2,8,54-56</sup>. Per altra banda, en un estudi realitzat al nostre medi, es va trobar que en els pacients amb diagnòstic d'HTA, la prevalença d'HTA emmascarada no controlada era elevada, al voltant del 30%<sup>57</sup>. Aquest mateix estudi va observar com els pacients amb HTA emmascarada mal controlada tendien més a ser homes, amb un perfil de major risc cardiovascular, fumadors, amb diabetis, i amb pitjors nivells de triglicèrids<sup>57</sup>.

La HTA sostinguda es defineix com l'elevació de la PA ambulatoria en algun dels seus períodes, o en més d'un, juntament amb l'elevació de la PA clínica, en pacients no tractats. La mateixa relació de xifres en pacients tractats amb antihipertensius s'anomena HTA no controlada.

La normalitat de les xifres tant en el terreny clínic com en el terreny ambulatori s'anomena normotensió en el cas dels pacients no tractats, o HTA controlada en el cas dels pacients en tractament antihipertensiu.

Els 4 fenotips es poden veure exemplificats de forma més gràfica en l'esquema presentat a la Figura 1.

Figura 1: Fenotips d'HTA, adaptada de *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019 Oct-Dec;36(4):199-212.<sup>18</sup>



Abreviatures: HTA: hipertensió arterial; mmHg: mil·límetres de mercuri; PA: pressió arterial.

Així doncs, el MAPA ens dona molta informació que no es podria obtenir només amb la determinació de la PA clínica<sup>18,35</sup>. D'aquesta manera, les indicacions principals del MAPA es poden resumir de la següent manera<sup>18</sup>:

- Confirmar el diagnòstic de la HTA.
- Control de l'efectivitat del tractament.
- Identificar els diferents fenotips d'HTA.
- Valorar el patró circadiari de la HTA.
- Valorar la variabilitat tensional així com algunes alteracions, sigui HTA diürna o HTA nocturna, episodis d'hipotensió, o HTA matinal.
- Estudi de sospita d'HTA resistent o refractària o d'alt risc.

### 1.3. Risc cardiovascular, buscant la millor predicció

La importància del MAPA, però, no només radica en aquests valors afegits descrits anteriorment. En diversos estudis poblacionals i de cohorts s'ha objectivat que els valors de PA obtinguts per MAPA presenten una major correlació amb la morbiditat cardiovascular i amb la lesió orgànica que la PA clínica<sup>28,33,36,37,51</sup>.

Fa més de 40 anys es va iniciar la validació dels valors de PA ambulatoria. Ja el 1983, es va publicar un estudi on s'avaluava el risc de patir esdeveniments cardiovasculars fatals i no fatals segons la PA clínica i la PA ambulatoria, mostrant com la PA diürna era la que tenia major poder discriminant i sobretot per als pacients d'alt risc<sup>38,58</sup>.

Un estudi publicat per *Rizzoni et al.* el 1992<sup>59</sup> on es comparaven resultats de MAPA i PA clínica pel que fa a la resistència vascular (a partir de la PA mitjana i el flux sanguini postisquèmic màxim per pletismografia) i s'avaluava ecocardiogràficament la massa del ventricle esquerre (VE), trobava una correlació més estreta amb la mitjana de PA de 24 hores, o de dia o de nit que amb la PA clínica; en canvi, no trobava diferències significatives pel que fa a la resistència mínima vascular.

Posteriorment, un estudi publicat per *Staessen et al.* el 1999<sup>33</sup> va voler buscar quin era el pronòstic de patir un esdeveniment cardiovascular fatal o no fatal al cap de 2 anys, i comparant la PA ambulatoria envers la PA clínica, en pacients de 60 anys o més i HTA sistòlica aïllada, tractats i no tractats amb fàrmacs. Aquest va ser un dels primers estudis amb resultats rellevants en relació amb les diferències de predicció de risc entre les pressions ambulatories i clíniques. Es va observar que una PA sistòlica clínica de 160 mmHg era similar, en termes de risc cardiovascular, a una PA sistòlica de 24 hores de 142 mmHg (interval de confiança (IC) 95%: 128-156 mmHg), a una PA sistòlica diürna de 145 mmHg (IC 95%: 126-164 mmHg), i a una PA sistòlica nocturna de 132 mmHg (IC 95%: 120-145 mmHg). En el grup de pacients no tractats, la PA de 24 hores i la PA diürna, tot i ser ajustades per la PA clínica, esdevenien predictores d'esdeveniments cardiovasculars, concloent que en aquests pacients la mesura de PA ambulatoria era una millor predictora de risc cardiovascular envers la PA clínica convencional.

En els anys posteriors ha quedat palès i demostrat en nombrosos estudis que la PA ambulatoria és millor predictora d'esdeveniments cardiovasculars que la PA clínica<sup>33,60-64</sup>.

En primer lloc, la reproductibilitat de les mesures repetides de PA ambulatoria de 24 hores és major que la de les mesures repetides de PA clínica, tant en la pressió sistòlica com diastòlica, tal com mostra un estudi d'*Emelianov et al.*, realitzat en ancians amb HTA sistòlica aïllada, on el càlcul dels coeficients de reproductibilitat expressats com a percentatges de variació quasi màxima de la PA ambulatoria de 24 hores van resultar ser menors que els de la PA clínica<sup>65</sup>.

En segon lloc, alguns estudis mostren com el dany subclínic d'òrgans diana està més estretament relacionat amb la mitjana de 24 hores de PA ambulatoria que amb la PA clínica<sup>66,67</sup>, com per exemple amb la hipertròfia ventricular esquerra<sup>33,68,69</sup>, o amb l'accident vascular cerebral<sup>70,71</sup>. La massa del VE es correlaciona millor amb la PA sistòlica de 24 hores que no pas amb la PA clínica quan es controlen les xifres de PA amb tractament antihipertensiu durant 6 mesos<sup>72</sup>.

En altres termes, també s'ha demostrat que la mitjana de PA sistòlica o diastòlica de 24 hores té una relació més abrupta amb la morbiditat i mortalitat cardiovasculars que la corresponent PA clínica<sup>33,36,37,66,73-76</sup>, resultant així millor predictora d'esdeveniments cardiovasculars<sup>77</sup>, siguin fatals o no fatals. El fet que aquesta associació es mantingui, inclús ajustant per la PA clínica, dona suport a la hipòtesi que presenta un major valor pronòstic<sup>60,75</sup>.

Un estudi realitzat sobre població rural japonesa de 40 anys o més, amb un seguiment prospectiu de 10,8 anys, va trobar un poder predictiu major en els valors de la PA sistòlica ambulatoria per al risc de mort cardiovascular, que no en la PA sistòlica clínica. En ajustar per la PA diürna i nocturna, només la PA nocturna va predir de forma significativa el risc de mort cardiovascular<sup>51</sup>.

Un estudi poblacional dut a terme a Dinamarca en adults d'entre 41 i 72 anys en prevenció primària cardiovascular, amb un seguiment mitjà de 9,5 anys, va trobar que en el model de major ajustament, només la PA ambulatoria era predictora de mortalitat global i mortalitat cardiovascular, però no la PA clínica. A més, van observar com la relació entre la PA ambulatoria i la mortalitat global i cardiovascular era lineal i no tenia llindar, i estava íntimament relacionada amb el tabaquisme i l'edat<sup>74</sup>.

Un estudi publicat el 2023 per *Staplin et al.* a la revista *Lancet*<sup>64</sup> va demostrar com la PA sistòlica de 24 hores es va associar més intensament amb la mort per totes les causes (*Hazard Ratio* (HR): 1,41 per 1 increment de desviació estàndard (DE) [IC 95%: 1,36-1,47]) que la pressió arterial sistòlica clínica (1,18 [1,13-1,23]). Després de l'ajust per la pressió clínica, la pressió arterial de 24 hores es va mantenir fortament associada amb

la mortalitat per totes les causes (1,43 [1,37-1,49]), però l'associació entre la pressió arterial clínica i la mortalitat per totes les causes es va atenuar quan es va ajustar per la pressió arterial de 24 hores (1,04 [1,00-1,09]). El llarg període de seguiment de 9,7 anys (rang interquartílic (RIQ) 7,7-11,3) i la gran mida de la mostra (59.124 individus) d'aquest estudi, a banda de la recollida prospectiva de les dades, li confereixen una gran potència, que recolza l'epítom de què la pressió arterial ambulatoria ha demostrat ser més informativa sobre el risc de mort per totes les causes i mort cardiovascular que la pressió arterial clínica.

Tot i que, en general, el MAPA aporta una notable predicció del risc d'esdeveniments cardiovasculars, en diversos estudis, és la PA nocturna la que ha demostrat tenir el major poder predictiu. Per primera vegada, el 1988 *O'Brien et al.* van demostrar com una disminució reduïda de la PA nocturna podia comportar un risc d'esdeveniments cardiovasculars més elevat<sup>78</sup>. Per exemple, es va observar un major risc d'accident cerebrovascular en un grup de pacients sense descens nocturn de la PA (en aquest cas, amb una diferència entre PA diürna i nocturna menor de 10 mmHg en el cas de la PA sistòlica, i de 5 mmHg en el cas de la PA diastòlica)<sup>78</sup>.

L'estudi de *Staessen et al.*<sup>33</sup> ja mencionat, va observar com, en un grup de pacients de 60 anys o més amb HTA sistòlica aïllada no tractada, la PA sistòlica nocturna predeia de forma més acurada que la diürna la mortalitat global i cardiovascular. El risc cardiovascular va ser major en pacients amb una reducció de PA nocturna menys pronunciada, independentment de la PA de 24 hores. En termes de ràtio nit-dia, paràmetre que quantifica el descens de la PA nocturna envers la diürna, es va observar que per un increment del 10% de la ràtio nit-dia de PAS, el risc per tots els esdeveniments cardiovasculars augmentava en un 41% (HR: 1,41; IC 95%: 1,03-1,94); és a dir, que el risc cardiovascular augmentava quan el decrement fisiològic de la PA nocturna disminuïa. Així, la PA nocturna predeia els esdeveniments cardiovasculars ja fossin fatals o no, amb major poder predictiu que la PA diürna (HR: 1,22; IC 95%: 1,03-1,44) o la de 24 hores (HR: 1,23; IC 95%: 1,03-1,46)<sup>33</sup>.

Un estudi basat en cohorts prospectives de diversos països publicat per *Boggia et al.* el 2007 i amb una mitjana de 9,6 anys (percentil 5-95: 2,5-13,7) de seguiment va trobar que la PA ambulatoria nocturna, tot i ajustada per la PA ambulatoria diürna, era la millor predictora de mortalitat global, mortalitat cardiovascular, i mortalitat no-cardiovascular. En canvi, la PA ambulatoria diürna ajustada per la PA ambulatoria nocturna només va mostrar associació amb la mortalitat no-cardiovascular i amb uns nivells de PA més baixos associats a un major risc. Tant la PA ambulatoria diürna

com nocturna van ser predictores d'esdeveniments cardiovasculars no fatals i ICTUS, però en l'ajustament, la PA ambulatoria diürna perdia significació, i especialment en els pacients tractats. Els autors van associar aquesta troballa amb la falta d'efecte dels fàrmacs antihipertensius durant el període nocturn<sup>79</sup>.

Un estudi de *De la Sierra et al.* dut a terme el 2009, va observar com un patró clínic d'alt risc cardiovascular s'associava amb els patrons sense *dip* nocturn, cosa que suggeria que la baixada nímia de la PA nocturna suposava un marcador de més alt risc cardiovascular<sup>80</sup>. L'estudi ja comentat de *Boggia et al.*, mostrava com la ràtio nit-dia era predictora de mortalitat global, però en aquest estudi no es va trobar associació amb la combinació d'esdeveniments cardiovasculars fatals i no-fatals<sup>79</sup>.

Un altre estudi de *De la Sierra et al.*<sup>62</sup> dut a terme en població espanyola d'alt risc cardiovascular va observar com la PAS nocturna va ser el factor amb major poder predictiu per a l'aparició d'un esdeveniment cardiovascular (índex de risc per a cada augment de DE: 1,45; IC 95%: 1,29-1,59). A més, en dividir la PAS nocturna en tercils i en comparació amb el tercil més baix (PA < 115 mmHg), els valors entre 115 i 130 i superiors a 130 van augmentar el risc en un 32 i en un 52%, respectivament<sup>62</sup>.

Així doncs, en consensuar els valors de diferència diürna i nocturna, s'ha observat que cada un d'aquests patrons circadianis presenta diferències pel que fa al risc cardiovascular associat<sup>81,82</sup>.

Un estudi realitzat per *Verdecchia et al.*<sup>83</sup> va observar com en pacients hipertensos amb una reducció menor del 10% en la PA nocturna tant sistòlica com diastòlica s'objectivava un índex de massa del VE major que en pacients hipertensos amb una reducció de la PA nocturna major del 10% i de forma significativa. En l'estudi ja mencionat de *Rizzoni et al.*<sup>59</sup>, la resistència mínima vascular avaluada per pletismografia i la massa del VE van resultar ser majors en el subgrup de pacients amb PA que no reduïa significativament la PA durant la nit. Un altre estudi realitzat per *Palatini et al.*<sup>84</sup> en pacients amb HTA severa, va trobar major dany orgànic (hipertròfia del VE més severa calculada per ECG i radiografia de tòrax) de forma significativa en els pacients homes amb una major PA diastòlica nocturna avaluada per MAPA.

Posteriorment, en un estudi de *Schmieder et al.*<sup>85</sup> es va trobar que en pacients amb HTA essencial no tractada, la massa ventricular i l'índex de massa del VE valorats per ecocardiografia eren majors i de forma significativa en dones *no-dippers* que en dones *dippers*, divisió feta segons el descens nocturn major o menor del 10% en la

mitjana de PA nocturna respecte a la diürna, valorada per MAPA. En homes no es van trobar diferències significatives. Per altra banda, un estudi de *Schillaci et al.*<sup>86</sup> va concloure que el patró *non-dipper* era un predictor independent de la freqüència i de la complexitat de les arrítmies ventriculars en pacients no tractats amb HTA essencial, amb una *Odds Ratio* (OR) de 2,9 (IC 95%: 1,2-7,0).

Pel que fa al dany cerebrovascular, ja l'any 1992 es va trobar associació entre una caiguda de PA nocturna menor o absent en pacients ancians hipertensos, amb dany cerebrovascular silent (definit com a focus lacunars de baixa intensitat i hiperintensitat periventricular avançada)<sup>87</sup>. En els anys posteriors, es va trobar associació del patró circadiari *non-dipper* i la leucoaraiosi cerebral tot i l'ajust dels resultats per la PA clínica<sup>88</sup>; o una major associació entre una funció cognitiva reduïda (mesurada amb l'escala *Mini-Mental*) i un volum de matèria cerebral reduït (mesurat amb ressonància magnètica cerebral) amb una PA sistòlica nocturna elevada, però no amb les PA sistòlica de 24 h i diürna elevades, en pacients ancians hipertensos no tractats<sup>89</sup>.

Alguns estudis han mostrat una associació entre un descens reduït o l'elevació de la PA nocturna amb marcadors de dany renal com són la reducció de l'excreció de sodi nocturna<sup>90,91</sup>, o la presència d'albuminúria elevada<sup>92</sup>. Un estudi de *De la Sierra et al.*, va observar com el *dip* nocturn de PA estava relacionat amb un major risc cardiovascular, observant com una disminució insuficient de la PA nocturna estava associada amb pacients més ancians, més obesos i amb diabetis, així com amb antecedents de malaltia cardiovascular o renal<sup>93</sup>.

En nombrosos estudis, la categorització *dipper/no-dipper* ha mostrat tenir poca reproductibilitat, amb una variabilitat que oscil·la entre un 11 i un 50%<sup>94-99</sup> i dependre clarament dels valors absoluts de PA<sup>62,81</sup>. Un estudi dut a terme en població espanyola hipertensa inclosa en el registre de MAPA de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial va comparar la reproductibilitat del perfil circadiari de PA entre un període de 24 hores i un període més llarg (de 48 hores), observant que fins a un 24% dels individus presentaven canvis en el perfil circadiari de PA, independentment de si els pacients rebien tractament antihipertensiu o si el perfil circadiari inicial s'havia classificat com a *dipper* o *no-dipper*<sup>81</sup>. Alguns estudis no han trobat diferències pel que fa al patró circadiari entre registres separats en el temps<sup>100-102</sup>. Així, tot i que la majoria de resultats apunten al fet que el patró circadiari és poc reproduïble, es manté estable amb la presència d'altres factors, com per exemple la presència de diabetis o d'insuficiència renal<sup>99,102</sup>.



Un estudi publicat el 2019<sup>63</sup> que es va dur a terme amb les dades de la “Base de dades Internacional de Pressió Arterial Ambulatòria en Relació amb els Esdeveniments Cardiovasculars (IDACO o *International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome*) consistent en una cohort poblacional de més d'11.000 pacients de diversos continents i amb al voltant de 14 anys de seguiment, va observar que la PA sistòlica nocturna i la PA sistòlica de 24 hores eren les mesures amb major poder predictiu per un esdeveniment cardiovascular fatal o no fatal o per mortalitat global, inclús després de l'ajustament per la PA clínica. Això postula les PA ambulatòries de 24 hores i nocturna com les mesures òptimes per a calcular el risc cardiovascular.

Un metaanàlisi que tenia com a objectiu avaluar el poder predictiu de la PA ambulatòria diürna i nocturna i la seva ràtio en relació amb la morbimortalitat cardiovascular, en pacients hipertensos i en situació de prevenció primària, va trobar que les HR ajustades per cada DE incrementada de PA aportaven un major poder predictiu en el cas de la PA nocturna envers la diürna, determinant que la PA nocturna era el millor predictor d'esdeveniments cardiovasculars<sup>103</sup>.

Seguint els diversos patrons circadianis, el patró *riser*, on la PA nocturna supera en xifres la PA diürna, resulta ser el de major risc cardiovascular<sup>80,82</sup>. Un estudi de *De la Sierra et al.* publicat el 2012 i dut a terme sobre una cohort de població Espanyola va observar com els pacients amb patró *riser* eren els que tenien més tendència a presentar esdeveniments cardiovasculars<sup>62</sup>.

La superioritat pronòstica de la PA nocturna sobre els valors diürns es podria explicar per diversos mecanismes fisiològics, inclosa l'activació simpàtica, l'apnea del son i la natriuresi dependent de la PA, però també per una millor estandardització de la mesura de la PA mentre el pacient està estirat al llit i/o per la reducció de la variabilitat en perdre els estímuls externs i les activitats quotidianes<sup>62,79,80</sup>.

Així doncs, l'elevació de la PA mitjana de 24 hores, diürna i nocturna s'associa a un augment del risc cardiovascular, però això ocorre especialment amb l'elevació de la PA nocturna<sup>60,75,98,99</sup>. Així, el patró circadiari afegeix significança pronòstica a l'hora de predir els esdeveniments cardiovasculars, essent necessari tenir en compte la PA nocturna a l'hora de prendre decisions clíniques<sup>99</sup>.

Seguint el ritme circadiari fisiològic, durant les primeres hores després del despertar es produeix un increment de PA, el qual està relacionat amb l'augment del to simpàtic fisiològic que també té lloc en aquest moment<sup>106</sup>. S'ha vist en alguns estudis una

major incidència d'esdeveniments cardiovasculars durant aquest període<sup>107-109</sup>. Per altra banda, però, en l'estudi de *Staessen et al.*<sup>33</sup> ja mencionat, es va trobar que en augmentar la velocitat d'increment de la PA sistòlica matinal en 1 mmHg/hora disminuïa la incidència d'esdeveniments cardiovasculars en un 8% (HR: 0,92; IC 95%: 0,87-0,97). Tot i això, després de l'ajust per la PA diürna, aquest increment matinal de PA més ràpid també es va relacionar amb una PA nocturna menor (associada a un menor risc cardiovascular), fet que explica la controvèrsia exposada en aquest estudi.

Un estudi dut a terme per *Verdecchia et al.* el 2012<sup>110</sup> en pacients hipertensos sense tractament, va observar com la magnitud de la caiguda de la PA del dia a la nit s'associava directament amb la magnitud de l'augment de la PA abans del despertar, ja que al ser més gran la baixada nocturna, més gran era la pujada matinal<sup>110</sup>. En aquests subjectes, un augment discret de la PA matinal va ser un predictor independent d'esdeveniments cardiovasculars. Aquests resultats discrepen d'altres estudis on s'ha observat que la hipertensió matinal, és a dir, l'augment de la PA abans o durant el despertar, és predictora d'esdeveniments cardiovasculars<sup>111</sup>.

L'augment de la variabilitat de PA a curt i llarg termini s'ha associat també amb el desenvolupament, la progressió i la gravetat del dany cardíac, vascular i renal i amb un augment del risc d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat<sup>23,46,112-114</sup>.

L'estudi ja mencionat de *Palatini et al.* va trobar associació entre el dany orgànic i la variabilitat de PA: la major variabilitat de PA sistòlica del període diürn (essent avaluada la desviació estàndard d'aquesta PA) es va associar significativament a un major dany orgànic pel que fa a anormalitats retinals tant en homes com en dones<sup>84</sup>. Tot i això, no es van trobar els mateixos resultats en la DE de la PA diastòlica diürna. L'estudi ja mencionat de *Rizzoni et al.* va observar com la resistència mínima vascular avaluada per pletismografia es correlacionava de forma significativa amb la variabilitat de PA (avaluada amb la desviació estàndard de la mitjana amb valors obtinguts per MAPA)<sup>59</sup>.

Un estudi publicat per *Eguchi et al.*, que va seguir una cohort prospectiva durant un temps mitjà de seguiment de 53,8 mesos (DE 20,6), va demostrar com les DE de les PA sistòlica i diastòlica nocturnes estaven associades de forma independent a la incidència de malalties cardiovasculars (HR: 1,08; IC 95%: 1,01-1,16; HR: 1,13; IC 95%: 1,04-1,23, respectivament)<sup>109</sup>. Un estudi publicat el 2013 per *Kawai et al.*<sup>115</sup>, que va mesurar la variabilitat com a DE de la PAS en els períodes de 24 hores, diürn i nocturn del MAPA, va observar com una major variabilitat estava associada a un

major índex de resistència renal, un marcador indirecte d'ateroesclerosi. Tot i això, l'associació més forta va ser amb la variabilitat del període diürn i no nocturn<sup>115</sup>. Un altre estudi que va mesurar la variabilitat com a DE de la PAS i la PAD dels períodes diürn i nocturn, va observar associació d'una major variabilitat de la PAS del període diürn amb una major lesió d'òrgans diana (mesurada com a gruix de l'íntima mitjana, índex de massa del VE i albuminúria en grau A2)<sup>116</sup>. Finalment, altres estudis han mostrat com la variabilitat de la PA, mesurada per diverses tècniques estadístiques, estava associada a una major malaltia de petit vas cerebral subclínica<sup>117</sup> o a la malaltia vascular cerebral establerta<sup>118</sup>.

Per altra banda, un estudi publicat el 2013 va observar com la variabilitat a curt termini era més pronunciada en alguns fenotips d'HTA. Es van analitzar 1.701 individus de 73 anys o més i es va avaluar la variabilitat de PA mitjançant 7 índexs diferents, amb resultats que mostraven una major variabilitat en els fenotips d'HTA emmascarada i sostinguda, i menor en la HTA de bata blanca i la normotensió, tant en pacients tractats com no tractats<sup>119</sup>.

Així, tot i que l'evidència es decanta cap a la variabilitat nocturna com a la predictora de més pes, alguns estudis han aportat resultats controvertits<sup>104</sup>.

En l'estudi de *Staessen et al.* ja comentat, es mostra com la PA nocturna té menor variabilitat i dispersió que la PA diürna, calculant la mitjana del coeficient de variació dins de cada individu (8,7% [3,6%] en el període nocturn i 10,4% [3,3%] en el període diürn;  $p < 0,001$ )<sup>33</sup>. Durant la nit, l'activitat física i quotidiana no interfereix en la variabilitat de la PA, motiu pel qual disposem d'una variabilitat intrínseca basal i és el millor moment per mesurar-la.

Un altre paràmetre d'importància que es pot avaluar mitjançant el MAPA és la pressió de pols de 24 hores (PP24h). Aquesta es defineix com la diferència entre el valor de la PAS de 24 h i el valor de la PAD de 24 h. En diversos estudis s'ha relacionat una elevació d'aquest paràmetre amb una major rigidesa vascular<sup>120,121</sup>, amb la hipertròfia del VE i amb la presència d'ateroesclerosi carotídia<sup>122</sup>. En les guies de pràctica clínica actuals, s'ha definit un punt de tall de 60 mmHg com a pressió de pols (PP) clínica indicativa de dany orgànic<sup>2</sup>; en canvi, un estudi publicat el 2017 va determinar que l'equivalent al punt de tall per a la PP24h era de 55 mmHg<sup>123</sup>. Un augment de la PP es dona per definició quan es presenta un augment de la PAS, fet que es dona en pacients de més edat<sup>122-124</sup>, i que es correspon amb l'entitat de la hipertensió sistòlica aïllada. Així, una pressió de pols més elevada s'ha associat a un major risc cardiovascular<sup>120,124-127</sup>. Un estudi prospectiu dut a terme en una unitat d'HTA des del

1999 fins al 2019 va trobar que la PP24h era el 3r predictor en magnitud pels esdeveniments cardiovasculars després de la PAS de 24 hores i la PAS nocturna; en l'anàlisi de supervivència ajustada també es va observar que la PP major de 60 mmHg era la xifra definitiva de risc per a aquest paràmetre<sup>128</sup>. Un estudi prospectiu multicèntric dut a terme a Espanya i publicat l'any 2023 utilitzant dades de la cohort de l'estudi IBERICAN va determinar que els pacients amb una PP24h elevada tenien un risc cardiovascular 3,5 vegades més elevat que els pacients amb una PP normal<sup>124</sup>.

Recapitulant, tots aquests paràmetres mencionats aporten una informació més detallada de tots els matisos de la PA de cada pacient, a més d'aportar una predicció del risc de morbimortalitat cardiovascular més precís.

### 1.3.1. Els fenotips

A banda dels paràmetres obtinguts directament del MAPA, també podem trobar variacions en el risc cardiovascular per cada fenotip d'HTA<sup>129</sup>.

En un estudi de *Vinyoles et al.*<sup>52</sup> basat en el registre de MAPA de la Societat Espanyola d'Hipertensió arterial, es va observar que els pacients amb HTA de bata blanca, amb variabilitat de criteris diagnòstics més o menys estrictes, eren predominantment dones, d'edat igual o major de 55 anys, amb IMC elevat, i no fumadors/es, resultats similars que en d'altres estudis<sup>66,130-133</sup>; també es va observar major freqüència de pacients amb patró circadiari *no-dipper*, amb controvèrsia en l'associació de les variables "dislipèmia" i "insuficiència cardíaca".

Per altra banda, en aquest mateix estudi<sup>52</sup>, es va trobar una sensibilitat i especificitat diagnòstiques del facultatiu del 48,7% i 60,7%, respectivament, fet que mostra l'avantatge de realitzar el MAPA als pacients hipertensos per classificar-los dins el fenotip correcte.

Durant anys, s'ha tractat aquest fenomen com a innocent<sup>134</sup> pel que fa al risc cardiovascular, però en les últimes dècades diversos estudis ja han demostrat que aquesta afirmació és controvertida<sup>77,135-139</sup>. Un estudi de *Gustavsen et al.*<sup>77</sup> on es va seguir de forma prospectiva un grup de 566 pacients durant 10 anys, incloent-hi pacients normotensos, amb HTA de bata blanca i amb HTA establerta, va trobar una taxa d'esdeveniments cardiovasculars similar en aquests dos últims grups; ambdues taxes de risc cardiovascular molt més elevades que en el grup de pacients normotensos<sup>77</sup>,

mostrant així com la HTA de bata blanca es podia considerar com un estat de risc intermedi entre la normotensió i la HTA sostinguda. Aquest estat de risc superior a la normotensió s'ha observat en un gran nombre d'estudis fins al moment<sup>56,131,136,140</sup>. Un estudi realitzat en població general d'entre 25 i 74 anys dut a terme a Itàlia<sup>50</sup>, va trobar que l'índex de massa del VE en pacients amb HTA no tractats era major en pacients amb HTA de bata blanca i comparant amb normotensos. En els pacients amb hipertensió diastòlica de bata blanca, l'índex de massa del VE va ser un 8,7% major respecte als pacients amb normotensió ( $p < 0,01$ )<sup>50</sup>.

Una metaanàlisi<sup>135</sup> publicada el 2016 que avaluava 14 estudis de cohorts amb 29.100 participants i 8 anys de seguiment va demostrar que els individus amb HTA de bata blanca tenien una incidència d'esdeveniments cardiovasculars significativament més alta en comparació amb els pacients normotensos (OR: 1,73; IC 95%: 1,27-2,36), i una incidència de mortalitat cardiovascular també significativament més elevada (OR: 2,79, IC 95%: 1,62-4,80).

Una altra metaanàlisi publicada el 2017, on també es van incloure 14 estudis prospectius amb 20.445 participants de 18 anys o més amb HTA diagnosticada per MAPA o automesura de pressió arterial (AMPA) i que analitzava el risc d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat global, va concloure que els pacients amb HTA de bata blanca sense tractament antihipertensiu presentaven un augment del risc a llarg termini d'esdeveniments cardiovasculars del 38% (risc relatiu (RR): 1,38; IC 95%: 1,15-1,65) i de mortalitat global del 20% (RR: 1,20; IC 95%: 1,03-1,40), però això no s'observava en pacients amb HTA de bata blanca tractats, els quals tenien un risc combinat que s'acostava més al risc dels pacients amb normotensió<sup>137</sup>.

Un estudi dut a terme per *Neumann et al.*<sup>141</sup> va observar com, inclús els pacients amb HTA de bata blanca presentaven una similitud amb els pacients amb HTA sostinguda pel que fa a l'activitat parasimpàtica atenuada, fenomen que va ser avaluat amb la variabilitat de freqüència cardíaca en repòs. Aquesta similitud fisiològica explica la proximitat del risc cardiovascular dels pacients amb HTA de bata blanca al risc cardiovascular dels pacients amb HTA sostinguda.

En tenir en compte els 4 fenotips d'HTA, s'observa que el risc cardiovascular té una tendència creixent segons el fenotip<sup>143,144</sup>, tal com es descriu en l'estudi realitzat al Japó en població general de 40 anys o més, ja mencionat anteriorment<sup>56</sup>. El seguiment que es va dur a terme al llarg de 10 anys va mostrar que el risc de mortalitat cardiovascular combinat amb comorbiditat d'ICTUS en els 4 fenotips d'hipertensió arterial, era significativament més elevat en la HTA emmascarada respecte al grup

de normotensos (HR: 2,13; IC 95%: 1,38-3,29), i similar a la HTA sostinguda (HR: 3,29; IC 95%: 1,49-3,41), deixant la HTA de bata blanca com el grup amb menor risc (HR: 1,28; IC 95%: 0,76-2,14).

Per altra banda, s'ha associat el fenotip d'HTA emmascarada amb una PA nocturna elevada<sup>57,144,145</sup>. En l'estudi ja comentat de *Banegas et al.*<sup>57</sup> es va observar com en els pacients amb un fenotip d'HTA emmascarada n'hi havia quasi el doble que presentaven una elevació només de la PA nocturna envers els pacients amb una elevació només de la PA diürna (24,3 vs. 12,9%; p=0,001). Un estudi dut a terme en diversos centres d'atenció primària de Barcelona, va observar com no hi va haver diferències estadísticament significatives entre les mitjanes dels valors d'AMPA i els valors de MAPA diürn, però en canvi, hi va haver un major nombre de diagnòstics d'HTA emmascarada procedents del MAPA envers l'AMPA, fet que evidencia la importància del MAPA a l'hora de diagnosticar pacients amb HTA emmascarada exclusivament o predominantment nocturna<sup>146</sup>. Així mateix, és ben sabuda la relació entre la HTA emmascarada i l'apnea obstructiva del son<sup>145,147</sup>, fet que també porta el MAPA a ser el mètode diagnòstic d'elecció en els pacients amb aquesta sospita<sup>148</sup>.

Així, el risc cardiovascular dels pacients amb HTA emmascarada sembla ser intermedi entre la HTA de bata blanca i la HTA sostinguda<sup>55,56</sup>. En la metaanàlisi duta a terme per *Briasoulis et al.* publicada el 2016, s'observava un risc d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat cardiovascular creixent entre la normotensió, la HTA de bata blanca, i la HTA sostinguda<sup>135</sup>.

La HTA sostinguda, doncs, és el fenotip de major risc cardiovascular<sup>77</sup>, com ja s'ha comentat en diversos estudis que comparen el risc cardiovascular dels diferents fenotips.

Tal com s'ha esmentat abans, una de les indicacions del MAPA és identificar i diagnosticar quin fenotip d'HTA presenta el pacient, el qual també aporta valor pronòstic al risc cardiovascular<sup>18</sup>.

Queda palès, doncs, que el MAPA és indispensable per ajustar millor el risc cardiovascular de cada pacient.

#### **1.4. Justificació de l'estudi**

És fonamental, doncs, el control òptim de la hipertensió arterial per contribuir en la prevenció de la malaltia cardiovascular. El MAPA ha demostrat aportar una gran quantitat d'informació plena de matisos que difícilment es podrien detectar sense aquest monitoratge. Així, l'ús del MAPA és preferible per al diagnòstic i el maneig de la HTA, generalitzant-se cada vegada més en la pràctica clínica diària.

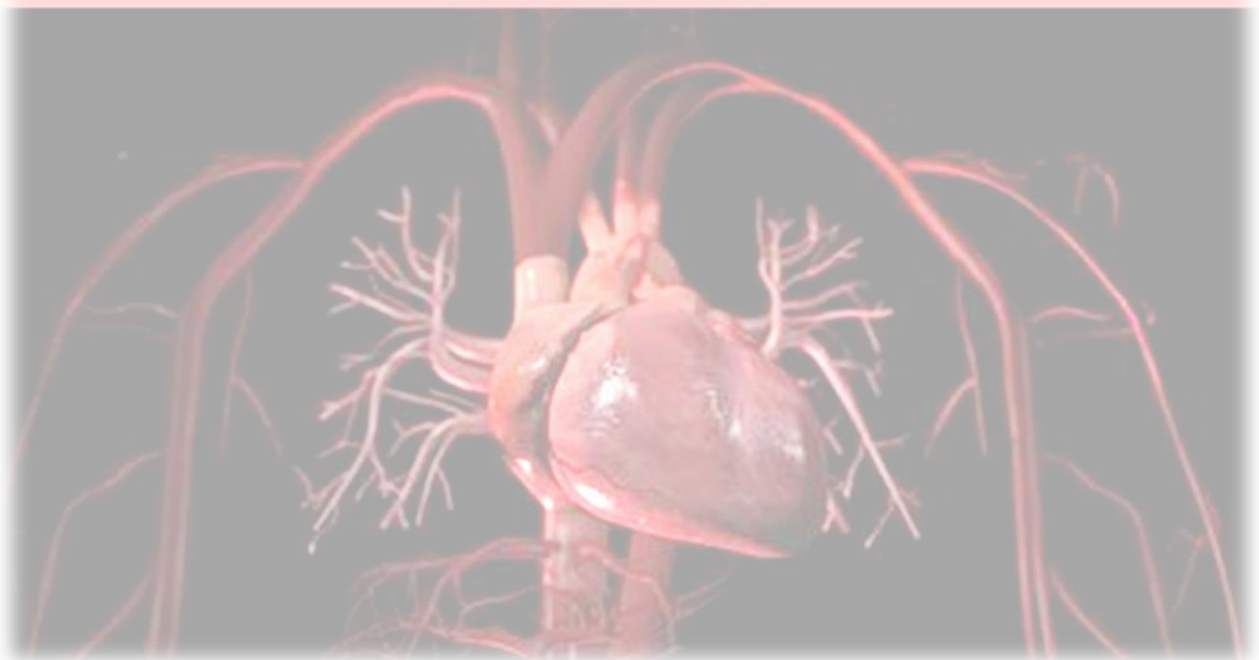
La PA ambulatoria s'ha associat a una predicció més acurada del risc cardiovascular, en comparació a la PA clínica, la qual s'utilitza habitualment a la pràctica diària per al diagnòstic i control de la malaltia. Altres paràmetres aportats pel MAPA poden ajudar a l'estimació d'aquest risc, i l'única manera d'avaluar-los és a través d'aquesta tècnica. Actualment i fins al nostre coneixement, no hi ha cap estudi publicat que avaluï totes les variables obtingudes a través del MAPA, que ponderi el valor independent de cada una d'aquestes i que demostrï el seu valor predictiu sobre la morbimortalitat cardiovascular.

Així doncs, es pretén amb aquest estudi ajudar a millorar l'estimació del pronòstic cardiovascular en prevenció primària amb la novetat d'incorporar valors de pressió ambulatoria, variabilitat tensional, pressió de pols ambulatoria, freqüència cardíaca nocturna, així com el patró tensional circadiari, als ja utilitzats factors de risc convencionals. Aquests resultats generen un impacte beneficiós sobre la salut cardiovascular de la població.





## 2 - HIPÒTESI



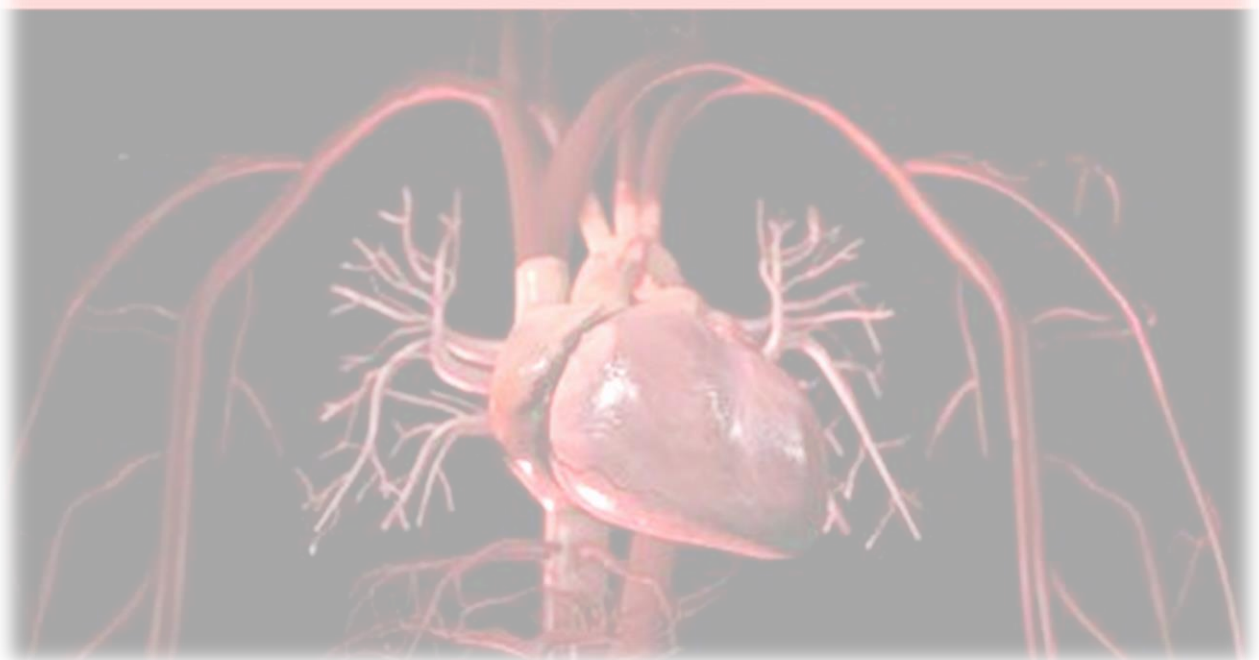


## 2 - HIPÒTESI

Les variables obtingudes mitjançant el Monitoratge Ambulatori de Pressió Arterial de 24 hores (MAPA) (pressions arterials mitjanes, desviacions estàndard de les mitjanes de pressió arterial, freqüència cardíaca nocturna mitjana, ràtio de pressió arterial nit-dia i pressió de pols mitjana de 24 hores) són factors de risc associats a morbiditat i mortalitat cardiovascular, en pacients sense malaltia cardiovascular prèvia.



## 3 - OBJECTIUS





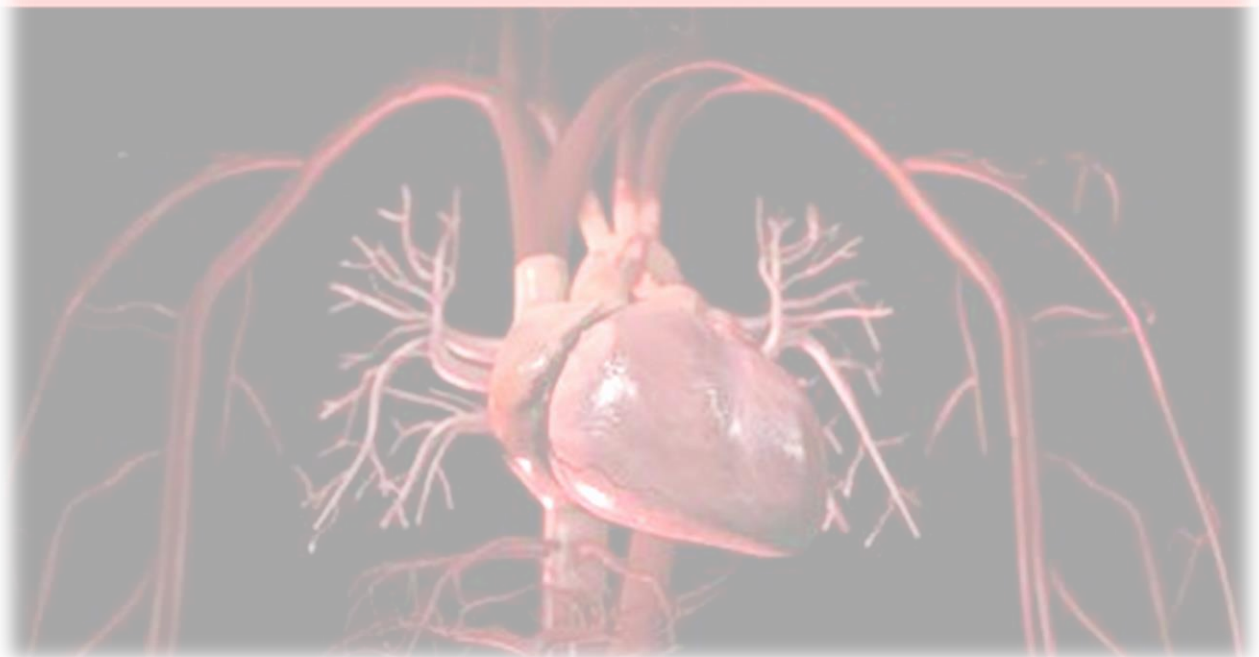
### 3 - OBJECTIUS

- Objectiu principal:  
Avaluar l'associació entre les variables obtingudes del MAPA i la morbimortalitat cardiovascular en pacients sense malaltia cardiovascular prèvia.
- Objectius secundaris:
  - Determinar el valor pronòstic independent de les variables obtingudes del MAPA, com són la mitjana de pressió arterial ambulatòria (de 24 hores, diürna i nocturna), la variabilitat de pressió arterial, la mitjana de pressió de pols ambulatòria de 24 hores, la mitjana de freqüència cardíaca nocturna, i el patró tensional circadiari, sobre la incidència d'esdeveniments i mortalitat d'origen cardiovascular en pacients sense malaltia cardiovascular prèvia.
  - Crear un model predictiu (algoritme) d'estimació de risc de morbimortalitat cardiovascular per a pacients sense malaltia cardiovascular prèvia a partir de les variables obtingudes del MAPA.
  - Realitzar la validació externa de l'algoritme d'estimació de risc cardiovascular.
  - Crear recursos virtuals en qualitat d'aplicació calculadora per *web* i per mòbil, per facilitar l'ús de l'algoritme d'estimació de risc cardiovascular per a pacients en prevenció primària cardiovascular.





# 4 - METODOLOGIA





## 4 - METODOLOGIA

### 4.1. DISSENY

Estudi observacional de cohorts, ambispectiu o mixt.

### 4.2. ÀMBIT D'ESTUDI

S'han estudiat dades de pacients inclosos a la base de dades CARDIORISC de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial, a nivell multicèntric, que engloba tant l'àmbit d'Atenció Primària com Unitats d'Hipertensió Hospitalàries de Catalunya. Els diversos Centres d'Atenció Primària (CAP) i Centres Hospitalaris d'on s'han extret les dades per realitzar l'estudi es poden consultar a l'Annex 1.

### 4.3. NIVELLS DE POBLACIÓ - PARTICIPANTS

**Població diana:** població atesa a Catalunya, de 18 anys o més i sense malaltia cardiovascular prèvia.

**Població d'estudi:** S'ha seleccionat la població catalana inclosa al registre CARDIORISC, base de dades de MAPA de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial.

El registre CARDIORISC va néixer l'any 2004 per promoure l'ús del MAPA a la pràctica clínica diària en l'àmbit d'Atenció Primària i Unitats d'Hipertensió Hospitalàries, mitjançant la implementació de monitors de MAPA en diversos centres clínics<sup>52,62,149</sup>. Suposa la major base de dades mundial d'aquests registres, ha estat aprovada pels comitès d'ètica dels diferents centres participants, i compta amb el suport de la Societat Europea d'Hipertensió<sup>23,52,62,149,150</sup>. Consisteix en una plataforma digital on més de 1.200 investigadors, que han estat entrenats en la tècnica i protocol establerts, realitzen un MAPA en condicions estandarditzades<sup>27,28</sup> als pacients seleccionats, i envien el registre conjuntament amb informació clínica obtinguda en una primera visita basal, a una plataforma *web*. S'obté un informe de resultats a temps real i els registres estan dipositats en un repositori protegit<sup>52,62,149,150</sup>.

Els pacients compresos dins el registre CARDIORISC han estat seleccionats pels seus facultatius, segons els següents criteris de selecció (tots han d'haver estat presents):

- Edat major o igual a 18 anys.
- Complir alguna de les indicacions recomanades per a la realització d'un MAPA<sup>27,28,149</sup>: sospita d'hipertensió de bata blanca o emmascarada, hipertensió resistent o refractària, hipertensió d'alt risc, dubtes en el diagnòstic d'hipertensió arterial, avaluació de l'eficàcia del tractament, estudi del patró tensional circadiari, o indicació segons el criteri clínic de cada investigador.
- Haver signat el consentiment informat.

**Mostra:** Per dur a terme aquest estudi, s'ha realitzat un mostreig de casos consecutius sobre aquesta base de dades descrita anteriorment, inclosos a la mostra els pacients segons els següents criteris:

- Criteris d'inclusió: Pacients procedents del registre CARDIORISC introduïts entre 2009 i 2014, de 18 anys o més, amb dades vàlides i completes procedents de la visita basal i del primer MAPA realitzat, i sense malaltia cardiovascular prèvia.
- Criteris d'exclusió:

- Antecedents de malaltia cardiovascular (infart agut de miocardi o altra malaltia coronària, ICTUS isquèmic o altre accident vascular cerebral, ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca descompensada, o arteriopatia perifèrica: amputació o revascularització a extremitats inferiors o diagnòstic de malaltia vascular perifèrica simptomàtica).
- Antecedents d'arrítmies cardíagues (fibril·lació auricular, batecs ectòpics ventriculars freqüents)<sup>52</sup> que poguessin interferir amb el registre oscil·lomètric de pressió arterial.
- Informació incompleta procedent dels registres de CARDIORISC, sigui en la història clínica o en l'exploració física.
- Informació incompleta procedent del seguiment a la història clínica compartida de Catalunya.
- Dades no vàlides procedents dels registres de CARDIORISC: MAPA realitzats amb un braçal inadequat al perímetre braquial, registres amb percentatge de lectures de pressions arterials vàlides inferior al 70%, registres de durada inferior a 24 hores, registres amb períodes d'una hora o més sense cap lectura tensional, registres amb menys de 14 mesures durant el període d'activitat o amb menys de 7 mesures durant el període de descans.

#### 4.4. FONTS D'INFORMACIÓ I RECOLLIDA DE DADES

En el moment d'incloure cada pacient en el registre CARDIORISC es va realitzar una primera visita basal presencial als pacients seleccionats, en la qual es van recollir dades sociodemogràfiques i clíniques, i es va realitzar una exploració física que incloïa dues lectures de pressió arterial clínica en condicions basals i dues lectures de freqüència cardíaca en condicions basals recollides d'acord amb procediments estandarditzats<sup>23,24,151</sup>. De cada pacient es van registrar les dades referents a la patologia concomitant i antecedents mèdics, i al tractament farmacològic habitual d'aquell moment. Es va realitzar el MAPA de 24 hores, utilitzant aparells validats i calibrats (*Spacelabs 90207* i *Watch BP*<sup>152</sup>). Els monitors van ser programats per obtenir lectures tensionals cada 20 minuts al llarg de les 24 hores i es va ajustar la mida del braçal al perímetre del braç dels pacients. Els registres es van realitzar en dies laborables i es va recomanar als pacients que realitzessin les seves activitats habituals durant el registre. Es va recomanar també que es mantingués el braç estirat i immòbil en el moment de la lectura de pressió arterial. Es van definir els períodes de son i vigília segons els manifestats pels pacients<sup>149</sup>. El quadern de recollida de dades utilitzat en la primera visita basal es pot consultar a l'Annex 2.

Les dades clíniques referents als esdeveniments i mortalitat d'origen cardiovascular s'han obtingut, de forma retrospectiva, del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP)<sup>153</sup>. Es tracta d'un sistema validat<sup>154</sup>, que conté la informació procedent de la informatització de les històries clíniques d'Atenció Primària de la població atesa catalana. Les dades clíniques referents als ingressos hospitalaris d'insuficiència cardíaca s'han obtingut del registre Conjunt Mínim de Bases de Dades (CMBD). El seguiment d'incidència d'esdeveniments i mortalitat d'origen cardiovascular en els pacients inclosos s'ha realitzat fins al 31 de desembre de 2018.

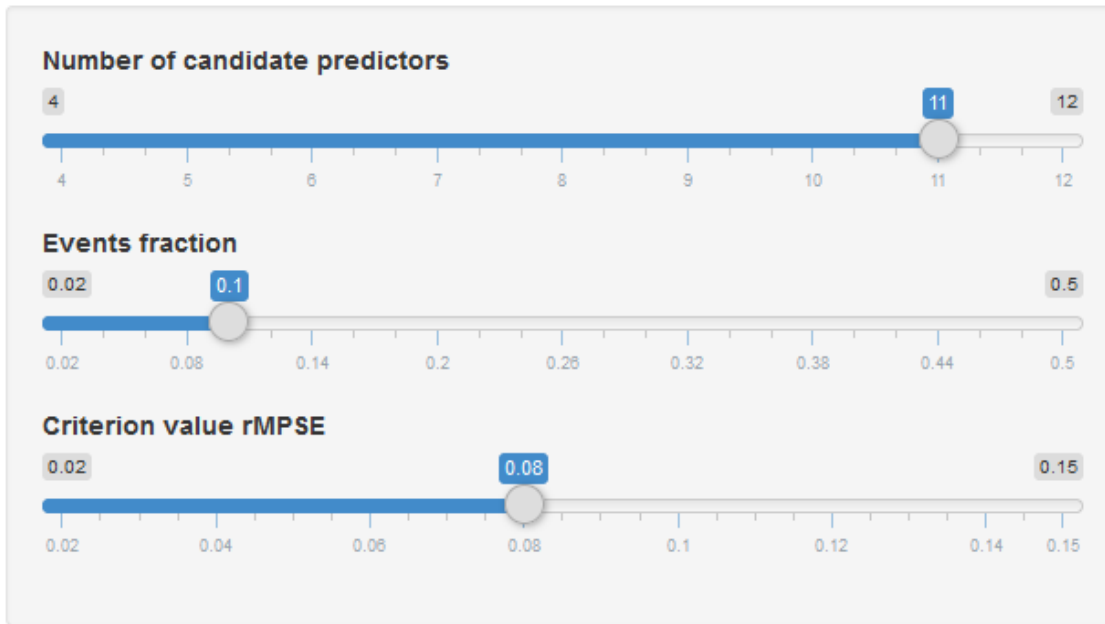
#### 4.5. CÀLCUL DE LA MIDA DE LA MOSTRA

Per calcular la mida de la mostra suficient per poder desenvolupar el model predictiu s'ha utilitzat el procediment basat en 4 passos proposat per *Riley et al.*<sup>155</sup> i publicat el 2020 per a models de predicció per a resultats de temps fins a l'esdeveniment. La metodologia emprada pels autors està disponible també com a eina interactiva a <https://mvansmeden.shinyapps.io/BeyondEPV/>.

Aquesta metodologia estableix que la mida de la mostra del conjunt de dades de desenvolupament ha de ser prou gran per obtenir una equació de model predictiu que sigui fiable quan s'aplica a la població diana. Quan es desenvolupen models de predicció per a resultats de temps fins a l'esdeveniment, una regla general establerta per calcular la mida de la mostra requerida és assegurar que hi hagi almenys 10 esdeveniments per a cada paràmetre predictor que s'hagi considerat incloure en l'equació del model predictiu. Per dur a terme el càlcul de la mostra mínima necessària cal identificar la taxa d'esdeveniments del resultat previst en la població objectiu, el nombre de predictors candidats i l'error de predicció previst (de manera que es garanteixi que el model proposat tingui de mitjana un error de predicció petit en les probabilitats d'esdeveniment estimades a la població objectiu). El valor final de la mostra necessària estarà condicionada per aquests paràmetres.

En aquest cas, per calcular la mida de la mostra del model construït en aquest estudi s'han considerat 11 predictors candidats, una taxa d'esdeveniments del 10% i un error de predicció absolut mitjà de 0,08. La selecció d'aquests paràmetres es pot veure a la Figura 2.

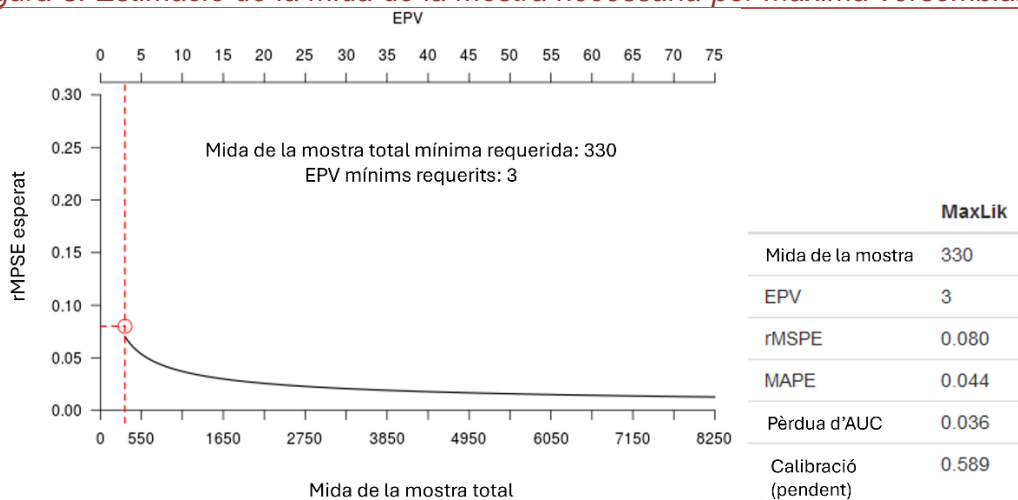
*Figura 2: Taxa d'esdeveniments del resultat previst en la població objectiu, nombre de predictors candidats i error de predicció previst pel càlcul de la mida de la mostra*



Abreviatures: rMPSE: root mean squared percentage error (arrel de l'error quadràtic percentual mitjà).  
 Traduccions: Number of candidate predictors = Nombre de predictors candidats; Events fraction = taxa d'esdeveniments; Criterion value rMPSE = valor criteri de rMPSE.

Com a resultat, s'han obtingut el gràfic que marca el punt òptim requerit i la taula de resultats amb el càlcul dels valors i els índexs de validació estimats que es poden observar a la Figura 3. L'estimació del model d'aquest estudi s'ha dut a terme per màxima versemblança (*MaxLik*).

*Figura 3: Estimació de la mida de la mostra necessària per màxima versemblança*



Abreviatures: AUC: area under the curve (àrea sota la corba); EPV: esdeveniments per variable; MAPE: mean absolute percentage error (error percentual absolut mitjà); MaxLik: màxima versemblança; rMPSE: root mean squared percentage error (arrel de l'error quadràtic percentual mitjà).

Així doncs, caldrà una mostra total de com a mínim de 330 individus.



## 4.6. VARIABLES

### Variable dependent principal d'estudi:

Variable combinada de morbiditat cardiovascular i mortalitat cardiovascular: aparició d'un esdeveniment cardiovascular o mort d'origen cardiovascular durant el període de seguiment. Els esdeveniments cardiovasculars inclosos en la variable combinada són els compresos en els grups de malalties següents:

- Infart agut de miocardi o altra malaltia coronària.
- ICTUS isquèmic o altre accident vascular cerebral.
- Ingress hospitalari per insuficiència cardíaca descompensada.
- Arteriopatia perifèrica: amputació o revascularització a extremitats inferiors o diagnòstic de malaltia vascular perifèrica simptomàtica.

S'han seleccionat els diagnòstics que corresponen als grups de malalties anteriorment esmentats segons la codificació CIE-10-ES segona edició de 2020<sup>156</sup>.

El detall de cada classificació i els codis diagnòstics inclosos en la variable combinada es poden consultar a l'Annex 3.

### Variables independents principals:

- Mesures clíniques: extreptes de l'exploració física realitzada a la visita basal segons recomanacions estandarditzades<sup>149,151</sup>:
  - Pressions arterials sistòlica i diastòlica clíniques: mitjana de la PA sistòlica i mitjana de la PA diastòlica corresponent a dues preses de PA, mesurades en condicions basals i amb un tensiòmetre oscil·lomètric automàtic validat i calibrat de PA, havent esperat 5 minuts de repòs prèviament a l'inici de la primera presa, separades per 1 minut com a mínim, en sedestació.
  - Freqüència cardíaca clínica: mitjana de la FC corresponent a dues preses de FC mesurades en condicions basals i amb un tensiòmetre oscil·lomètric automàtic validat i calibrat, havent esperat 5 minuts de repòs prèviament a l'inici de la primera presa, separades per 1 minut com a mínim, en sedestació, i en braç control.
  - Classificació del grau d'Hipertensió Arterial: classificació segons les xifres de PA clínica<sup>2</sup> tal com s'observa a la Taula 3.

*Taula 3: Classificació del grau d'hipertensió arterial*

Grau d'hipertensió arterial	Xifres de PA sistòlica i PA diastòlica
Normotensió	120-129 i/o 80-84 o xifres menors
PA normal-alta	130-139 i/o 85-89
HTA Grau 1	140-159 i/o 90-99
HTA Grau 2	160-179 i/o 100-109
HTA Grau 3	≥ 180 i/o ≥ 110

*Abreviatures: HTA: hipertensió arterial; PA: pressió arterial.*

- Variables procedents del MAPA<sup>2,24</sup>:
- PA sistòlica mitjana de 24 hores: mitjana de les preses de PA sistòliques realitzades durant el registre de 24 hores.
  - PA diastòlica mitjana de 24 hores: mitjana de les preses de PA diastòliques realitzades durant el registre de 24 hores.
  - PA sistòlica mitjana diürna: mitjana de les preses de PA sistòliques realitzades durant el registre del període de vigília referit pel pacient.
  - PA diastòlica mitjana diürna: mitjana de les preses de PA diastòliques realitzades durant el registre del període de vigília referit pel pacient.
  - PA sistòlica mitjana nocturna: mitjana de les preses de PA sistòliques realitzades durant el registre del període de son referit pel pacient.
  - PA diastòlica mitjana nocturna: mitjana de les preses de PA diastòliques realitzades durant el registre del període de son referit pel pacient.
  - FC mitjana de 24 hores: mitjana de les preses de FC realitzades durant el registre de 24 hores.
  - FC mitjana diürna: mitjana de les preses de FC realitzades durant el registre del període de vigília referit pel pacient.
  - FC mitjana nocturna: mitjana de les preses de FC realitzades durant el registre del període de son referit pel pacient.

- Pressió de pols mitjana de 24 hores: mitjana dels valors diferencials entre les PA sistòliques i les PA diastòliques durant el registre de 24 hores.
- Ràtio de PA nocturna i diürna (Ràtio nit-dia): quocient entre els valors mitjans de PA sistòliques nocturna i diürna segons la fórmula present a la Taula 4<sup>23</sup>.
- Patró circadiari de PA: classificació segons la ràtio nit-dia, com es pot observar també a la Taula 4. Per realitzar l'anàlisi s'ha pres el perfil *dipper* com a referència, ja que segueix el ritme fisiològic de la PA.

*Taula 4: Classificació del patró circadiari de PA i la ràtio nit-dia corresponent*

Ràtio nit-dia: (PAS nocturna / PAS diürna)	PATRÓ CIRCADIARI	DEFINICIÓ
<0,8	<i>Dipper extrem</i>	Descens nocturn de la mitjana de PA major del 20% del valor diürn.
0,8 - 0,9	<i>Dipper</i>	Descens nocturn de la mitjana de PA entre el 10 i el 20% del valor diürn.
>0,9 a 1	<i>No dipper</i>	Descens nocturn de la mitjana de PA menor del 10% del valor diürn.
>1	<i>Riser</i>	Ascens nocturn de la mitjana de PA respecte al valor diürn.

*Abreviatures: PA: pressió arterial; PAS: pressió arterial sistòlica.*

- Desviació estàndard mitjana: desviació estàndard de la mitjana dels valors de cada variable de pressió arterial ambulatoria, com a mesura de la variabilitat tensional<sup>2,23,24</sup>. S'ha calculat per a la PA sistòlica de 24 hores, la PA diastòlica de 24 hores, la PA sistòlica diürna, la PA diastòlica diürna, la PA sistòlica nocturna, i la PA diastòlica nocturna.
- Classificació segons el fenotip d'hipertensió arterial: classificació segons la combinació de la mesura de PA clínica i la mesura de PA ambulatoria de 24 hores<sup>2,24</sup>, tal com es pot veure a la Taula 5.

*Taula 5: Classificació segons el fenotip d'hipertensió arterial*

Fenotips d'hipertensió arterial	Xifres de PA clínica	Xifres de PA de 24 h
Normotensió	<140/90	<130/80
HTA de bata blanca	≥140/90	<130/80
HTA emmascarada	<140/90	≥130/80
HTA sostinguda	≥140/90	≥130/80

*Abreviatures: h: hores; HTA: hipertensió arterial; PA: pressió arterial.*

#### Variables independents secundàries:

- Variables demogràfiques:
  - Edat: determinada en el moment de realització del MAPA, en anys.
  - Sexe: home o dona.
- Variables obtingudes del registre CARDIORISC referents a la història clínica i exploració física realitzades a la visita basal, i a proves complementàries presents en la història clínica del pacient realitzades durant el seguiment habitual:
  - Tabaquisme: consum diari regular de més d'una cigarreta al dia.
  - Consum elevat d'alcohol: Consum d'alcohol diari de més de 40 grams en homes, i 20 grams en dones.
  - Índex de massa corporal (IMC); pes (kg) dividit per alçada (m<sup>2</sup>).
  - Diabetis mellitus tipus 2: presència o absència de la malaltia com a antecedent patològic, i segons criteris de l'*American Diabetes Association* vigents en el moment de l'entrada al registre<sup>157,158</sup>.
  - Dislipèmia: presència o absència de la malaltia com a antecedent patològic, i segons els següents criteris: colesterol total > 250 mg/dl, o colesterol LDL > 155 mg/dl, o colesterol HDL < 40 mg/dl en homes o < 48 mg/dl en dones<sup>14</sup>, o estar en tractament amb hipolipemians.
  - Colesterol total: a partir de les determinacions sèriques de cada pacient, escollint la determinació més propera a la realització del MAPA, i amb un període màxim de +/- 1 any.

- Disminució del filtrat glomerular (dFG): determinada pel filtrat glomerular  $<30$  mL/min/m<sup>2</sup>, estimat a través dels paràmetres analítics i antropomètrics (analítica més pròxima +/- 1 any a la visita basal) del pacient.
  - Filtrat glomerular (FG): estimació de la funció renal mitjançant la fórmula CKD-EPI a partir de les determinacions sèriques de cada pacient, escollint la determinació més propera a la realització del MAPA, i amb un període màxim de +/- 1 any.
  - Tractament antihipertensiu: presència o no de tractament farmacològic antihipertensiu a la visita basal.
  - Horaris de vigília-son referits pel pacient.
- Temps de seguiment: període de temps transcorregut entre la realització del MAPA i el diagnòstic d'un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular. En els casos en els quals no es va produir cap esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, el seguiment va finalitzar el 31 de desembre de 2018.

## 4.7. ANÀLISI ESTADÍSTICA

S'ha realitzat una anàlisi descriptiva utilitzant el nombre i percentatge per variables categòriques, mitjana i desviació estàndard per variables contínues, o mediana i percentils en variables amb distribució no normal.

S'han calculat les taxes de prevalença i d'incidència d'esdeveniment cardiovascular o mort cardiovascular, amb els corresponents intervals de confiança del 95%. S'ha realitzat l'anàlisi de supervivència per a cada esdeveniment mitjançant el mètode de *Kaplan-Meier* i s'han comparat les corbes de supervivència mitjançant el *Log-rank* test.

En l'anàlisi de supervivència s'ha obtingut la HR per cada increment de DE en les xifres extrems del MAPA. Per realitzar el càlcul de la ràtio nit-dia s'ha aplicat la DE com a factor de correcció divisor.

Per obtenir l'estimació del risc cardiovascular s'ha desenvolupat un model considerant una única base de dades. L'obtenció de l'equació predictiva per al càlcul del risc de morbimortalitat cardiovascular s'ha basat en l'ajust d'un model de regressió de riscos proporcionals de Cox.

La variable combinada d'esdeveniment cardiovascular o mort cardiovascular ha estat considerada com a variable dependent i s'ha inclòs cada predictor com a variable independent. Així, en aquest model, la probabilitat d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular s'ha obtingut a través de la funció de supervivència estimada per a un individu amb valors de les variables independents  $x_1, \dots, x_k$  a un cert temps  $t$ .

$$P(t|x_k) = 1 - S(t|x_k) = 1 - [S_0(t)]^{\exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k)}$$

On  $k$  és el nombre de variables incloses al model,  $S_0(t)$  és la funció de supervivència basal (la qual és no paramètrica i inespecífica, i depèn dels valors de  $t$  i no de  $x$ ); i on  $\beta_k$  són els coeficients associats a cada variable independent  $x_k$ .

Per la creació del model de risc s'ha utilitzat l'anàlisi de supervivència realitzada per increment d'unitat de mesura pel que fa a les variables procedents del MAPA (1 mmHg en el cas de les PA, 1 bpm en el cas de la FC, i 1 mmHg en el cas de la DE), en lloc de la mateixa anàlisi realitzada per unitat de DE tal com s'ha dut a terme per a l'anàlisi de supervivència inicial.

S'han executat múltiples models de risc amb les diverses variables disponibles a la base de dades. Cada model ha sigut ajustat pels factors de risc i les potencials variables de confusió. L'assumpció de riscos proporcionals ha sigut avaluada mitjançant els residus de *Schoenfeld*.

Les variables seleccionades per compondre el model de risc final són les que han permès obtenir els millors valors de validació interna, a més de considerar també la seva rellevància clínica. En l'anàlisi multivariada de les variables incloses en el model predictiu de risc, cada una ha sigut ajustada per tota la resta de variables també incloses en el model. L'equació resultant ha sigut utilitzada per estimar el risc cardiovascular i s'ha creat l'algoritme corresponent.

Per tal de dur a terme la validació interna del model s'han utilitzat tècniques de remostreig (*bootstrapping* o *cross-validation*): s'ha escollit com el millor model el que ha presentat un major poder discriminant i un millor calibratge, així com una millor bondat d'ajust (el millor  $R^2$  de Nagelkerke i el millor criteri d'informació d'Akaike (AIC)), però a la vegada tenint en compte la rellevància clínica de cada variable predictora. La discriminació dels models de Cox ha sigut avaluada mitjançant el *c-statistic* i el calibratge ha sigut avaluat mitjançant *calibration plots*. Per al càlcul dels índexs de validació s'han considerat 100 repeticions.

Per tal de tenir en compte la presència de dades mancants (*missing*) i reduir el biaix de selecció que comporta l'anàlisi dels casos complets, s'han aplicat models d'imputació múltiple (MICE). En aquest cas s'ha considerat  $m=25$  com el nombre de *datasets* imputats tenint en compte el percentatge de valors mancants a les dades.

L'algoritme procedent del model predictiu presentat en aquest estudi i traduït en calculadora de risc s'ha dissenyat per calcular el risc d'esdeveniment o mort cardiovascular a 5 anys. La fórmula i les dades obtingudes d'aquest càlcul han estat protegides mitjançant la tecnologia *Blockchain*.

D'acord amb els valors obtinguts pel que fa al risc d'esdeveniment o mort cardiovascular a 5 anys, s'ha dividit la mostra en quartils. Aquesta divisió s'ha realitzat per cada *dataset* imputat, ja que el model s'ha dissenyat aplicant tècniques d'imputació múltiple dels *missings*. Per fer l'estimació s'ha realitzat una combinació de valors mitjançant les lleis de *Rubin*.

L'anàlisi estadística ha sigut duta a terme mitjançant els programes SPSS versió 25.0 o superior, R versió 4.1.1 o superior.

#### **4.8. GENERACIÓ DE PRODUCTES**

Per poder utilitzar el model de risc de forma pràctica s'ha creat un nomograma, és a dir, la representació gràfica de l'equació resultant del model predictiu de risc presentada en l'apartat anterior **4.7. Anàlisi estadística**.

Per traduir el model de risc en una eina útil i còmode a la pràctica clínica diària s'ha creat una calculadora de risc virtual en format d'aplicació per *Android* i de full de càlcul en línia, anomenada MAPA-RISC.



#### **4.9. CONSIDERACIONS ÈTIQUES**

El projecte ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, amb la resolució P17/078, la qual es pot consultar a l'Annex 4.

Tots els pacients inclosos en aquest estudi van signar un consentiment informat prèviament, model disponible per consultar a l'Annex 5.

Les dades dels subjectes inclosos en l'estudi s'han tractat d'acord amb la Llei Orgànica 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal, i la normativa que la desenvolupa; s'ha mantingut i es mantindrà l'anonimat dels subjectes inclosos en l'estudi, i dels investigadors que han dut a terme la recollida de dades. No s'ha cedit ni se cedirà cap dada de caràcter personal dels subjectes de l'estudi.

La vinculació amb les bases de dades del SIDIAP s'ha realitzat de manera encriptada irreversible i facilitada per l'IDIAP Jordi Gol. La vinculació informàtica amb la base de dades CARDIORISC compta amb el suport del Grup de Treball en MAPA (CARDIORISC) de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial.

## **4.10. VALIDACIÓ EXTERNA DE L'ALGORITME: SUBESTUDI**

### **4.10.1. Introducció i Justificació:**

La validesa externa descriu l'eficàcia amb què els resultats d'un experiment es poden generalitzar a diferents persones, llocs o moments<sup>112</sup>. Les investigacions científiques clíniques pretenen obtenir resultats que no només es puguin aplicar als participants de l'estudi, sinó que es puguin fer servir sobre tota la població. Aquesta extrapolació de resultats és part del que busca fer l'estadística inferencial<sup>112,159</sup>. La validació externa d'un model predictiu consisteix a fer prediccions de resultats en els individus d'un nou conjunt de dades, utilitzant el model original, i posteriorment comparar-les amb els resultats observats<sup>160</sup>.

En aquest subestudi s'ha realitzat la validació externa de l'algoritme obtingut com a resultat principal del projecte "Valor pronòstic del monitoratge ambulatori de pressió arterial de 24 hores sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular" per tal de valorar com el susdit pot ser aplicable i extrapolable a diferents poblacions.

### **4.10.2. Hipòtesi:**

L'algoritme de risc cardiovascular derivat del projecte "Valor pronòstic del monitoratge ambulatori de pressió arterial de 24 hores sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular" és aplicable a una població externa.

### **4.10.3. Objectius:**

Validació externa de l'algoritme de risc derivat del projecte "Valor pronòstic del monitoratge ambulatori de pressió arterial de 24 hores sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular".

#### 4.10.4. Metodologia:

**4.10.4.1. Disseny, participants i fonts d'informació:** S'ha dissenyat un estudi de validació. El tipus de validació externa que s'ha dut a terme ha estat mitjançant una cohort externa, amb dades de l'àmbit d'atenció primària. S'han obtingut dades pseudonimitzades registrades al programa d'història clínica informatitzada utilitzada en l'atenció clínica oferida per part de l'Institut Català de la Salut anomenat Estació clínica d'Atenció Primària (ECAP) i també del CMBD. La base de dades ha estat aportada per la Unitat Tècnica de la Gerència Territorial de Barcelona de l'Institut Català de la Salut, i conté dades pertanyents als seus CAP de Barcelona Ciutat. El recull de la informació s'ha realitzat de forma retrospectiva, incloent-hi les dades del primer MAPA i les dades d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat global dels pacients seleccionats.

- Criteris d'inclusió:

- Tots els pacients majors de 18 anys que tinguin registre dels valors de MAPA a la base de dades des de l'1/01/2008 fins al 28/02/2020.

- Criteris d'exclusió:

- Pacients amb esdeveniment cardiovascular previ a la realització del MAPA (infart agut de miocardi o altra malaltia coronària, ICTUS isquèmic o altre accident vascular cerebral, ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca descompensada, o arteriopatia perifèrica: amputació o revascularització a extremitats inferiors o diagnòstic de malaltia vascular perifèrica simptomàtica) o arrítmia cardíaca per fibril·lació auricular (ACxFA).
- Pacients sense valors de pressió arterial clínica al llarg de l'any previ a la realització del MAPA.

#### 4.10.4.2. Variables:

Variables del pacient:

- Data de registre del primer MAPA (la qual defineix la visita basal).
- Edat: basal, en anys.
- Sexe: home o dona.
- Factors de risc registrats fins a 1 any previ a la visita basal (els més propers a la visita basal):
  - IMC.
  - Tabaquisme (sí/no).
  - Consum de risc d'alcohol (sí/no).
- Tractament antihipertensiu actiu en el moment de la visita basal (sí/no).

- Tractament amb hipolipemians actiu en el moment de la visita basal (sí/no).
- Patologia concomitant fins a la visita basal:
  - o Diabetis mellitus tipus 2 (sí/no).
  - o Hipercolesterolèmia (sí/no).
  - o Hipertensió arterial (sí/no).
- Dades analítiques fins a 1 any previ a la visita basal (analítica més propera a la visita basal):
  - o Perfil lipídic: nivells de colesterol total.
  - o Filtrat glomerular estimat.
  - o Creatinina sèrica.
- Valors de pressió arterial clínica, sistòlica i diastòlica, registrats (els més propers previs a la visita basal).
- Freqüència cardíaca registrada (la més propera prèvia a la visita basal).
- Valors registrats del MAPA basal: PA de 24 hores (sistòlica i diastòlica), PA diürna (sistòlica i diastòlica), PA nocturna (sistòlica i diastòlica), FC nocturna, desviació estàndard de la PA sistòlica nocturna.

Variables de seguiment:

- Data de fi de seguiment 28/02/2020 en pacients sense esdeveniment cardiovascular, o data del primer esdeveniment cardiovascular (infart agut de miocardi o altra malaltia coronària, ICTUS isquèmic o altre accident vascular cerebral, ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca descompensada, o arteriopatia perifèrica: amputació o revascularització a extremitats inferiors o diagnòstic de malaltia vascular perifèrica simptomàtica) registrats a ECAP o CMBD o mort per qualsevol causa.
- Tipus d'esdeveniment cardiovascular: que corresponen als següents diagnòstics segons codis CIE-10-ES:
  - o Infart agut de miocardi o altra Malaltia coronària (I20-I25.9, I46-I46.9, R96-R96.1).
  - o ICTUS isquèmic o altre accident vascular cerebral (I60-I69.998, G45-G46.8).
  - o Ingrés per Insuficiència cardíaca descompensada (I50,I51.9).
  - o Amputació o revascularització a extremitats inferiors o diagnòstic de malaltia vascular perifèrica (I70-I79.8).
  - o Mortalitat específica d'origen cardiovascular.
- Temps de seguiment (entre visita basal i data de fi de seguiment/data de trasllat).

#### 4.10.4.3. Anàlisi estadística:

S'ha realitzat una anàlisi descriptiva utilitzant el nombre i percentatge per a variables categòriques, mitjana i desviació estàndard per variables contínues, o mediana i percentils per variables amb distribució no normal.

S'han calculat les taxes de prevalença i d'incidència de mort per qualsevol causa i/o esdeveniment cardiovascular, amb els corresponents intervals de confiança del 95%. S'ha realitzat l'anàlisi de supervivència per a cada esdeveniment mitjançant el mètode de *Kaplan-Meier* i s'han comparat les corbes de supervivència segons grup d'estudi mitjançant el *Log-rank test*. Per tal d'assegurar potència estadística suficient, s'ha calculat el nombre necessari d'esdeveniments d'interès a obtenir de 100<sup>160</sup>.

Per obtenir l'estimació del risc cardiovascular s'ha ajustat un model de riscos proporcionals de Cox amb mort per qualsevol causa i/o esdeveniment cardiovascular com a variable dependent i considerant les variables independents de l'algoritme prèviament desenvolupat, a excepció de la variable "desviació estàndard de la PA sistòlica nocturna" a causa de la manca de dades. L'equació resultant ha estat utilitzada per estimar el risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global.

La discriminació del model de Cox ha estat avaluada mitjançant el *c-statistic* i el calibratge ha estat avaluada mitjançant *calibration plots*. S'han comparat les mesures de *performance* (precisió, discriminació, calibratge) del model final amb el model prèviament desenvolupat en l'estudi principal.

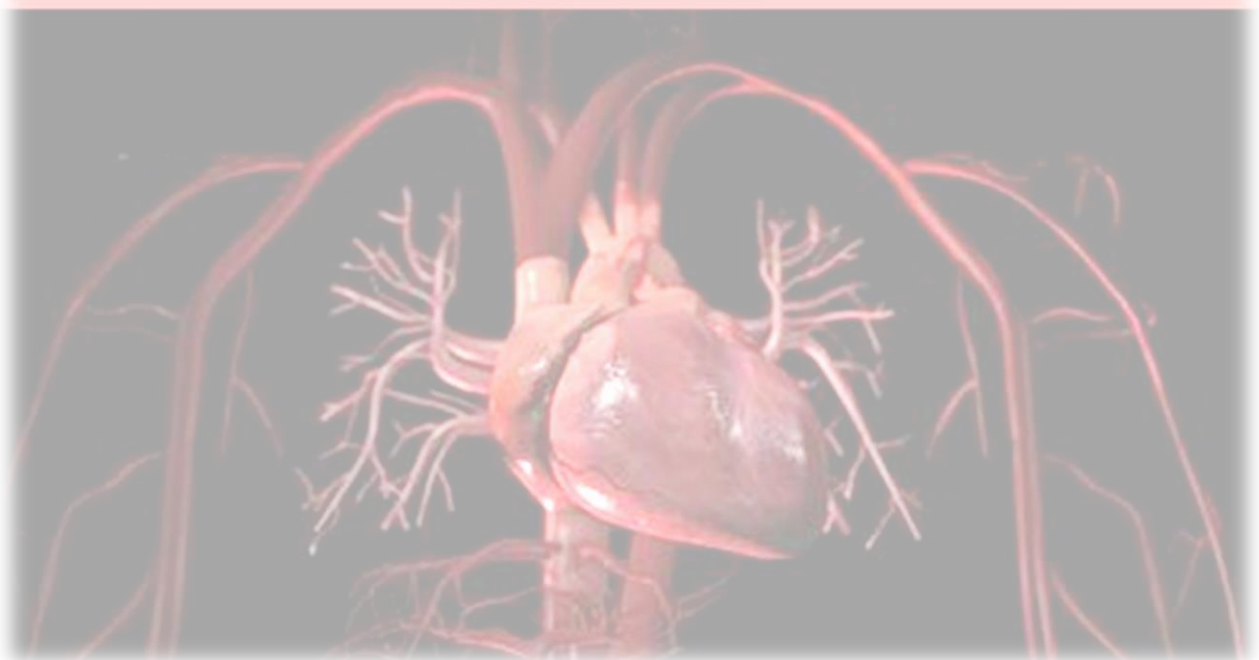
Per tal de tenir en compte la presència de dades mancants (*missings*) i reduir el biaix de selecció que comporta l'anàlisi dels casos complets, s'han aplicat models d'imputació múltiple (MICE).

L'anàlisi estadística s'ha dut a terme mitjançant els programes SPSS versió 25.0 o superior i R versió 4.1.1 o superior.

#### **4.10.5. Consideracions ètiques:**

El projecte de validació externa de l'algoritme principal ha estat aprovat pel CEIC de l'IDIAP Jordi Gol, amb la resolució 22/044-P (Annex 6). Les dades utilitzades per a cada variable analitzada a l'estudi s'han obtingut de la història clínica electrònica, i han estat pseudonimitzades prèviament al seu tractament. L'equip investigador es compromet a mantenir la confidencialitat i l'anonimat de les dades dels pacients inclosos a l'estudi de validació externa conforme al Reglament 2016/678 del Parlament Europeu i del Consell del 27 d'abril de 2016 de Protecció de Dades i Llei Orgànica 3/2018 del 5 de desembre de 2018.

# 5 - RESULTATS





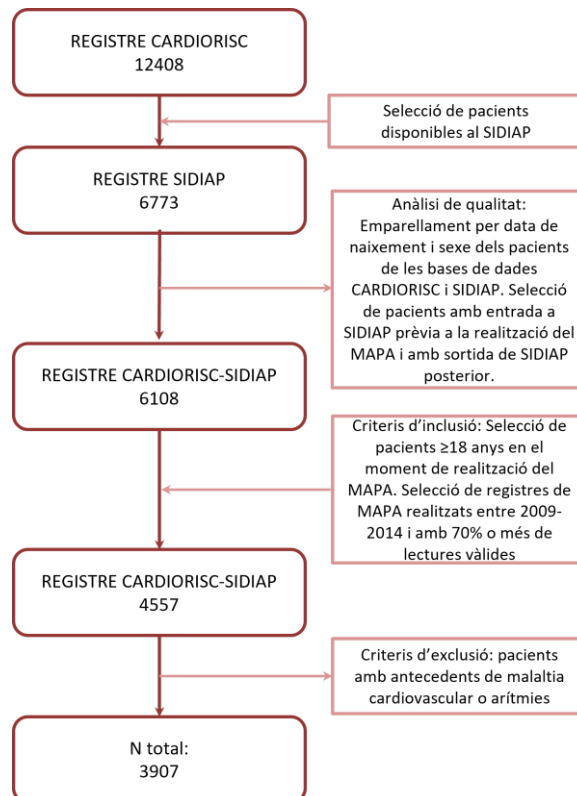


## 5 - RESULTATS

### 5.1. SELECCIÓ DE LA MOSTRA

Dels 12.408 pacients disponibles dins el registre CARDIORISC, s'han seleccionat inicialment els pacients dels quals també s'ha disposat de dades completes procedents del SIDIAP, reduint-se el nombre de pacients a 6.773. Posteriorment, s'ha realitzat una anàlisi de qualitat consistent en l'emparellament per data de naixement i sexe entre les dues bases de dades esmentades. S'han seleccionat només aquells pacients dels quals les seves dades haguessin estat introduïdes al SIDIAP amb data prèvia a la seva introducció corresponent al registre CARDIORISC (entrada al SIDIAP prèvia a la data de realització del MAPA); en el cas que les dades d'aquests pacients haguessin deixat d'estar disponibles al SIDIAP, s'han seleccionat aquelles en les quals la seva absència fos posterior a la introducció corresponent al registre CARDIORISC (sortida del SIDIAP posterior a la realització del MAPA), reduint-se el nombre de pacients a 6.108. Finalment, s'han aplicat els criteris d'inclusió i exclusió detallats a l'apartat 4 - **Mètodes** reduint-se el nombre de pacients a 3.907. El procés d'aquesta selecció es pot visualitzar amb més detall al diagrama de flux representat a la Figura 4.

*Figura 4: Diagrama de flux d'inclusió de pacients*



## 5.2. CARACTERÍSTIQUES DE LA MOSTRA I ANÀLISI BIVARIADA

A la Taula 6, s'observen les característiques basals de la mostra i l'anàlisi bivariada d'acord amb l'aparició d'esdeveniment o mort cardiovascular al llarg del seguiment. Els resultats de l'anàlisi bivariada mostren una primera anàlisi comparativa, i són representats amb la mitjana i la desviació estàndard per les variables contínues, o el nombre i el percentatge per les variables categòriques, o la mediana i el RIQ per variables no normals, amb el valor p corresponent.

*Taula 6: Característiques basals de la mostra. Anàlisi comparativa bivariada d'acord a esdeveniment o mort cardiovascular durant el seguiment.*

	N Total: 3907	Sense esdeveniment ni mort cardiovascular incident n: 3411	Amb esdeveniment o mort cardiovascular incident n: 496	P valor
Edat (anys) Mitjana (DE)	58,0 (13,8)	56,7 (13,6)	67,2 (11,8)	<0,001
Sexe:				0,032
Homes Nombre (%)	2073 (53,1%)	1787 (52,4%)	286 (57,7%)	
Dones Nombre (%)	1834 (46,9%)	1624 (47,6%)	210 (42,3%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Mitjana (DE)	28,7 (4,90)	28,6 (4,92)	29,0 (4,73)	0,064
PA sistòlica clínica Mitjana (DE)	148 (18,3)	147 (17,8)	152 (20,6)	<0,001
PA diastòlica clínica Mitjana (DE)	86,3 (11,6)	86,8 (11,3)	82,7 (12,8)	<0,001
FC clínica Mitjana (DE)	74,3 (16,5)	74,5 (16,4)	72,4 (17,4)	0,010
PA sistòlica 24h Mitjana (DE)	130 (13,1)	129 (12,6)	135 (15,2)	<0,001
PA diastòlica 24h Mitjana (DE)	77,3 (10,1)	77,7 (9,87)	74,6 (10,9)	<0,001

FC de 24h Mitjana (DE)	72,0 (10,3)	72,2 (10,2)	70,2 (10,8)	<0,001
PA sistòlica diürna Mitjana (DE)	133 (13,5)	133 (13,1)	138 (15,5)	<0,001
PA diastòlica diürna Mitjana (DE)	80,6 (10,7)	81,1 (10,5)	77,4 (11,5)	<0,001
FC diürna Mitjana (DE)	75,0 (11,1)	75,3 (11,0)	73,0 (11,7)	<0,001
PA sistòlica nocturna Mitjana (DE)	120 (15,1)	119 (14,3)	127 (17,8)	<0,001
PA diastòlica nocturna Mitjana (DE)	68,8 (10,1)	69,0 (9,92)	67,9 (11,3)	0,039
FC nocturna Mitjana (DE)	64,2 (9,45)	64,3 (9,39)	63,5 (9,86)	0,111
Pressió de Pols 24h Mitjana (DE)	52,4 (11,3)	51,2 (10,3)	60,0 (14,1)	<0,001
Ràtio nit-dia de la PA ambulatoria Mitjana (DE)	9,02 (0,78)	8,98 (0,75)	9,25 (0,89)	<0,001
DE mitjana de la PA sistòlica 24h Mitjana (DE)	13,8 (3,45)	13,7 (3,37)	14,8 (3,82)	<0,001
DE mitjana de la PA diastòlica 24h Mitjana (DE)	10,7 (2,49)	10,8 (2,48)	10,4 (2,54)	0,004
DE mitjana de la PA sistòlica diürna Mitjana (DE)	11,8 (3,34)	11,6 (3,23)	13,3 (3,69)	<0,001
DE mitjana de la PA diastòlica diürna Mitjana (DE)	8,79 (2,40)	8,78 (2,39)	8,87 (2,46)	0,449
DE mitjana de la PA sistòlica nocturna Mitjana (DE)	11,6 (3,71)	11,4 (3,62)	12,8 (4,09)	<0,001

DE mitjana de la PA diastòlica nocturna Mitjana (DE)	9,20 (2,77)	9,19 (2,75)	9,27 (2,87)	0,581
Classificació segons Grau d'HTA Nombre (%)				<0,001
Normotensió	568 (14,5%)	503 (14,7%)	65 (13,1%)	
HTA normal-alta	710 (18,2%)	640 (18,8%)	70 (14,1%)	
HTA Grau 1	1601 (41,0%)	1406 (41,2%)	195 (39,3%)	
HTA Grau 2	824 (21,1%)	706 (20,7%)	118 (23,8%)	
HTA Grau 3	204 (5,22%)	156 (4,57%)	48 (9,68%)	
Classificació segons la presència de tractament antihipertensiu Nombre (%)				<0,001
Sense tractament	1819 (46,6%)	1694 (49,7%)	125 (25,2%)	
Amb tractament	2088 (53,4%)	1717 (50,3%)	371 (74,8%)	
Classificació segons el perfil circadiari d'HTA Nombre (%)				<0,001
<i>Dipper</i>	1717 (43,9%)	1551 (45,5%)	166 (33,5%)	
<i>Extreme-dipper</i>	292 (7,47%)	262 (7,68%)	30 (6,05%)	
<i>Non-dipper</i>	1485 (38,0%)	1276 (37,4%)	209 (42,1%)	
<i>Riser</i>	413 (10,6%)	322 (9,44%)	91 (18,3%)	
Classificació segons el fenotip d'HTA Nombre (%)				0,089
Normotensió	668 (17,1%)	598 (17,5%)	70 (14,1%)	
HTA bata blanca	997 (25,5%)	879 (25,8%)	118 (23,8%)	
HTA emmascarada	370 (9,47%)	324 (9,50%)	46 (9,27%)	
HTA sostinguda	1872 (47,9%)	1610 (47,2%)	262 (52,8%)	
Comorbiditats				
dFG Nombre (%)				<0,001
No	3813 (97,6%)	3345 (98,1%)	468 (94,4%)	
Si	94 (2,41%)	66 (1,93%)	28 (5,65%)	
Filtrat Glomerular (CKD-EPI) Mitjana (DE)	84,4 (18,3)	86,0 (17,5)	74,5 (19,8)	<0,001

Diabetis tipus 2: Nombre (%)				<0,001
No	3211 (82,2%)	2871 (84,2%)	340 (68,5%)	
Si	696 (17,8%)	540 (15,8%)	156 (31,5%)	
Dislipèmia: Nombre (%)				<0,001
No	2254 (57,7%)	2021 (59,2%)	233 (47,0%)	
Si	1653 (42,3%)	1390 (40,8%)	263 (53,0%)	
Colesterol total (sèric) Mitjana (DE)	208 (37,9)	209 (37,9)	203 (37,1)	0,001
Tabaquisme: Nombre (%)				0,777
No	3321 (85,0%)	2902 (85,1%)	419 (84,5%)	
Si	586 (15,0%)	509 (14,9%)	77 (15,5%)	
Temps de seguiment (anys) Mediana [RIQ]	6,68 [5,00;8,49]	6,93 [5,50;8,64]	3,56 [1,85;5,62]	<0,001

Abreviatures: DE: desviació estàndard; dFG: disminució del filtrat glomerular <30mL/min/m<sup>2</sup>; FC: freqüència cardíaca; FG: filtrat glomerular; HTA: hipertensió arterial; IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial; RIQ: rang interquartílic.

L'edat mitjana de la mostra total és de 58,0 (DE 13,8) anys, de 56,7 (DE 13,6) anys en els pacients que no han presentat cap esdeveniment o mort d'origen cardiovascular al final del seguiment, i de 67,2 (DE 11,8) anys en els pacients que han presentat algun esdeveniment o mort d'origen cardiovascular al llarg del seguiment, amb diferències significatives entre ambdós grups. El 53,1% de la mostra són homes. Per altra banda, en la distribució de sexes entre cada grup, hi ha una major proporció d'homes en el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular, i a la inversa pel que fa a les dones.

La mediana de temps de seguiment dels subjectes de l'estudi és de 6,68 anys (5,00-8,49), període en el qual es van produir 496 esdeveniments o morts d'origen cardiovascular. La mediana de temps de seguiment és major en el grup sense cap esdeveniment ni mort d'origen cardiovascular, essent de 6,93 anys (5,50-8,64), respecte a 3,56 anys (1,85-5,62; p<0,001) en el grup amb esdeveniment o mort d'origen cardiovascular.

En referència a les variables corresponents a les xifres de PA, la PA sistòlica clínica, la PA sistòlica de 24 hores, la PA sistòlica diürna, i la PA sistòlica nocturna, són significativament més elevades en el grup que ha presentat un esdeveniment o mort

cardiovascular. Les pressions diastòliques, tant clínica com de 24 hores, diürna i nocturna tenen unes mitjanes significativament menors en el grup amb presència d'esdeveniment o mort cardiovascular, per tant, la pressió de pols és significativament major en el grup que ha presentat algun esdeveniment o mort d'origen cardiovascular.

Pel que fa a la freqüència cardíaca s'observa una tendència d'aquesta a ser menor en el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular, només amb diferències significatives en la FC de 24h, diürna i en la FC clínica.

La ràtio nit-dia de la PAS de 24h es mostra significativament major en el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular.

La mitjana de les desviacions estàndard de les pressions ambulatories és significativament major en el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular, en les pressions sistòliques de 24 hores, diürna i nocturna; en canvi en les pressions diastòliques, la mitjana de les desviacions estàndard és major en el grup sense esdeveniment o mort cardiovascular pel que fa a la PAD de 24 hores, i no presenta diferències pel que fa a les pressions diastòliques diürna i nocturna.

Pel que fa a la classificació segons el grau d'HTA, hi ha diferències significatives entre ambdós grups; els graus d'HTA amb xifres més elevades, és a dir, la HTA de grau 2 i la HTA de grau 3, tenen major representació en el grup amb presència d'esdeveniment o mort cardiovascular; en canvi, els graus d'HTA amb xifres més baixes com la HTA de grau 1 o la PA normal-alta, i la normotensió, tenen major representació en el grup sense esdeveniment ni mort cardiovascular.

Pel que fa a la classificació segons el perfil circadià d'HTA també s'observen diferències significatives en ambdós grups. El perfil més freqüent dins la mostra general és el *dipper*, seguit del *non-dipper*. Dins el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular hi ha una presència major dels perfils *riser* i *non-dipper*; en canvi, en el grup sense esdeveniment ni mort cardiovascular, el predomini és dels perfils *dipper* (fisiològic) i *non-dipper*.

Pel que fa als fenotips d'HTA, no hi ha diferències significatives entre grups.

Pel que fa a les comorbilitats presents en la mostra, el percentatge de pacients amb disminució del FG < 30 mL/min/m<sup>2</sup>, diabetis tipus 2, i dislipèmia és major en el grup de pacients que han presentat un esdeveniment o mort cardiovascular. En canvi, no s'han trobat diferències significatives entre els dos grups pel que fa al tabaquisme. Més concretament, la mitjana de filtrat glomerular estimat és significativament menor en el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular (74,5 (DE 19,8) vs. 86,0 (DE 17,5); p < 0,001). La mitjana de colesterol total és major en els pacients sense esdeveniment ni mort cardiovascular. No hi ha diferències entre l'IMC d'ambdós grups.

En referència al tractament antihipertensiu, les diferències entre grups són significatives: hi ha una major proporció de pacients del grup amb esdeveniment o mort cardiovascular que prenen tractament, concretament un 74,8%, envers un 25,2% de pacients sense tractament. En canvi, en el grup de pacients sense esdeveniment ni mort d'origen cardiovascular hi ha proporcions més semblants entre els individus tractats (50,3%) i els no tractats (49,7%).

A la Taula 7, es descriu la variable principal combinada, mostrant la seva incidència i la seva taxa per 1000 persones-any dels diversos tipus d'esdeveniments cardiovasculars i mort cardiovascular que es van presentar durant el seguiment.

*Taula 7: Incidència dels esdeveniments i mort d'origen cardiovascular*

	Pacients amb esdeveniment o mort cardiovascular incident Nombre (%)	Incidència dins la mostra (%) al llarg del seguiment	Taxa Incidència Per 1000 persones-any (IC 95%)
Variable principal combinada	496 (100%)	496 (12,7%)	19,3 (17,7-21,1)
Malaltia coronària	192 (38,7%)	192 (4,91%)	7,5028469 (6,513222- 8,642836)
Malaltia cerebrovascular	180 (36,3%)	180 (4,61%)	7,033919 (6,077886- 8,140333)
Ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca	78 (15,7%)	78 (2,00%)	3,0480316 (2,441405- 3,805389)
Malaltia arterial perifèrica	25 (5,0%)	25 (0,64%)	0,9769332 (0,6601225- 1,44579)
Mort d'origen cardiovascular	21 (4,2%)	21 (0,54%)	0,82062388 (0,5350529- 1,258611)

*Abreviatures: IC: interval de confiança.*

S'han calculat les taxes d'incidència de la variable principal combinada per 1000 persones-any amb intervals de confiança del 95%, i estratificades per sexe i grups d'edat. En la Taula 8 es mostren les taxes d'incidència d'esdeveniment i mortalitat d'origen cardiovascular, i en les Taules 9 i 10 es mostren les dades separades per esdeveniment cardiovascular i per mortalitat cardiovascular, respectivament.

*Taula 8: Taxes d'incidència en persones-any dels esdeveniments i mortalitat d'origen cardiovascular*

	Persones-temps	N	Taxa d'incidència	IC 95%
Total	25590,29	496	19,38	17,75-21,17
Estratificació segons sexe				
Homes	13420,38	286	21,31	18,98-23,93
Dones	12169,91	210	17,26	15,07-19,75
Estratificació per grups d'edat (en anys)				
18-29	695,97	0	0,00	-
30-39	1886,77	7	3,71	1,77-7,78
40-49	4650,83	37	7,96	5,76-10,98
50-59	6444,90	72	11,17	8,87-14,07
60-69	6928,61	145	20,93	17,78-24,63
70-79	4109,16	170	41,37	35,60-48,08
80-96	874,06	65	74,37	58,32-94,83

*Abreviatures: IC: interval de confiança.*

La taxa d'incidència de la variable principal combinada és de 19,38 casos per 1000 persones-any (IC 95%: 17,75-21,17), i major en els homes que en les dones (21,31 casos per 1000 persones-any (IC 95%: 18,98-23,93) i 17,26 casos per 1000 persones-any (IC 95%: 15,07-19,75), respectivament). L'interval d'edat amb major taxa d'incidència és el més ancià, amb una taxa d'incidència de 74,37 casos per 1000 persones-any (IC 95%: 58,32-94,83).



*Taula 9: Taxes d'incidència en persones-any dels esdeveniments d'origen cardiovascular*

	Persones-temps	N	Taxa d'incidència	IC 95%
Total	25590,29	475	18,56	16,97-20,31
Estratificació segons sexe				
Homes	13420,38	272	20,27	18,00-22,83
Dones	12169,91	203	16,68	14,54-19,14
Estratificació per grups d'edat (en anys)				
18-29	695,97	0	0,00	-
30-39	1886,77	6	3,18	1,43-7,08
40-49	4650,83	35	7,53	5,40-10,48
50-59	6444,90	71	11,02	8,73-13,90
60-69	6928,61	140	20,21	17,12-23,85
70-79	4109,16	162	39,42	33,80-45,99
80-96	874,06	61	69,79	54,30-89,70

Abreviatures: IC: interval de confiança.

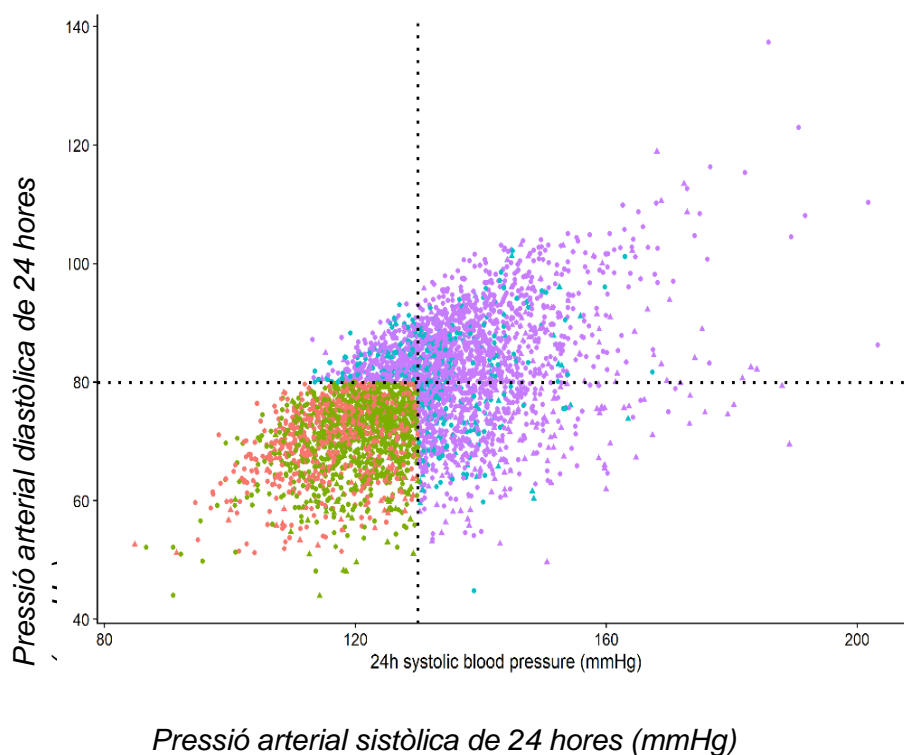
*Taula 10: Taxes d'incidència en persones-any de la mortalitat d'origen cardiovascular*

	Persones-temps	N	Taxa d'incidència	IC 95%
Total	25590,29	21	0,82	0,54-1,26
Estratificació segons sexe				
Homes	13420,38	14	1,04	0,62-1,76
Dones	12169,91	7	0,58	0,27-1,21
Estratificació per grups d'edat (en anys)				
18-29	695,97	0	0,00	.
30-39	1886,77	1	0,53	0,07-3,76
40-49	4650,83	2	0,43	0,11-1,72
50-59	6444,90	1	0,16	0,02-1,10
60-69	6928,61	5	0,72	0,30-1,73
70-79	4109,16	8	1,95	0,97-3,89
80-96	874,06	4	4,58	1,72-12,19

Abreviatures: IC: interval de confiança.

En la Figura 5 s'observa la distribució de la variable principal combinada d'esdeveniments i mortalitat cardiovasculars sobre el pla definit per la pressió sistòlica i per la pressió diastòlica, en referència a les dades de PA de 24 hores.

*Figura 5: Distribució de la variable principal combinada sobre el pla definit per les pressions sistòlica i diastòlica de 24 hores*



### Llegenda:

#### Fenotips d'Hipertensió Arterial

- Normotensió
- Hipertensió de bata blanca
- Hipertensió emmascarada
- Hipertensió sostinguda

#### Esdeveniments i mort cardiovascular

- Sense esdeveniment ni mort cardiovasculars
- ▲ Amb esdeveniment o mort cardiovasculars

La distribució de la variable combinada és homogènia.

### 5.2.1. SUBANÀLISI BIVARIADA SEGONS ELS FENOTIPS D'HTA

S'ha dut a terme una anàlisi de les variables estudiades segons els fenotips d'HTA per tal de conèixer el paper clínic de cada fenotip a l'hora d'estimar el risc cardiovascular.

En la Figura 5 de la pàgina anterior, la diferenciació per colors mostra els 4 fenotips d'HTA en els 4 quadrants determinats per les xifres llindar de la normalitat o la patologia.

A la Taula 11 es mostra l'anàlisi bivariada per cada fenotip d'HTA.

*Taula 11: Anàlisi bivariada segons el fenotip d'HTA*

	N total: 3907	Normotensió: 668	HTA bata blanca: 997	HTA emmascarada: 370	HTA sostinguda: 1872	P
Edat (anys) Mitjana (DE)	58,0 (13,8)	56,7 (15,2)	60,3 (13,3)	56,5 (13,8)	57,6 (13,4)	<0,001
Sexe:						<0,001
Homes Nombre (%)	2073 (53,1%)	293 (43,9%)	459 (46,0%)	225 (60,8%)	1096 (58,5%)	
Dones Nombre (%)	1834 (46,9%)	375 (56,1%)	538 (54,0%)	145 (39,2%)	776 (41,5%)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) Mitjana (DE)	28,7 (4,90)	28,0 (5,10)	28,9 (5,16)	28,2 (4,36)	28,9 (4,76)	<0,001
PA sistòlica clínica Mitjana (DE)	148 (18,3)	126 (10,1)	153 (12,8)	130 (7,40)	156 (15,6)	0,000
PA diastòlica clínica Mitjana (DE)	86,3 (11,6)	76,2 (8,42)	86,7 (10,0)	79,2 (8,10)	91,1 (10,9)	<0,001
FC clínica Mitjana (DE)	74,3 (16,5)	73,6 (16,8)	74,9 (16,1)	71,9 (15,9)	74,6 (16,7)	0,013
PA sistòlica 24h Mitjana (DE)	130 (13,1)	117 (7,56)	120 (6,72)	133 (8,47)	138 (11,0)	0,000
PA diastòlica 24h Mitjana (DE)	77,3 (10,1)	70,3 (6,48)	70,7 (6,45)	81,1 (7,81)	82,6 (9,52)	0,000
FC de 24h Mitjana (DE)	72,0 (10,3)	70,7 (10,1)	70,5 (10,0)	72,6 (9,83)	73,1 (10,4)	<0,001

PA sistòlica diürna Mitjana (DE)	133 (13,5)	121 (8,08)	124 (7,58)	136 (8,50)	142 (11,3)	0,000
PA diastòlica diürna Mitjana (DE)	80,6 (10,7)	73,5 (7,12)	74,0 (7,18)	83,9 (8,40)	86,1 (10,3)	<0,001
FC diürna Mitjana (DE)	75,0 (11,1)	74,0 (10,9)	73,5 (10,8)	75,5 (10,7)	76,1 (11,3)	<0,001
PA sistòlica nocturna Mitjana (DE)	120 (15,1)	109 (9,55)	111 (9,50)	125 (13,1)	128 (14,3)	0,000
PA diastòlica nocturna Mitjana (DE)	68,8 (10,1)	62,3 (6,91)	62,6 (7,17)	73,0 (8,80)	73,6 (9,7)	<0,001
FC nocturna Mitjana (DE)	64,2 (9,45)	63,0 (9,56)	63,0 (9,37)	64,5 (9,01)	65,2 (9,41)	<0,001
Pressió de Pols 24h Mitjana (DE)	52,4 (11,3)	46,8 (7,84)	49,7 (7,75)	52,3 (11,3)	55,7 (12,7)	<0,001
Ràtio nit-dia de la PA ambulatoria Mitjana (DE)	9,02 (0,78)	9,03 (0,71)	8,98 (0,77)	9,17 (0,83)	9,00 (0,79)	<0,001
DE mitjana de la PA sistòlica 24h Mitjana (DE)	13,8 (3,45)	12,4 (2,89)	13,7 (3,25)	13,6 (3,25)	14,4 (3,62)	<0,001
DE mitjana de la PA diastòlica 24h Mitjana (DE)	10,7 (2,49)	10,2 (2,21)	10,7 (2,55)	10,7 (2,44)	10,9 (2,53)	<0,001
DE mitjana de la PA sistòlica diürna Mitjana (DE)	11,8 (3,34)	10,7 (3,04)	12,0 (3,22)	11,8 (3,23)	12,1 (3,43)	<0,001
DE mitjana de la PA diastòlica diürna Mitjana (DE)	8,79 (2,40)	8,34 (2,27)	9,06 (2,54)	8,86 (2,40)	8,79 (2,35)	<0,001
DE mitjana de la PA sistòlica nocturna Mitjana (DE)	11,6 (3,71)	10,4 (3,10)	11,2 (3,41)	11,8 (3,89)	12,1 (3,89)	<0,001

DE mitjana de la PA diastòlica nocturna Mitjana (DE)	9,20 (2,77)	8,65 (2,45)	8,92 (2,73)	9,57 (2,98)	9,45 (2,81)	<0,001
Classificació segons Grau d'HTA						0,000
Normotensió Nombre (%)	568 (14,5%)	387 (57,9%)	9 (0,90%)	160 (43,2%)	12 (0,64%)	
HTA normal-alta Nombre (%)	710 (18,2%)	281 (42,1%)	97 (9,73%)	210 (56,8%)	122 (6,52%)	
HTA Grau 1 Nombre (%)	1601 (41,0%)	0 (0,00%)	632 (63,4%)	0 (0,00%)	969 (51,8%)	
HTA Grau 2 Nombre (%)	824 (21,1%)	0 (0,00%)	217 (21,8%)	0 (0,00%)	607 (32,4%)	
HTA Grau 3 Nombre (%)	204 (5,22%)	0 (0,00%)	42 (4,21%)	0 (0,00%)	162 (8,65%)	
Classificació segons la presència de tractament antihipertensiu						<0,001
Sense tractament Nombre (%)	1819 (46,6%)	315 (47,2%)	406 (40,7%)	177 (47,8%)	921 (49,2%)	
Amb tractament Nombre (%)	2088 (53,4%)	353 (52,8%)	591 (59,3%)	193 (52,2%)	951 (50,8%)	
Classificació segons el perfil circadià d'HTA						0,002
<i>Dipper</i> Nombre (%)	1717 (43,9%)	313 (46,9%)	440 (44,1%)	149 (40,3%)	815 (43,5%)	
<i>Extreme-dipper</i> Nombre (%)	292 (7,47%)	36 (5,39%)	85 (8,53%)	20 (5,41%)	151 (8,07%)	
<i>Non-dipper</i> Nombre (%)	1485 (38,0%)	253 (37,9%)	376 (37,7%)	139 (37,6%)	717 (38,3%)	
<i>Riser</i> Nombre (%)	413 (10,6%)	66 (9,88%)	96 (9,63%)	62 (16,8%)	189 (10,1%)	
Comorbiditats						
dFG Nombre (%)						0,738
No	3813 (97,6%)	651 (97,5%)	977 (98,0%)	359 (97,0%)	1826 (97,5%)	
Si	94 (2,41%)	17 (2,54%)	20 (2,01%)	11 (2,97%)	46 (2,46%)	
FG (CKDEPI) Mitjana (DE)	84,4 (18,3)	83,8 (18,5)	83,1 (17,8)	86,2 (18,2)	84,8 (18,5)	0,057

Diabetis tipus 2: Nombre (%)						0,003
No	3211 (82,2%)	568 (85,0%)	817 (81,9%)	322 (87,0%)	1504 (80,3%)	
Si	696 (17,8%)	100 (15,0%)	180 (18,1%)	48 (13,0%)	368 (19,7%)	
Dislipèmia: Nombre (%)						0,271
No	2254 (57,7%)	382 (57,2%)	551 (55,3%)	220 (59,5%)	1101 (58,8%)	
Si	1653 (42,3%)	286 (42,8%)	446 (44,7%)	150 (40,5%)	771 (41,2%)	
Colesterol total sèric Mitjana (DE)	208 (37,9)	206 (37,0)	210 (37,6)	206 (37,5)	209 (38,4)	0,141
Tabaquisme: Nombre (%)						<0,001
No	3321 (85,0%)	587 (87,9%)	877 (88,0%)	307 (83,0%)	1550 (82,8%)	
Si	586 (15,0%)	81 (12,1%)	120 (12,0%)	63 (17,0%)	322 (17,2%)	
Temps de seguiment (anys) Mediana [RIQ]	6,68 [5,00;8,49]	6,74 [5,19;8,54]	6,65 [4,93;8,54]	6,54 [4,85;8,19]	6,71 [5,04;8,45]	0,434

Abreviatures: DE: desviació estàndard; dFG: disminució del filtrat glomerular <30mL/min/m<sup>2</sup>; FC: freqüència cardíaca; FG: filtrat glomerular; HTA: hipertensió arterial; IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial; RIQ: rang interquartílic.

Els pacients amb HTA de bata blanca presenten una mitjana d'edat significativament major que la resta de fenotips, i aquesta és menor en els pacients amb HTA emmascarada. Hi ha una major proporció de la HTA sostinguda i la HTA emmascarada en els homes respecte a les dones.

Les pressions sistòlica i diastòlica clíniques presenten una mitjana major en els pacients amb HTA sostinguda i també en els pacients amb HTA de bata blanca, cosa que concorda amb la seva definició. De la mateixa manera les pressions ambulatories de 24 hores, diürna i nocturna, tant sistòlica com diastòlica, són majors en els individus amb HTA emmascarada i sostinguda.

La freqüència cardíaca de 24 hores, diürna i nocturna, és major en els fenotips d'HTA emmascarada i sostinguda. La pressió de pols és major també en aquests fenotips.

La ràtio nit-dia presenta el major valor en la HTA emmascarada. En canvi, és menor en la HTA de bata blanca.

Pel que fa a la variabilitat, la de les pressions sistòliques de 24 hores, diürna i nocturna és major en els pacients amb HTA sostinguda, també la de la pressió diastòlica de 24 hores. Contràriament, la variabilitat de les pressions diastòliques diürna i nocturna és major en els individus amb HTA de bata blanca i en HTA emmascarada, respectivament.

Els pacients amb HTA de bata blanca presenten aproximadament el doble de temps d'evolució des del diagnòstic d'HTA.

En la Taula 12 es pot observar la distribució entre els fenotips i el tipus d'esdeveniment cardiovascular o mortalitat.

*Taula 12: Distribució dels fenotips segons els esdeveniments i mort cardiovascular*

Nombre (%)	N total: 496	Normotensió	HTA bata blanca	HTA emmascarada	HTA sostinguda	p global: 0,2854
Variable combinada	496 (100%)	70 (14,11%)	118 (23,79)	46 (9,27%)	262 (52,82%)	
Malaltia coronària	192 (38,71%)	22 (31,46%)	43 (36,45%)	19 (39,15%)	109 (41,53%)	p: 0,4321
Malaltia cerebrovascular	180 (36,31%)	29 (41,4%)	39 (33,01%)	18 (39,15%)	94 (35,86%)	p: 0,6789
Ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca	78 (15,72%)	13 (18,59%)	19 (16,14%)	5 (10,9%)	41 (15,61%)	p: 0,7386
Arteriopatia perifèrica	25 (5,04%)	3 (4,29%)	8 (6,77%)	1 (2,17%)	13 (4,97%)	p: 0,6492
Mort d'origen cardiovascular	21 (4,23%)	3 (4,29%)	9 (7,63%)	4 (8,7%)	5 (1,91%)	p: 0,03348

*Abreviatures: HTA: hipertensió arterial.*

### 5.3. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA

En la Taula 13 es mostra l'anàlisi de supervivència bivariada de totes les variables disponibles a la base de dades.

*Taula 13: Anàlisi de supervivència bivariada*

	HR (IC 95%)	p
Edat (anys)	1,06 (1,06;1,07)	<0,001
Sexe:		
Homes	Ref.	Ref.
Dones	0,81 (0,68;0,97)	0,020
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,01 (1,00;1,03)	0,119
PA sistòlica clínica*	1,28 (1,17;1,39)	<0,001
PA diastòlica clínica*	0,71 (0,65;0,77)	<0,001
FC clínica*	0,87 (0,80;0,94)	0,001
PA sistòlica 24h*	1,44 (1,33;1,56)	<0,001
PA diastòlica 24h*	0,72 (0,66;0,79)	<0,001
FC de 24h*	0,82 (0,75;0,90)	<0,001
PA sistòlica diürna*	1,36 (1,25;1,48)	<0,001
PA diastòlica diürna*	0,69 (0,63;0,76)	<0,001
FC diürna*	0,81 (0,74;0,89)	<0,001
PA sistòlica nocturna*	1,56 (1,45;1,68)	<0,001
PA diastòlica nocturna*	0,90 (0,82;0,99)	0,024
FC nocturna*	0,93 (0,85;1,01)	0,092
Pressió de Pols 24h*	1,83 (1,71;1,96)	<0,001
Ràtio nit-dia de la PA ambulatoria*	1,38 (1,27;1,49)	<0,001
DE mitjana de la PA sistòlica 24h*	1,31 (1,20;1,43)	<0,001
DE mitjana de la PA diastòlica 24h*	0,84 (0,76;0,93)	0,001
DE mitjana de la PA sistòlica diürna*	1,52 (1,40;1,66)	<0,001



DE mitjana de la PA diastòlica diürna*	1,05 (0,95;1,15)	0,338
DE mitjana de la PA sistòlica nocturna*	1,37 (1,25;1,49)	<0,001
DE mitjana de la PA diastòlica nocturna*	1,01 (0,92;1,11)	0,872
Temps transcorregut des del diagnòstic d'HTA (anys)	1,06 (1,05;1,07)	<0,001
Classificació segons Grau d'HTA		
Normotensió	Ref.	Ref.
HTA normal-alta	0,87 (0,62;1,22)	0,433
HTA Grau 1	0,99 (0,75;1,31)	0,948
HTA Grau 2	1,18 (0,87;1,59)	0,295
HTA Grau 3	1,96 (1,35;2,84)	<0,001
Classificació segons la presència de tractament antihipertensiu		
Sense tractament	Ref.	Ref.
Amb tractament	2,72 (2,22;3,33)	<0,001
Classificació segons el perfil circadiari d'HTA		
<i>Dipper</i>	Ref.	Ref.
<i>Extreme-dipper</i>	1,05 (0,71;1,55)	0,815
<i>Non-dipper</i>	1,54 (1,26;1,89)	<0,001
<i>Riser</i>	2,62 (2,03;3,38)	<0,001
Classificació segons el fenotip d'HTA		
Normotensió	Ref.	Ref.
HTA bata blanca	1,14 (0,85;1,54)	0,370
HTA emmascarada	1,23 (0,85;1,78)	0,276
HTA sostinguda	1,37 (1,05;1,78)	0,020
Comorbiditats		
dFG		
No	Ref.	Ref.
Si	2,76 (1,89;4,05)	<0,001

Filtrat Glomerular (CKD-EPI)	0,97 (0,96;0,97)	<0,001
Diabetis tipus 2:		
No	Ref.	Ref.
Si	2,26 (1,87;2,73)	<0,001
Dislipèmia:		
No	Ref.	Ref.
Si	1,59 (1,33;1,89)	<0,001
Colesterol total sèric:	1,00 (0,99;1,00)	<0,001
Tabaquisme:		
No	Ref.	Ref.
Si	1,02 (0,80;1,29)	0,903

*Abreviatures: DE: desviació estàndard; dFG: disminució del filtrat glomerular <30mL/min/m<sup>2</sup>; FC: freqüència cardíaca; FG: filtrat glomerular; HR: hazard ratio; HTA: hipertensió arterial; IC: interval de confiança; IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial.*

**\*HR dels paràmetres procedents del MAPA calculats per unitat de DE.**

L'edat resulta ser un factor de risc, ja que per cada any d'increment d'edat, cada pacient presenta un risc major amb una HR d'1,06 (IC 95%: 1,06-1,07).

Per altra banda, el fet de ser dona resulta un factor protector, ja que presenta un risc de 0,81 (IC 95%: 0,68-0,97).

L'anàlisi de les variables obtingudes a partir del MAPA s'ha realitzat per unitat de desviació estàndard. Per cada augment de DE en la PA sistòlica, augmenta el risc d'esdeveniment o mort cardiovascular, ja sigui en la PAS clínica (HR: 1,28 [IC 95%: 1,17-1,39]), com en la PAS de 24 hores (HR: 1,44 [IC 95%: 1,33-1,56]), diürna (HR: 1,36 [IC 95%: 1,25-1,48]) i nocturna (HR: 1,56 [IC 95%: 1,45-1,68]).

S'observa que el risc de patir un esdeveniment o mort cardiovascular disminueix amb l'augment de la PA diastòlica, sigui clínica, o ambulatòria de 24 hores, diürna o nocturna. Això va en consonància amb la pressió de pols de 24 hores, ja que s'observa que per cada DE que augmenta aquesta, augmenta el risc d'esdeveniment o mort cardiovasculars, amb una HR d'1,83 (IC 95%: 1,71-1,96).

S'observa que l'increment de la ràtio nit-dia de PA sistòlica s'associa a un major poder predictiu de risc cardiovascular amb una HR d'1,38 (IC 95%: 1,27-1,49).

La FC més elevada presenta un paper protector segons els resultats observats, a excepció de la FC nocturna, la qual no presenta diferències entre ambdós grups.

Pel que fa a la variabilitat, l'augment de la desviació estàndard mitjana de la PA sistòlica diürna és la que presenta major associació amb l'aparició d'esdeveniments o mort cardiovasculars, amb una HR d'1,52 (IC 95%: 1,40-1,66). L'increment de la desviació estàndard mitjana de les pressions sistòliques de 24 hores i nocturna també presenten poder predictor de risc, amb una HR d'1,31 (IC 95%: 1,20-1,43) i 1,37 (IC 95%: 1,25-1,49), respectivament. En canvi, l'augment de la desviació estàndard mitjana de la PA diastòlica de 24 hores sembla que presenta un efecte protector (HR: 0,84 [IC 95%: 0,76-0,93]). Les desviacions estàndards mitjanes de les PA ambulatories diàstoliques diürna i nocturna no presenten associació significativa amb esdeveniments cardiovasculars.

Pel que fa al valor pronòstic del temps transcorregut des del diagnòstic de la HTA, per cada any d'evolució el risc d'esdeveniment o mort cardiovascular augmenta un 6% (HR: 1,06 [IC 95%: 1,05-1,07]).

Pel que fa al perfil circadiari d'HTA, els perfils *non-dipper* i *riser* estan associats a un major risc d'esdeveniment o mort cardiovascular en comparació amb els altres dos fenotips, amb una HR d'1,54 (IC 95%: 1,26-1,89) i 2,62 (IC 95%: 2,03-3,38), respectivament. Prenent com a referència la normotensió, s'ha trobat un risc considerablement elevat associat al Grau 3 d'HTA amb una HR d'1,96 (IC 95%: 1,35-2,84), i al fenotip d'HTA sostinguda, amb una HR d'1,37 (IC 95%: 1,05-1,78); en la resta de graus i fenotips d'HTA no s'ha trobat associació amb la morbimortalitat cardiovascular.

Una altra dada a destacar és que els pacients en tractament antihipertensiu presenten un major risc, amb HR de 2,04 (IC 95% 1,74-2,40) respecte als pacients sense tractament antihipertensiu.

Finalment, la presència d'algunes comorbiditats representa un factor de risc per patir un esdeveniment o mort cardiovasculars, com són la dFG <30 mL/min/m<sup>2</sup> (HR: 2,76 [IC 95%: 1,89-4,05]), la diabetis tipus 2 (HR: 2,26 [IC 95%: 1,87-2,73]), i la dislipèmia (HR: 1,59 [IC 95%: 1,33-1,89]). No s'ha trobat associació significativa del tabaquisme amb un major risc de la variable principal combinada.

El filtrat glomerular calculat amb CKD-EPI com a variable continua ha mostrat una associació inversa amb el risc d'esdeveniment o mort cardiovasculars, és a dir, a major FG estimat, menor risc d'esdeveniment o mort cardiovasculars, amb una HR de 0,97 (IC 95%: 0,96-0,97) per cada unitat de FG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En canvi, el colesterol total sèric ha mostrat associació inversa al risc de morbimortalitat cardiovascular.

#### 5.4. MODEL DE RISC DE MORBIMORTALITAT CARDIOVASCULAR

El model predictiu de risc cardiovascular final, seleccionat a partir dels millors valors de validació interna, considerant també la seva rellevància clínica, i l'anàlisi multivariada on cada variable inclosa en el model ha sigut ajustada per tota la resta de variables també incloses, es presenten com a resultats en aquest estudi. Les variables incloses en el model predictiu, els coeficients obtinguts en l'equació predictiva per al càlcul del risc de morbimortalitat cardiovascular final, juntament amb les seves HR ajustades corresponents, es poden veure a la Taula 14.

*Taula 14: Model de risc de morbimortalitat cardiovascular*

Variables predictores	$\beta_k$	Coefficient	HR (IC 95%)	p
Edat	$\beta_1$	0,0379	1,039 (1,027-1,05)	<0,0001
Sexe (Dona)	$\beta_2$	-0,4496	0,638 (0,526-0,774)	<0,0001
PA sistòlica diürna*	$\beta_3$	0,0125	1,013 (0,998-1,027)	0,087
PA sistòlica nocturna*	$\beta_4$	0,0153	1,015 (1,001-1,03)	0,039
PA diastòlica diürna*	$\beta_5$	-0,027	0,973 (0,951-0,996)	0,0217
PA diastòlica nocturna*	$\beta_6$	-0,0006	0,999 (0,975-1,024)	0,959
FC nocturna*	$\beta_7$	0,0069	1,007 [0,997-1,017]	0,1674
DE de la PA sistòlica nocturna*	$\beta_8$	0,0361	1,037 (1,011-1,064)	0,0057
Presència de Diabetis	$\beta_9$	0,3131	1,368 (1,117-1,675)	0,0025
Presència de tabaquisme	$\beta_{10}$	0,4492	1,567 (1,21-2,03)	0,0007
Funció renal (CKD-EPI)	$\beta_{11}$	-0,0137	0,986 (0,98-0,992)	<0,0001

Abreviatures:  $\beta$ : coeficient beta; DE: desviació estàndard; FC: freqüència cardíaca; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; PA: pressió arterial.

**\*HR ajustades dels paràmetres procedents del MAPA calculats per unitat de mesura. Cada variable inclosa en el model predictiu ha estat ajustada per la resta de variables incloses.**

Com ja s'ha comentat anteriorment, les HR que s'han utilitzat per crear l'algoritme de predicció de morbidimortalitat cardiovascular han estat calculades per unitat de mesura (1 mmHg en el cas de les PA, 1 bpm en el cas de la FC, i 1 mmHg en el cas de la DE). L'anàlisi de supervivència de les variables procedents del MAPA utilitzades per la creació del model de risc calculades per unitat de mesura es pot veure en l'Annex 7.

En l'anàlisi multivariada resultant de la creació del model predictiu de morbidimortalitat cardiovascular, s'observa com l'increment de l'edat s'associa a un major risc, ja que per cada any que aquesta augmenta, el risc de la variable combinada augmenta en un 3,9% i de forma significativa (HR: 1,039 [IC 95%: 1,027-1,05]). El fet de ser dona presenta un efecte protector, amb una HR ajustada de 0,638 (IC 95%: 0,526-0,774).

Pel que fa a les variables obtingudes del MAPA, s'observa com les HR ajustades presenten un risc augmentat de presentar la variable combinada i de forma significativa, només en el cas de la PAS nocturna i la DE de la PAS nocturna. La PAS nocturna s'associa a un augment del risc de morbidimortalitat cardiovascular de l'1,5% per cada increment d'unitat de mesura, és a dir, per cada mil·límetre de mercuri que augmenta la PA. La DE de la PA sistòlica nocturna s'associa amb un augment del 3,7% del risc de morbidimortalitat cardiovascular per cada augment de 1mmHg que aquesta s'incrementa.

En el cas de les pressions diastòliques, tant la diürna com la nocturna presenten una associació inversa amb el risc d'esdeveniment o mort cardiovasculars, però l'associació és significativa només en el cas de la PAS diürna.

Les comorbiditats de diabetis i tabaquisme s'associen a un major risc cardiovascular en l'anàlisi ajustada, amb unes HR ajustades d'1,368 (IC 95%: 1,117-1,675) i 1,567 (IC 95%: 1,21-2,03), respectivament.

El filtrat glomerular presenta un paper protector, amb una HR ajustada de 0,986 (IC 95%: 0,98-0,992) per cada increment d'unitat de FG (mL/min/m<sup>2</sup>), també de forma significativa.

Mitjançant l'equació predictiva de l'ajust d'un model de regressió de riscos proporcionals de Cox, s'ha calculat la probabilitat d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular a través de la funció de supervivència estimada a 5 anys, i segons els valors de les variables clíniques de cada individu.

La funció de supervivència a 5 anys  $S_0(t=5)$  obtinguda ha sigut de 0,9971131.

Els coeficients i la funció de supervivència obtinguts a 5 anys que permeten l'execució de l'algoritme de predicció de risc de morbidimortalitat cardiovascular han estat protegits

mitjançant la tecnologia *Blockchain*. Aquesta mesura assegura la integritat i l'autoria de la informació presentada.

Els detalls específics d'aquesta protecció es poden consultar a l'Annex 8.

En l'Annex 9 es pot veure un exemple de l'aplicació del model de risc a un individu hipotètic.

## 5.5. VALIDACIÓ INTERNA

Els resultats obtinguts en la validació interna del model final i avaluada mitjançant la discriminació i el calibratge són els següents:

### DISCRIMINACIÓ:

En la Taula 15, es poden observar els índexs per mesurar la discriminació.

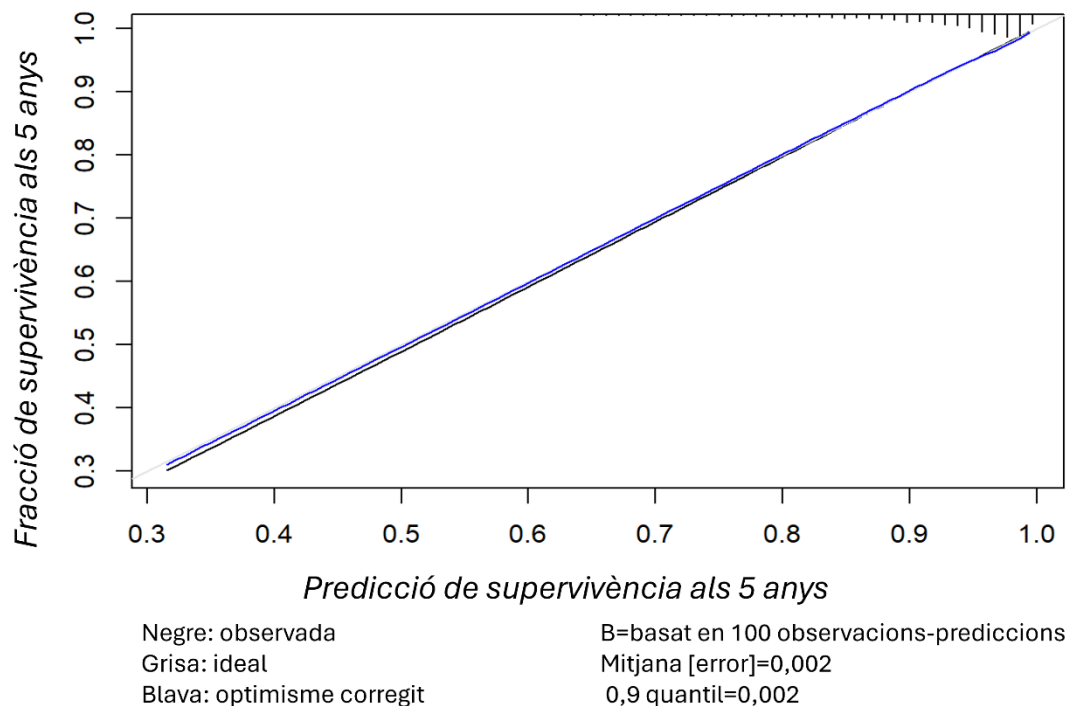
*Taula 15: Discriminació del model de risc de morbimortalitat cardiovascular*

ÍNDEX	Índex original	Entrenament	Test	Optimisme	Índex corregit	n
<i>Dxy</i>	0,5196	0,5233	0,5146	0,0088	<b>0,5108</b>	100
<i>R2</i>	0,1292	0,1330	0,1265	0,0065	<b>0,1227</b>	100
<i>AUC</i>	0,7598	0,7617	0,7573	0,0044	<b>0,7554</b>	100

### CALIBRATGE:

El gràfic resultant del calibratge del model presentat en aquest estudi es pot veure a la Figura 6.

*Figura 6: Calibratge del model de risc de morbimortalitat cardiovascular*



S'observa com la línia grisa correspon al calibratge ideal, la línia negra correspon al calibratge observat o aparent, i la línia blava correspon al calibratge ajustat per l'optimisme.

## 5.6. DEFINICIÓ DELS INTERVALS DE RISC

Els intervals de risc derivats del model predictiu definits mitjançant l'anàlisi de la distribució en quartils dels valors predits de risc d'esdeveniment o mort cardiovascular a 5 anys de forma individual es representen a la Taula 16. Per a realitzar aquest càlcul s'han tingut en compte les distribucions de cada una de les bases de dades imputades, per així obtenir una distribució combinada. En la imputació múltiple s'han considerat 25 *datasets* imputats.

Els valors obtinguts corresponents als quartils de la mostra i arrodonits amb dos decimals són els següents: 0,35; 3,04; 5,85; 11,29; 98.96, és a dir: Q1: 3%, Q2: 5,8%, Q3: 11,3%.

Els 4 quartils s'han dividit en 4 grups de risc, els quals s'han categoritzat com a: baix, moderat, alt i molt alt a partir del rang de valors obtingut.

Per facilitar la comprensió de les xifres de cada grup s'han arrodonit a 3%, 6%, i 11%, de manera que la distribució en els 4 grups de risc queda de la següent manera:

- Risc baix: <3%
- Risc moderat: 3-5,99%
- Risc alt: 6-10,99%
- Ric molt alt: ≥11%



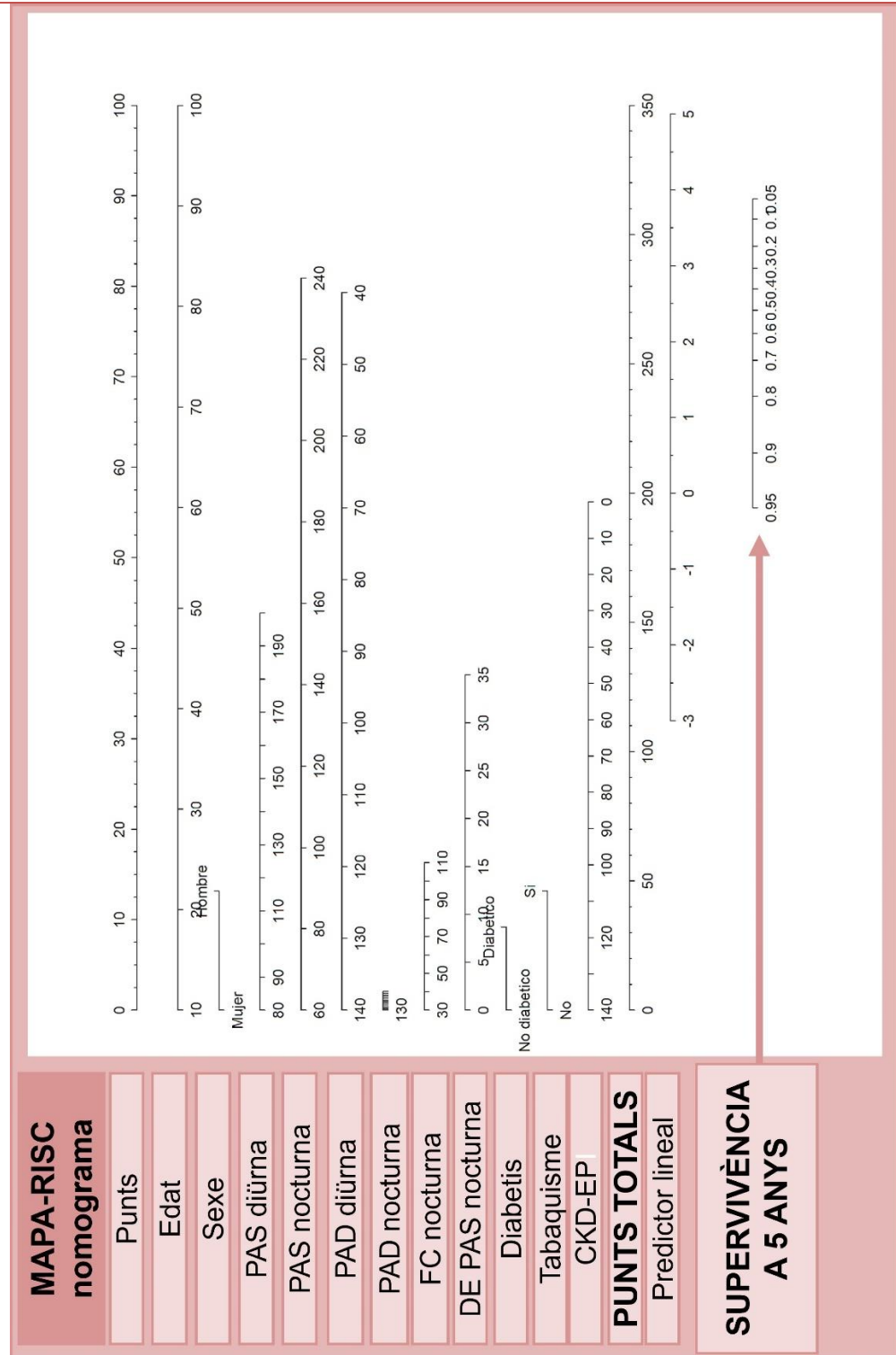
*Taula 16: Distribució en quartils dels valors predits de risc d'esdeveniment o mort cardiovascular a 5 anys*

Nombre de <i>datasets</i> imputats	QUARTILS				
	0%	25%	50%	75%	100%
1	0,003537	0,03031	0,058702	0,112887	0,98732
2	0,003615	0,030431	0,058747	0,111868	0,986853
3	0,00351	0,030986	0,058624	0,113339	0,987214
4	0,003354	0,030198	0,057822	0,112685	0,995504
5	0,003567	0,03032	0,058755	0,113221	0,986098
6	0,003512	0,030289	0,058607	0,112248	0,991204
7	0,003437	0,030376	0,058559	0,112012	0,99346
8	0,003419	0,029676	0,057585	0,112425	0,993385
9	0,00357	0,030054	0,058986	0,113009	0,987334
10	0,0036	0,030333	0,059011	0,113354	0,983297
11	0,003555	0,030394	0,058751	0,113123	0,987545
12	0,003481	0,030181	0,057903	0,113074	0,991254
13	0,003534	0,030593	0,058493	0,113285	0,989751
14	0,003422	0,030585	0,058309	0,112899	0,991294
15	0,003635	0,030535	0,059605	0,113769	0,981319
16	0,003592	0,030361	0,058632	0,113941	0,985917
17	0,003414	0,030172	0,058538	0,112477	0,991724
18	0,003423	0,030634	0,058184	0,113297	0,993124
19	0,003352	0,030516	0,057717	0,112627	0,995241
20	0,003531	0,030878	0,058049	0,112919	0,98942
21	0,003425	0,030532	0,058472	0,113245	0,991772
22	0,003673	0,030996	0,05914	0,113507	0,982235
23	0,003364	0,030092	0,058126	0,113373	0,993753
24	0,003501	0,030726	0,0586	0,112611	0,989701
25	0,003324	0,029814	0,058305	0,112114	0,994413
<b>Valor final (mitjana aritmètica)</b>	<b>0,003494</b>	<b>0,030399</b>	<b>0,058489</b>	<b>0,112932</b>	<b>0,989605</b>

## 5.7. PRODUCTES GENERATS

El nomograma resultant de la representació gràfica del model predictiu de risc es pot observar a la Figura 7.

Figura 7: Nomograma de predicció de risc de morbimortalitat cardiovascular



La calculadora de risc virtual anomenada MAPA-RISC es pot descarregar dels següents enllaços:

Format d'aplicació per *Android*: QR.



Format de full de càlcul *web*: QR i enllaç *web*.



<https://drive.google.com/drive/folders/1nIMmL5YTh9kQ41kP-npSgPrjioaaOh8>

A l'Annex 10 es poden visualitzar imatges de la calculadora en la seva versió en català.

## 5.8. VALIDACIÓ EXTERNA DE L'ALGORITME: SUBESTUDI

### 5.8.1. Selecció de la mostra del subestudi de validació externa

S'han obtingut 17.783 individus en l'extracció inicial de la selecció de tots els pacients disponibles a la base de dades d'ECAP del territori de Barcelona i del CMBD, en les dates esmentades. Posteriorment, s'han aplicat els criteris d'inclusió i exclusió, restant 10.475 pacients.

### 5.8.2. Anàlisi descriptiva i bivariada del subestudi de validació externa

Els resultats de l'anàlisi bivariada, amb la mitjana i la desviació estàndard per les variables contínues, o el nombre i el percentatge per les variables categòriques, i el valor p, es representen a la Taula 17, on s'observen les característiques de la mostra i una anàlisi comparativa de les variables incloses al model predictiu de l'estudi principal, a excepció de la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna".

*Taula 17: Característiques basals de la mostra. Anàlisi comparativa bivariada d'acord a esdeveniment cardiovascular o mortalitat global durant el seguiment.*

	Tots els pacients N Total: 10.475	Sense esdeveniment CV ni mort global incident n: 9.738	Amb esdeveniment CV o mort global incident n: 737	P valor
Edat (anys) Mitjana (DE)	59,6 (14,2)	58,9 (14,1)	69,2 (11,1)	<0,001
Sexe:				<0,001
Homes Nombre (%)	4821 (46,0%)	4430 (45,5%)	391 (53,1%)	
Dones Nombre (%)	5654 (54,0%)	5308 (54,5%)	346 (46,9%)	
PA sistòlica 24h Mitjana (DE)	133 (15,0)	132 (14,9)	136 (15,7)	<0,001
PA diastòlica 24h Mitjana (DE)	77,5 (10,8)	77,7 (10,7)	74,9 (12,0)	<0,001
FC de 24h Mitjana (DE)	72,6 (10,7)	72,7 (10,6)	71,7 (11,4)	0,028

PA sistòlica diürna Mitjana (DE)	137 (15,5)	136 (15,4)	139 (15,8)	<0,001
PA diastòlica diürna Mitjana (DE)	81,2 (11,7)	81,4 (11,6)	77,8 (12,1)	<0,001
FC diürna Mitjana (DE)	75,6 (11,0)	75,7 (10,9)	74,4 (11,7)	0,003
PA sistòlica nocturna Mitjana (DE)	124 (17,2)	123 (17,1)	129 (18,1)	<0,001
PA diastòlica nocturna Mitjana (DE)	69,7 (10,8)	69,8 (10,8)	68,7 (11,1)	0,010
FC nocturna Mitjana (DE)	65,6 (10,0)	65,6 (9,98)	65,7 (10,6)	0,742
<b>Comorbiditats</b>				
Filtrat Glomerular (CKD-EPI) Mitjana (DE)	86,9 (16,2)	87,8 (15,6)	79,4 (18,5)	<0,001
Diabetis tipus 2: Si Nombre (%)	1383 (13,2%)	1175 (12,1%)	208 (28,2%)	<0,001
Tabaquisme: Si Nombre (%)	675 (6,44%)	613 (6,29%)	62 (8,41%)	0,029
Temps de seguiment (anys) Mediana [RIQ]	3,15 [2,22;4,19]	3,20 [2,30;4,23]	1,84 [0,76;3,05]	<0,001

*Abreviatures: CV: cardiovascular; DE: desviació estàndard; FC: freqüència cardíaca; PA: pressió arterial; RIQ: rang interquartilic.*

En la Taula 18, es mostra la incidència dels diversos tipus d'esdeveniments cardiovasculars i mort per qualsevol causa que es van presentar durant el període analitzat.

*Taula 18: Descripció de la variable principal combinada: Incidència dels esdeveniments cardiovasculars i mort per qualsevol causa*

	Tots els pacients N Total: 737 Nombre (%)
Malaltia coronària	169 (22,93%)
Malaltia cerebrovascular	165 (22,39%)
Ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca	111 (15,06%)
Malaltia arterial perifèrica	135 (18,32%)
Mort per qualsevol causa	157 (21,30%)

### 5.8.3. Anàlisi de supervivència del subestudi de validació externa

En la Taula 19 es mostra l'anàlisi de supervivència bivariada:

*Taula 19: Anàlisi de supervivència del subestudi de validació externa*

	HR (IC95%)	p
Edat (anys)	1,06 (1,06;1,07)	<0,001
Sexe:		
Homes	1,34 (1,16;1,55)	<0,001
Dones	Ref.	Ref.
PA sistòlica 24h	1,01 (1,01;1,02)	<0,001
PA diastòlica 24h	0,98 (0,97;0,98)	<0,001
FC de 24h	0,99 (0,99;1,00)	0,036
PA sistòlica diürna	1,01 (1,00;1,01)	<0,001
PA diastòlica diürna	0,97 (0,97;0,98)	<0,001
FC diürna	0,99 (0,98;1,00)	0,004
PA sistòlica nocturna	1,02 (1,01;1,02)	<0,001
PA diastòlica nocturna	0,99 (0,99;1,00)	0,024
FC nocturna	1,00 (0,99;1,01)	0,651
Filtrat Glomerular (CKD-EPI)	0,97 (0,96;0,98)	<0,001
Diabetis tipus 2:		
No	Ref.	Ref.
Si	2,74 (2,33;3,21)	<0,001
Tabaquisme:		
No	Ref.	Ref.
Si	1,33 (1,02;1,72)	0,033

*Abreviatures: FC: freqüència cardíaca; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; PA: pressió arterial.*

#### 5.8.4. Model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió sistòlica nocturna"

S'ha repetit el model de risc de l'estudi principal retirant la variable "desviació estàndard de la pressió sistòlica nocturna". La relació d'aquestes variables amb els coeficients obtinguts en l'equació predictiva per al càlcul del risc de morbimortalitat cardiovascular modificada, juntament amb les seves HR ajustades corresponents, es poden veure a la Taula 20.

*Taula 20: Model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna"*

Variabls predictores	$\beta_k$	Coefficient	Hazard Ratio (IC95%)	p
Edat	$\beta_1$	0,0396	1,04 (1,029; 1,052)	<0,0001
Sexe (Dona)	$\beta_2$	-0,4529	0,636 (0,524; 0,772)	<0,0001
PA sistòlica diürna	$\beta_3$	0,0157	1,016 (1,001; 1,031)	0,0328
PA sistòlica nocturna	$\beta_4$	0,0154	1,016 (1,001; 1,031)	0,0425
PA diastòlica diürna	$\beta_5$	-0,0262	0,974 (0,952; 0,997)	0,0279
PA diastòlica nocturna	$\beta_6$	-0,0027	0,997 (0,973; 1,022)	0,8306
FC nocturna	$\beta_7$	0,0068	1,007 (0,997; 1,017)	0,178
Presència de Diabetis	$\beta_8$	0,2952	1,343 (1,097; 1,645)	0,0043
Presència de tabaquisme	$\beta_9$	0,4539	1,574 (1,216; 2,039)	0,0006
Funció renal (CKD-EPI)	$\beta_{10}$	-0,0135	0,987 (0,981; 0,993)	<0,0001

*Abreviatures: FC: freqüència cardíaca; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; PA: pressió arterial.*



### 5.8.5. Model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa

S'ha construït un model de risc a partir de la base de dades externa, amb les mateixes variables incloses a l'estudi principal, a excepció de la variable "desviació estàndard de la pressió sistòlica nocturna". La relació d'aquestes variables amb els coeficients obtinguts en l'equació predictiva per al càlcul del risc de morbimortalitat cardiovascular de validació externa, juntament amb les seves HR ajustades corresponents, es poden veure a la Taula 21.

*Taula 21: Model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa*

Variables predictores	$\beta_k$	Coefficient	Hazard Ratio (IC95%)	p
Edat	$\beta_1$	0,0522	1,054 (1,039; 1,068)	<0,0001
Sexe (Dona)	$\beta_2$	-0,5265	0,591 (0,504; 0,693)	<0,0001
PA sistòlica diürna	$\beta_3$	-0,0037	0,996 (0,987; 1,006)	0,4534
PA sistòlica nocturna	$\beta_4$	0,0119	1,012 (1,002; 1,022)	0,0218
PA diastòlica diürna	$\beta_5$	-0,0047	0,995 (0,981; 1,01)	0,5214
PA diastòlica nocturna	$\beta_6$	0,0029	1,003 (0,987; 1,02)	0,7265
FC nocturna	$\beta_7$	0,0142	1,014 (1,007; 1,022)	0,0002
Presència de Diabetis	$\beta_8$	0,5038	1,655 (1,393; 1,966)	<0,0001
Presència de tabaquisme	$\beta_9$	0,3974	1,488 (1,141; 1,941)	0,0034
Funció renal (CKD-EPI)	$\beta_{10}$	-0,0106	0,989 (0,975; 1,004)	0,1594

*Abreviatures: FC: freqüència cardíaca; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; PA: pressió arterial.*

### 5.8.6. Validació interna del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal modificat (sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna")

Els resultats obtinguts en la validació interna avaluada mitjançant la discriminació i el calibratge són els següents:

#### DISCRIMINACIÓ:

A la Taula 22, es poden observar els índexs per mesurar la discriminació.

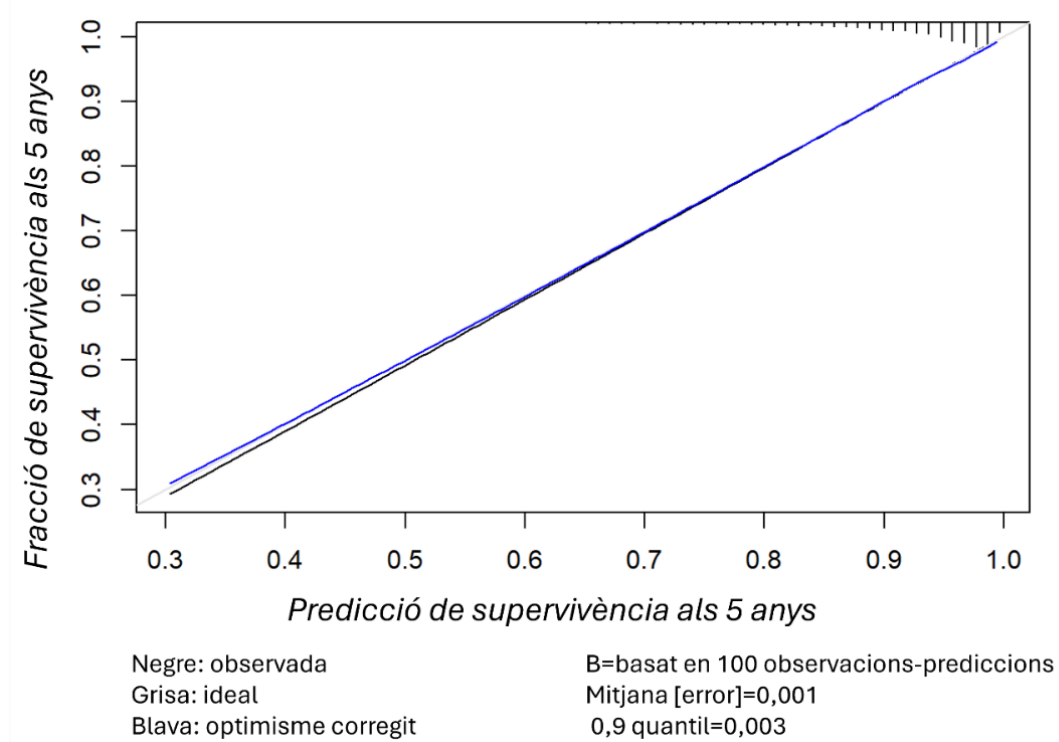
*Taula 22: Discriminació del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió sistòlica nocturna"*

ÍNDEX	Índex original	Entrenament	Test	Optimisme	Índex corregit	n
Dxy	0,5140	0,5186	0,5096	0,0090	<b>0,5050</b>	100
R2	0,1264	0,1304	0,1238	0,0065	<b>0,1199</b>	100
AUC	0,7570	0,7593	0,7548	0,0045	<b>0,7525</b>	100

#### CALIBRATGE:

El gràfic resultant del calibratge del model modificat de l'estudi principal es pot veure a la Figura 8.

Figura 8: Calibratge del model modificat de risc de morbimortalitat cardiovascular



S'observa com la línia grisa correspon al calibratge ideal, la línia negra correspon al calibratge observat o aparent, i la línia blava correspon el calibratge ajustat per l'optimisme.

### 5.8.7. Validació interna del model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa

Els resultats obtinguts en la validació interna avaluada mitjançant la discriminació i el calibratge són els següents:

#### DISCRIMINACIÓ:

En la Taula 23, es poden observar els índexs per mesurar la discriminació.

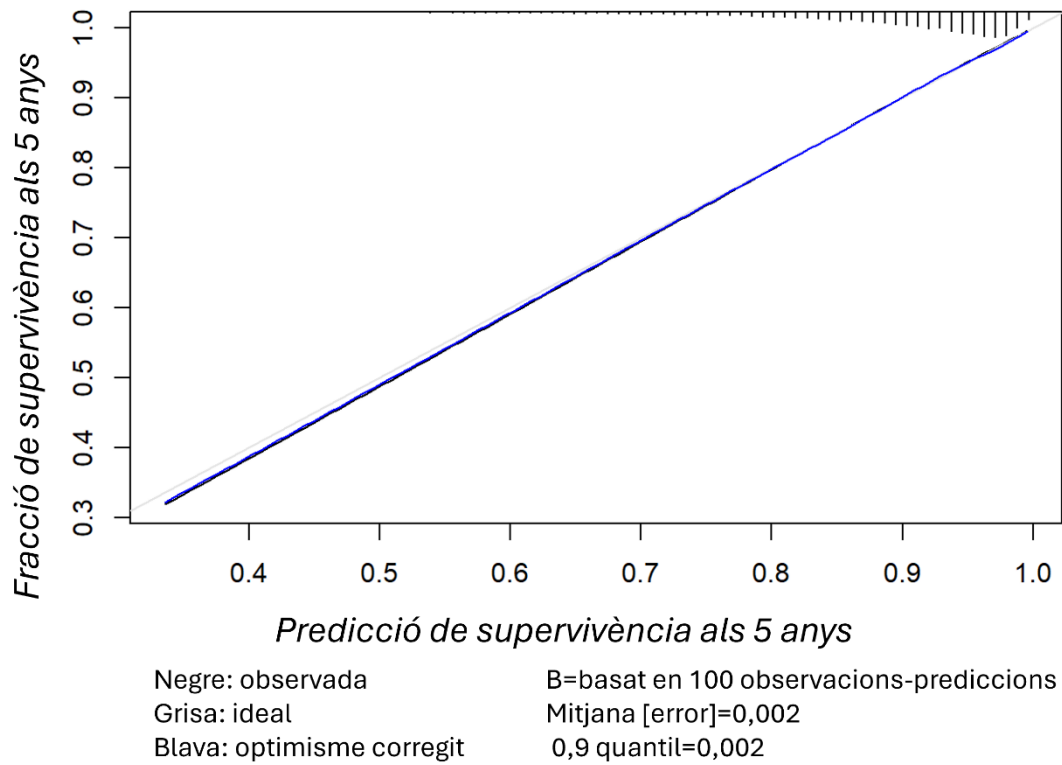
*Taula 23: Discriminació del model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa*

ÍNDEX	Índex original	Entrenament	Test	Optimisme	Índex corregit	n
Dxy	0,4994	0,5046	0,4975	0,0072	<b>0,4923</b>	100
R2	0,0797	0,0807	0,0786	0,0022	<b>0,0776</b>	100
AUC	0,7497	0,7523	0,7487	0,0036	<b>0,7461</b>	100

#### CALIBRATGE:

El gràfic resultant del calibratge del model presentat en aquest subestudi es pot veure a la Figura 9.

*Figura 9: Calibratge del model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa*



S'observa com la línia grisa correspon al calibratge ideal, la línia negra correspon al calibratge observat o aparent, i la línia blava correspon el calibratge ajustat per l'optimisme.

#### **5.8.8. Comparativa del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" i del model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa**

S'ha realitzat una anàlisi comparativa dels diferents models utilitzats en aquest estudi, els resultats de la qual es mostren a la Taula 24. A la columna A s'observa la diferència per cada variable entre els coeficients beta del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal i del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna". A la columna B s'observa la diferència per cada variable entre els coeficients beta del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal i del model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa. A la columna C s'observa la diferència per cada variable entre els coeficients beta del model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" i del model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa.

*Taula 24: Diferències de coeficients beta dels models de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal, de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" i de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa*

<b>Variables predictores</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Edat	-0,0017	-0,0143	-0,0126
Sexe (Dona)	0,0033	0,0769	0,0736
PA sistòlica diürna	-0,0032	0,0162	0,0194
PA sistòlica nocturna	-0,0001	0,0034	0,0035
PA diastòlica diürna	-0,0008	-0,0223	-0,0215
PA diastòlica nocturna	0,0021	-0,0035	-0,0056
FC nocturna	0,0001	-0,0073	-0,0074
Presència de diabetis	0,0179	-0,1907	-0,2086
Presència de tabaquisme	-0,0047	0,0518	0,0565
Funció renal (CKD-EPI)	-0,0002	-0,0031	-0,0029
<b>SUMA D'ERROR TOTAL (mitjana aritmètica)</b>	<b>0,0127</b>	<b>-0,0929</b>	<b>-0,1056</b>

*Abreviatures: FC: freqüència cardíaca; PA: pressió arterial.*

#### **ANÀLISIS COMPARATIVES:**

A: model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal VS. model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna"

B: model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal VS. model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa.

C: model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" VS. model de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa.

Els valors discriminants mesurats amb l'índex AUC (àrea sota la corba) dels tres models que s'han realitzat es poden observar a la Taula 25.

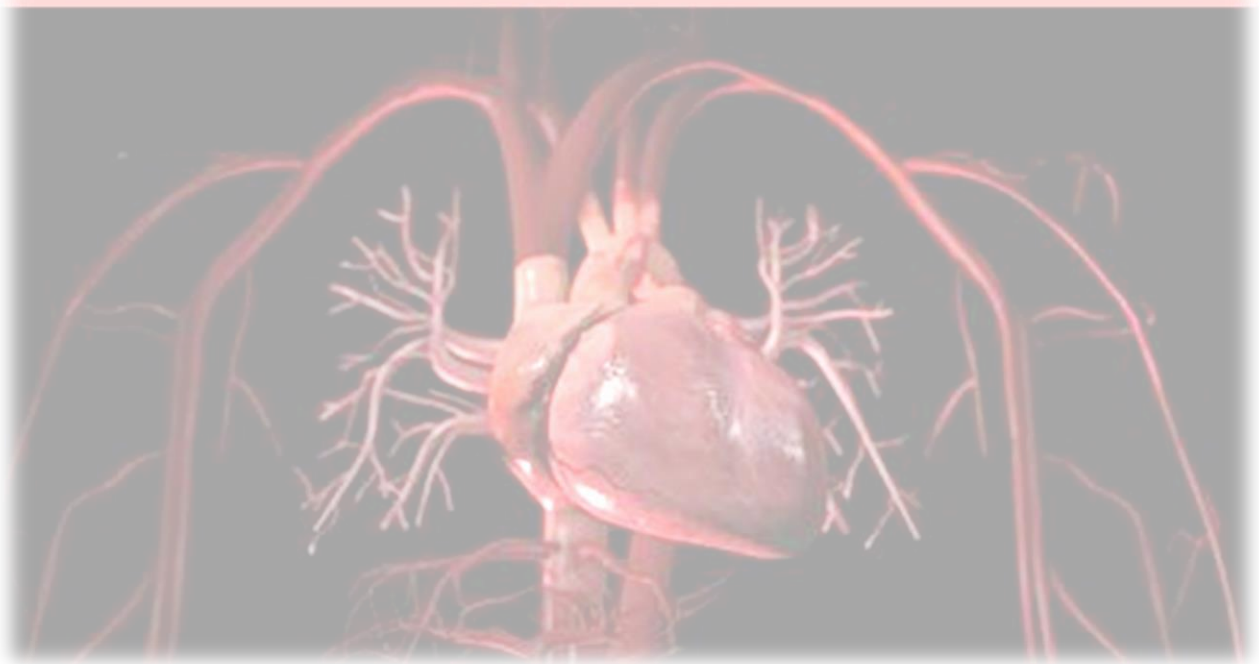
*Taula 25: AUC dels models de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal, de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" i de morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa*

Model	AUC
De risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal	0,7554
De morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna"	0,7525
De morbiditat cardiovascular i mortalitat global del subestudi de validació externa	0,7461

*Abreviatures: AUC: area under the curve (àrea sota la corba).*



# 6 - DISCUSSIÓ





## 6 - DISCUSSIÓ

Aquesta tesi doctoral demostra l'associació significativa independent existent entre la pressió mitjana ambulatoria sistòlica de 24 hores, diürna, i nocturna, la pressió de pols mitjana de 24 hores, i la variabilitat de la pressió arterial sistòlica amb el risc de patir un esdeveniment cardiovascular major, ja sigui la cardiopatia isquèmica, la malaltia cerebrovascular, l'ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, o l'aparició de l'arteriopatia perifèrica simptomàtica o la revascularització o amputació per aquesta, o la mort d'origen cardiovascular, en pacients en prevenció primària cardiovascular.

### 6.1. SELECCIÓ DE LA MOSTRA

La base de dades SIDIAP disposa d'informació sobre tots els diagnòstics que van apareixent al llarg del seguiment del pacient, i que ha permès poder realitzar l'anàlisi amb morbiditat, i no només amb mortalitat cardiovascular. Per altra banda, el registre CARDIORISC comprèn una gran base de dades amb MAPA d'alta qualitat, recollides de forma estandarditzada i prospectiva, fet que li confereix una gran fiabilitat. L'existència i les característiques d'aquestes dues bases de dades han permès poder realitzar aquest projecte i la creació d'aquest algoritme de risc de morbimortalitat cardiovascular (MAPA-RISC) que, com a novetat, incorpora per primera vegada les xifres de pressió arterial ambulatories de 24 hores. Aquestes demostren tenir major poder predictiu, tal com s'ha descrit en altres estudis<sup>27,33,37,60,62-65,79,161</sup> que les xifres de pressió arterial clíniques utilitzades habitualment en altres algoritmes de risc dins del mateix camp<sup>2,24,162,163</sup>.

## 6.2. CARACTERÍSTIQUES DE LA MOSTRA I ANÀLISI BIVARIADA

El primer que s'observa és la diferència entre la mitjana d'edat de cada grup, significativament major en els pacients amb aparició d'esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars, fet que pot estar en relació amb el risc cardiovascular associat a l'edat i ja conegut<sup>2,164</sup>.

El sexe presenta una distribució d'homes i dones amb un percentatge significativament major d'homes en el grup amb esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars (un 57,7% envers un 42,3%), fet relacionat amb el major risc cardiovascular associat al sexe home i també ja conegut<sup>2,164</sup>.

La mediana de temps de seguiment de 6,68 anys (RIQ: 5,00-8,49) ha permès realitzar l'estimació del risc de morbimortalitat cardiovascular a un temps de 5 anys. Tot i que és una estimació per a un temps considerable, no s'ha pogut arribar a l'estimació de risc a 10 anys, tal com ofereixen altres algoritmes que treballen dins el mateix camp del risc cardiovascular, com per exemple l'SCORE2<sup>2,162</sup> i el REGICOR<sup>163</sup>.

Les pressions arterials sistòliques mostren la seva associació amb la variable principal combinada, ja que les seves mitjanes, tant de la PAS clínica, de 24 hores, diürna, i nocturna, són significativament més elevades en el grup amb esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars.

En el cas de la PA sistòlica nocturna (mitjana significativament major en els pacients amb esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars: 127(17,8) mmHg envers el grup de pacients sense esdeveniment d'origen cardiovascular: 119 (14,3) mmHg, com ja s'ha comentat prèviament, la seva elevació s'ha descrit com un gran predictor de risc cardiovascular<sup>2,82,91,165</sup>; en conjunció, els pacients amb esdeveniment o mort d'origen cardiovascular presenten una mitjana de ràtio nit-dia de PA ambulatoria significativament major, cosa que es correspon a aquesta PAS nocturna més elevada.

Les pressions diastòliques són menors en el grup amb esdeveniment o mort de causa cardiovascular, però això va en consonància amb la mitjana significativament major de pressió de pols de 24 hores en aquest grup. La pressió de pols és directament proporcional a la rigidesa arterial<sup>122</sup>, signe relacionat amb la incidència de malaltia cardiovascular<sup>49,123,166</sup>. A més, la mitjana de PP24h del grup amb aparició d'esdeveniment cardiovascular és de 60,0 mmHg (DE 14,1) xifra que s'ha determinat en estudis previs com el punt de tall per determinar que la PP24h s'associa a esdeveniments cardiovasculars<sup>128</sup>.

El fet que la mitjana de FC, tant de 24 h, diürna, i nocturna, sigui menor en el grup amb esdeveniment o mort cardiovascular va en contra de l'evidència publicada fins ara, que mostra com una major FC és un predictor de risc cardiovascular<sup>167,168</sup>. Aquesta troballa podria explicar-se per variables de confusió que no han pogut ser analitzades i que poden suposar un biaix. Per exemple, un consum de betabloquejants o calciantagonistes no dihidropiridínics major en el grup de pacients que han presentat un esdeveniment o mort cardiovasculars; la possible falta de dades sobre altres fàrmacs taquicarditzants o bradicarditzants, o altres factors com els nivells d'activitat física.

La variabilitat de la PA, mesurada amb la mitjana de les desviacions estàndard de les pressions ambulatòries, és major en el cas de la PAS de 24 hores, de la PAS diürna, i de la PAS nocturna dels pacients amb esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, fet que concorda amb el major risc associat d'una variabilitat elevada de PA<sup>43,46,169</sup>.

Dins el grup amb esdeveniment o mort cardiovasculars hi ha una presència major dels perfils circadianis descrits com de més risc en les publicacions existents<sup>2,83,85,91,107,108,165</sup>, és a dir, *riser* i *non-dipper*. En canvi, en el grup sense esdeveniment ni mort cardiovascular, el predomini és del perfil *dipper* (fisiològic), que correspon al perfil de menor risc<sup>80,91,109,170</sup>.

Pel que fa als fenotips d'HTA, no s'han trobat diferències significatives entre grups, tot i que s'observa que el grup amb major risc<sup>54,57,66</sup>, la HTA sostinguda, presenta un percentatge major dins el grup amb aparició d'esdeveniment o mort cardiovasculars. En la literatura existent està clarament descrit que els fenotips d'HTA sostinguda i emmascarada presenten un major risc cardiovascular<sup>55,57</sup>. Una explicació per aquestes troballes discrepants pot venir de la informació que proporcionava el mateix MAPA a cada metge, sent possible que els pacients que van rebre el diagnòstic d'HTA sostinguda o emmascarada rebessin posteriorment un tractament farmacològic més intens que la resta de pacients. Això hauria minimitzat les diferències pronòstiques entre els diversos fenotips. No es disposa d'informació referent als canvis de tractament al llarg del seguiment, i tot això, suposa una limitació del present estudi. Un altre fet limitant és que el fenotip de referència (normotensió) pot estar esbiaixat per la gran probabilitat de tenir un major risc cardiovascular que els normotensos de la població general, ja que es van incloure al registre CARDIORISC (és a dir, se'ls hi va demanar un MAPA) per la sospita inicial d'un possible diagnòstic d'HTA o per la presència d'alguna comorbiditat de risc, entre d'altres. Això fa que sigui més difícil trobar diferències amb la resta de fenotips.

Els graus d'HTA amb xifres de PA majors, és a dir, amb més mal control, són els que tenen relació amb la presència d'algun esdeveniment o mort cardiovascular, fet que concorda amb el risc cardiovascular que confereixen unes xifres de PA elevades<sup>2,11,164</sup>.

La presència de tractament antihipertensiu basal és més freqüent en el grup de pacients amb esdeveniment o mort d'origen cardiovascular. Els resultats referents a la presència de tractament antihipertensiu aporten un significat que pot estar esbiaixat, ja que no es disposa de les dades referents a l'inici o durada del tractament, i al nombre, tipus i dosi de fàrmacs. Per aquest motiu, aquestes dades no s'han pogut tenir en compte per a la inclusió en l'algoritme de risc.

Les comorbiditats de diabetis i d'FG procedents de les variables dicotòmiques obtingudes de les visites basals del registre CARDIORISC són més freqüents en els pacients amb aparició d'esdeveniment o mort cardiovasculars, cosa que concorda amb el fet que siguin factors de risc cardiovasculars ben coneguts<sup>72</sup>. Per altra banda, tot i que la dislipèmia com a variable dicotòmica procedent de la visita basal del registre CARDIORISC presenta resultats similars, no s'ha disposat de la informació completa en una part important de la mostra, com per exemple les característiques dels tractaments hipolipemians basals, el tipus de fàrmac/dosi/posologia o el temps de tractament. A més, els resultats sèrics de colesterol total, que han presentat una mitjana major en els pacients sense esdeveniment ni mort cardiovascular, no concorden amb el fet de ser un factor de risc cardiovascular conegut<sup>2,7</sup>, ja que la mitjana de colesterol total dels pacients d'aquest grup és major que la mitjana en els pacients del grup amb aparició d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular. Aquestes discrepàncies poden estar en relació amb el fet que en els pacients en prevenció primària cardiovascular no hi ha uns criteris de tractament unànimes dins les diferents guies de pràctica clínica<sup>7,171</sup> i per aquesta falta d'informació detallada sobre el tractament hipolipemiant en els pacients d'aquesta mostra. És possible que els pacients amb un risc cardiovascular basal superior, tot i estar en situació de prevenció primària, haguessin rebut tractament amb hipolipemians, fet que podria explicar aquestes discrepàncies. Tot i això, la diferència de mitjanes del colesterol sèric entre ambdós grups té poca rellevància clínica, ja que en el grup sense esdeveniment ni mort cardiovasculars és de 209 mg/dl (DE 37,9), i en el grup contrari de 203 mg/dl (DE 37,1;  $p=0,001$ ). Per altra banda, la falta de diferències pel que fa al tabaquisme entre ambdós grups, tampoc concorda amb la literatura coneguda fins al moment, ja que també és ben sabut que l'hàbit tabàquic representa un factor de risc cardiovascular més<sup>7</sup>. Les discrepàncies, pel que fa al tabaquisme, entre la mostra d'aquest estudi i la literatura existent poden ser degudes al fet que en el seu registre hi va poder haver un biaix d'informació, i/o a la tendència poblacional de

l'abandó de l'hàbit tabàquic a major edat<sup>172</sup>. Tampoc s'han obtingut dades sobre l'evolució del consum de tabac al llarg del seguiment, o pot haver-hi altres factors de confusió no identificats.

La taxa d'incidència d'esdeveniment cardiovascular o mort cardiovascular trobada en aquest estudi és similar a l'observada en altres estudis basats en població hipertensa en lloc de en població general<sup>20</sup>

Pel que fa a la distribució dels tipus d'esdeveniments cardiovasculars, el més freqüent és la malaltia coronària, seguit de la malaltia cerebrovascular, l'ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, la malaltia arterial perifèrica, i per últim, la mort d'origen cardiovascular. Aquesta distribució té la mateixa tendència que l'observada prèviament a la població espanyola tal com s'exposa en diversos informes epidemiològics<sup>14,15,173</sup>. No s'ha pogut realitzar l'anàlisi de cada variable d'estudi segons cada tipus d'esdeveniment a causa de la baixa potència estadística que esdevé de les n reduïdes en desglossar la variable principal.

Pel que fa a les taxes d'incidència d'esdeveniments i mortalitat d'origen cardiovascular, tant per la variable combinada com en separar els esdeveniments de la mortalitat es pot observar una tendència de major nombre d'esdeveniments i morts d'origen cardiovascular amb l'augment de l'edat, i en homes, fet que concorda amb el descrit en la literatura prèvia<sup>2,15,173</sup>.

La distribució homogènia de la variable principal combinada en els 4 quadrants sobre els plans definits per la PAS i la PAD de 24 hores mostra com els esdeveniments cardiovasculars es donen en tota l'amplitud de les xifres de PA. Això permet interpretar que no hi ha un biaix d'informació referent a la presència de la variable principal combinada en un rang determinat de xifres de PA.

L'anàlisi per fenotips no ha mostrat cap associació estadísticament significativa amb la variable combinada d'esdeveniment o mort cardiovasculars, cosa que va en contra de la literatura existent<sup>8,55</sup>, tal com s'ha comentat anteriorment, els fenotips d'hipertensió sostinguda i emmascarada són de major risc. Aquestes discrepàncies poden ser degudes al fet que l'estudi inclou pacients amb un risc cardiovascular baix, en comparació amb altres cohorts que inclouen pacients amb esdeveniments cardiovasculars previs ja des de l'inici del registre, com la presentada en l'estudi de *Staplin et al.*<sup>64</sup> publicat el 2023. Aquestes discrepàncies també poden presentar-se a causa del període de seguiment de 5 anys, el qual pot no haver detectat suficients esdeveniments cardiovasculars, a diferència d'altres cohorts utilitzades prèviament per

calcular el risc associat a cada fenotip <sup>56,142,174</sup>. A més a més, el fet de realitzar la classificació per fenotip en entrar al registre CARDIORISC, pot haver portat a realitzar canvis de tractament que no s'haguessin realitzat a la pràctica clínica habitual i que no s'han pogut incloure en aquesta anàlisi, ja que no disposem de la informació de l'inici, durada i característiques del tractament antihipertensiu de cada pacient. Tot i això, les proporcions de pacients de cada fenotip tenen una tendència creixent cap als fenotips de major risc d'HTA en el grup amb esdeveniment o mort cardiovasculars, i una tendència decreixent cap als fenotips de major risc en el grup sense esdeveniment ni mort cardiovasculars. A més a més, hi ha una major proporció dels fenotips amb major risc segons la literatura<sup>142</sup>, com són la HTA sostinguda i la HTA emmascarada, en els homes respecte a les dones. Aquests resultats poden assimilar-se a altres estudis publicats amb anterioritat, com presenta *Fagard et al.*<sup>142</sup> en una metaanàlisi que mostra una associació creixent entre la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i la mateixa distribució dels fenotips d'HTA que en el present estudi.

En aquest estudi s'observa com l'edat mitjana dels pacients amb HTA de bata blanca és significativament major que en la resta de fenotips. En altres estudis realitzats prèviament, ja s'ha associat aquest fenotip a una major edat<sup>130,131</sup>. Tanmateix, algun estudi mostra associació d'aquest fenotip amb pacients més joves<sup>54</sup>. Per altra banda, l'edat mitjana dels pacients amb el fenotip d'HTA emmascarada correspon amb l'edat més jove, tal com s'ha descrit prèviament<sup>57,175</sup>.

Els pacients amb HTA de bata blanca presenten aproximadament el doble de temps d'evolució des del diagnòstic d'HTA, cosa que pot indicar un retard en la realització del MAPA en aquest grup de pacients.

En els últims anys s'ha descrit el paper de la FC elevada com a factor de risc cardiovascular<sup>167,168</sup>. Ja en la guia sobre el maneig de la HTA de l'ESC/ESH publicada el 2018, es descrivia el llindar de la FC elevada quan aquesta és major de 80 bpm<sup>43,176</sup>. En el present estudi, s'ha observat com la FC ambulatoria és major en els fenotips d'HTA emmascarada i sostinguda, és a dir, els de major risc, fet que va a favor de la literatura existent<sup>142</sup>.

La pressió de pols mitjana de 24 hores, coneguda també com un factor de risc cardiovascular<sup>49,166</sup>, és major també en els fenotips d'HTA sostinguda (55,7 mmHg (DE 12,7) i emmascarada (52,3 mmHg (DE 11,3), seguint la mateixa jerarquia de risc<sup>142</sup>.

La magnitud més gran de la ràtio nit-dia en la HTA emmascarada pot suggerir una major PA nocturna en aquests pacients, i ens pot fer pensar en la necessitat d'avaluar-los amb



un MAPA per valorar les pressions ambulatòries del període nocturn amb més diligència, tant en els pacients que no tinguin un MAPA fet, com en els pacients que tinguin alguna comorbiditat o factor de risc associat a la HTA emmascarada conegut (com per exemple la diabetis<sup>177</sup>). Tot i això, les n de cada tipus d'esdeveniment són molt baixes, motiu pel qual no s'ha considerat que aquests resultats tinguin suficient potència estadística per obtenir-ne una interpretació fiable.

La variabilitat de la PA elevada és un paràmetre associat al risc cardiovascular ja amb anterioritat<sup>67</sup>, i en la mostra d'aquest estudi, s'observa com els pacients amb major variabilitat de la pressió sistòlica ambulatoria, ja sigui la de 24 h, la del període diürn, o la del període nocturn, són aquells amb un fenotip d'HTA sostinguda, és a dir, els de major risc<sup>104,142</sup>. Això concorda amb la literatura existent<sup>178</sup>; un estudi realitzat el 2013 sobre població francesa anciana<sup>119</sup>, va observar que els fenotips de major risc (la HTA sostinguda i l'emascarada) eren els que presentaven una variabilitat més elevada en AMPA, i a més a més, la variabilitat presentava una tendència creixent proporcional al risc de cada fenotip (normotensió, bata blanca, emmascarada i sostinguda, en aquest ordre), tendència que s'assimila també a la que observem en el present estudi. Tot i això, sembla que altres estudis mostren resultats discrepants. Un estudi realitzat entre el 2008 i el 2012<sup>179</sup> al nostre medi sobre població general espanyola de 60 anys o més va trobar una major variabilitat en els MAPA en la HTA de bata blanca; només es va trobar una variabilitat més elevada en la PAS diürna dels pacients amb HTA sostinguda però sense ser un resultat significatiu.

Així doncs, els pacients que han presentat un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular durant el període de seguiment, i comparats amb els que no, han resultat ser més ancians, tenir pressions arterials sistòliques clíniques i ambulatòries majors, tenir major variabilitat de les pressions arterials sistòliques ambulatòries, presentar predomini dels patrons circadiaris *riser* i *non-dipper* i presentar major prevalença de diabetis, dFG i dislipèmia.

### 6.3. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA

De forma concordant amb l'evidència coneguda, la major edat i el fet de ser home estan associats a un major risc de morbiditat cardiovascular<sup>2,51,180</sup>. En aquest estudi s'ha trobat un augment del risc d'esdeveniment o mort cardiovasculars del 6% per cada any d'edat que compleix el pacient. Les dones presenten un 19% menys de risc que els homes, així com els homes presenten un risc incrementat en un 23,5% respecte a les dones.

Les pressions arterials sistòliques clínica i ambulatories mostren associació amb el fet de presentar un esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars. En l'anàlisi realitzada per unitat de DE, la PAS clínica, la PAS de 24 hores, la PAS diürna, i la PAS nocturna estan associades a un risc del 28%, 44%, 36%, i 56%, respectivament, de presentar un esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars per cada augment de DE en cada una de les pressions arterials. Així doncs, la PAS nocturna resulta ser el paràmetre amb major predicció de risc dins les pressions arterials sistòliques, troballa que concorda amb la literatura prèvia<sup>87,166</sup>. Això mostra de nou com el MAPA, el qual permet determinar quina és la PA nocturna de cada pacient, és la prova diagnòstica ideal per determinar el risc de morbiditat cardiovascular real de cada pacient.

En l'estudi realitzat per *Vinyoles et al.*<sup>182</sup> i publicat l'abril de 2023 a la revista *Journal of Human Hypertension*, es va realitzar una anàlisi de supervivència amb ajust per l'edat, sexe, tabaquisme, diabetis i dislipèmia, i amb diferents ajusts addicionals: la PAS clínica va ser ajustada per la PAS de 24 hores, la PAS de 24 hores va ser ajustada per la PAS clínica, la PAS diürna va ser ajustada per la PAS clínica i per la PAS nocturna, i la PAS nocturna va ser ajustada per la PAS clínica i per la PAS diürna. Es va trobar que la PAS clínica perdia l'associació amb el risc de presentar un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular després d'aquest ajust, però, en canvi, la PAS de 24 hores i la PAS nocturna van mantenir l'associació amb la variable principal combinada tot i l'ajust addicional, amb un augment de risc del 49% (IC 95%: 1,326-1,685) i del 27% (IC 95%: 1,016-1,58), respectivament. Això mostra com les pressions ambulatories sistòliques, en aquest cas la de 24 hores i la nocturna, podrien ser els predictors més fiables per a la morbiditat cardiovascular analitzada. Aquest estudi mencionat de *Vinyoles et al.*<sup>182</sup> representa una primera anàlisi pilot de la qual ha derivat el present estudi presentat en aquesta tesi doctoral, i es pot consultar de forma completa a l'Annex 11.

Pel que fa a l'associació inversa de les pressions diastòliques amb el risc de presentar un esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars es complementa amb l'associació positiva de la pressió de pols de 24 hores elevada i aquest risc. La pressió de pols de

24 hores elevada s'ha descrit anteriorment i en múltiples ocasions com a factor de risc cardiovascular en majors de 60 anys, i com a marcador de rigidesa arterial<sup>120,126,127</sup>. En el present estudi, la pressió de pols mitjana de 24 hores presenta un augment de risc del 84% per cada augment de la seva DE. Això suposa que la pressió de pols mitjana de 24 hores és el paràmetre amb major poder predictiu del risc de morbiditat cardiovascular dins les variables aportades pel MAPA.

Com s'ha comentat més amunt, la PAS nocturna és la PAS ambulatoria amb major poder predictiu (56%), fet que concorda amb l'associació positiva de la ràtio nit-dia de pressió arterial sistòlica, amb un risc d'esdeveniment o mort cardiovascular no menyspreable del 38%. En aquest estudi la PP24h presenta un poder predictiu major que la ràtio nit-dia i inclús que la PAS nocturna, resultats similars amb altres estudis publicats anteriorment<sup>183</sup>. Tradicionalment, s'ha definit la PP com a factor de risc cardiovascular en majors de 60 anys<sup>120</sup>. En altres estudis s'ha observat que l'augment de la pressió de pols, i del risc cardiovascular que comporta, és lineal en relació amb l'edat<sup>124</sup>. En l'anàlisi presentada en aquest estudi s'ha considerat la PP com a variable continua en tots els pacients, independentment de la seva edat, ja que mitjançant l'algorisme de risc, la pressió de pols tindrà el pes corresponent a l'edat de cada pacient.

El fet que els individus amb major pressió arterial sistòlica nocturna respecte a la diürna presentin major risc d'esdeveniment o mort cardiovascular, es pot traduir en els dos perfils circadianis amb pressions sistòliques nocturnes més elevades, el perfil *riser* i el *non-dipper*, els quals presenten un risc augmentat del 162% i del 54%, respectivament, i en comparació amb el perfil *dipper*.

Els resultats referents a la FC, els quals mostren una associació inversa amb la variable principal combinada, presenten discrepàncies amb la literatura existent<sup>176</sup>, on la FC elevada confereix un factor de risc cardiovascular més. En la guia d'Hipertensió arterial publicada el 2018 per l'ESH/ESC<sup>24</sup>, i posteriorment a la versió de 2023<sup>2,7</sup>, es descriu una FC major de 80 bpm com un factor de risc cardiovascular. Aquestes discrepàncies poden ser degudes a un biaix d'informació relacionat amb la falta de dades referents a les característiques del tractament antihipertensiu o tractaments amb efectes sobre la FC, i/o a factors de confusió no identificats, i per aquest motiu, no s'ha pogut considerar el seu poder predictiu independent.

Pocs estudis fins al dia d'avui han avaluat el risc independent de la variabilitat de PA, la qual està associada a un major risc cardiovascular<sup>151,184,185</sup>.

Hi ha diverses maneres d'avaluar la variabilitat de PA. L'*average real variability*, la qual es calcula amb la mitjana de les diferències entre les lectures successives de PA, ha mostrat ser el mètode més acurat pel càlcul de la variabilitat de la PA<sup>46,169,184</sup>, però a la vegada, presenta poca pragmaticitat, ja que es necessita un càlcul estadístic extern a l'aparell de MAPA per obtenir aquest paràmetre. Un altre mètode àmpliament utilitzat, és la mitjana de les DE de les pressions arterials ambulatories<sup>169</sup>, el mateix que s'ha escollit per a la realització d'aquest estudi, a causa de la facilitat d'ús, ja que en obtenir l'informe procedent de l'aparell de MAPA, aquest paràmetre és calculat de forma automàtica, essent més fàcil així introduir-lo a la calculadora de risc creada com a producte d'aquest projecte. Així doncs, s'observa com les desviacions estàndard mitjanes de les PA sistòliques de 24 h, diürna, i nocturna, estan associades a un major risc de presentar un esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars, del 31%, 52% i 37%, respectivament. El major poder predictiu s'ha trobat en la variabilitat de la PAS diürna, fet que coincideix amb la major variabilitat d'activitats quotidianes que es duu a terme en aquest període. La variabilitat del període nocturn es considera, de forma teòrica, la ideal i basal. Múltiples estudis prospectius han demostrat associació entre la variabilitat del període nocturn i els esdeveniments cardiovasculars<sup>104,109,186-188</sup>, gràcies al fet que la variabilitat resulta ser menor de forma fisiològica a causa de la inactivitat que es produeix al dormir<sup>43,46,67,84</sup> i així el seu valor predictiu adquireix més pes en perdre la influència de les activitats quotidianes en la PA. Per altra banda, la caiguda fisiològica de la PA durant el son i la pujada de PA pre-despertar i en llevar-se aporten magnitud a la variabilitat de PA de 24 hores, fet que pot portar a sobreestimar la variabilitat de PA del pacient si es té en compte aquest període de 24 hores en lloc del període nocturn<sup>169</sup>. Per altra banda, el poder predictiu de la variabilitat del període diürn es pot veure afectat per aquesta major activitat i més diversa que qualsevol persona duu a terme durant el dia. Tot i això, aquests resultats estan en tendència amb l'estudi de *Kawai et al.* publicat el 2013 on es va observar una major associació de la variabilitat del període diürn envers la del període nocturn amb l'ateroesclerosi<sup>115</sup>; o amb els resultats de *Tatasciore et al.*, que també troben una major correlació entre la variabilitat de la PAS diürna amb lesió d'òrgans diana, però sense trobar associació amb la variabilitat del període nocturn<sup>116</sup>. Així doncs, sembla que posar més atenció en la variabilitat del període nocturn aporta una estimació de la variabilitat real del pacient més acurada, ja que no es produeixen interferències externes sobre la PA, i per tant la variabilitat observada en aquest període pot ser més semblant a la variabilitat real del pacient, tal com s'ha descrit anteriorment<sup>169</sup>.

L'únic fenotip d'HTA que ha mostrat associació amb la variable principal combinada és la HTA sostinguda, amb un risc augmentat del 37%. Els altres fenotips no han mostrat significança estadística, cosa que pot ser deguda als biaixos ja comentats en l'apartat anterior, però tot i això, sí que presenten una tendència a un major risc per a cada fenotip i d'acord amb la literatura<sup>55,175</sup>, ja que la HTA de bata blanca, emmascarada i sostinguda presenten una HR creixent en la mostra analitzada, respectivament.

Com ja s'ha comentat prèviament, les dades sobre la presència i les característiques del tractament antihipertensiu no s'han pogut considerar per falta d'informació detallada dels fàrmacs antihipertensius i les seves dosis. El major risc d'esdeveniment o mort cardiovascular que s'ha trobat en els individus amb tractament antihipertensiu no s'ha considerat interpretable, però s'ha atribuït de forma especulativa al major risc cardiovascular que probablement presentaven els pacients a qui es decideix donar tractament antihipertensiu a la pràctica clínica.

S'ha trobat associació entre la variable combinada i les comorbiditats de diabetis, dislipèmia i dFG, amb un risc augmentat del 126%, 176%, i 59%, respectivament. El filtrat glomerular com a variable continua també ha mostrat conferir un augment de risc de la variable combinada, amb un augment d'aquest del 3% per cada unitat de reducció del FG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Per altra banda, el colesterol total sèric, com a variable contínua, ha presentat una associació inversa al risc de morbimortalitat cardiovascular. Aquesta discrepància amb la literatura actual<sup>189</sup> pot ser deguda al biaix d'informació ja comentat relacionat amb aquesta variable, ja que no disposem de les característiques dels tractaments hipolipemians de cada pacient (inici o fi, dosi i posologia, tipus de fàrmacs).

No s'ha trobat associació del tabaquisme amb un major risc de la variable principal combinada, cosa que també discrepa de l'evidència actual<sup>7</sup>. Aquesta troballa s'ha atribuït a un registre pobre del grau de tabaquisme, així com a l'efecte ja conegut de l'abandó de l'hàbit tabàquic a major edat<sup>172</sup>, tot i que no s'ha disposat de la informació referent a les taxes d'abandó de l'hàbit tabàquic de la mostra al llarg del seguiment.

El fet de retardar el diagnòstic d'HTA (o fer el MAPA) pot ser també un factor de risc per a presentar un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, ja que per cada any que es va retardar la realització del MAPA en els pacients de la mostra, s'ha trobat un risc augmentat del 6% de presentar la variable principal combinada. Això mostra la importància de la detecció precoç de la HTA per millorar el risc cardiovascular poblacional, tal com recomanen les guies actuals<sup>2</sup>.

#### 6.4. MODEL DE RISC DE MORBIMORTALITAT CARDIOVASCULAR

El model de risc obtingut per al càlcul del risc d'esdeveniment o mort cardiovascular inclou les variables de PA sistòlica i diastòlica dels períodes diürn i nocturn en lloc del període de 24 hores, ja que d'aquesta manera pot tenir-se en compte l'efecte de la PA nocturna sobre la diürna, la qual presenta major predicció del risc que el període de 24 hores per si sol, tal com s'ha comentat en l'apartat anterior. En incloure la pressió sistòlica i la diastòlica de cada període es té en compte també l'efecte de la pressió de pols que ja ha mostrat ser un gran predictor, com s'ha comentat en l'apartat anterior. Tot i que no s'ha tingut en compte el poder predictiu independent de la FC a causa dels biaixos i factors de confusió que no s'han pogut avaluar i que ja s'han comentat en l'apartat anterior, s'ha inclòs la FC nocturna al model de risc a causa de la seva rellevància clínica com a predictor de risc cardiovascular ja descrita anteriorment<sup>43,91</sup>. Com a mesura de variabilitat s'ha inclòs la DE de la PAS nocturna, ja que és considerada una mesura basal més reproducible, sense la interferència de les activitats quotidianes.

A més a més, s'han inclòs les variables de comorbiditats de diabetis, tabaquisme i funció renal calculada amb CKD-EPI.

Tot i que el tabaquisme no ha mostrat significança en l'anàlisi de supervivència, sí que n'ha mostrat en l'anàlisi multivariada realitzada per construir el model de risc. Aquesta comorbiditat s'ha inclòs en el model de risc tenint en compte també la seva rellevància clínica ja coneguda des de fa anys<sup>175</sup>. La funció renal s'ha inclòs com a variable continua en forma del càlcul del filtrat glomerular en ser una variable continua àmpliament disponible. La variable de colesterol no s'ha inclòs ni en la seva forma continua (colesterol sèric total) ni en la seva forma dicotòmica (presència o absència de dislipèmia), ja que els índexs de validació interna dels models construïts que incloïen aquestes variables presentaven valors de menor qualitat que el model final presentat en aquest estudi. A més, les dades disponibles en relació amb la dislipèmia i als tractaments relacionats estaven incompletes com ja s'ha comentat anteriorment. Això suposa una limitació de l'estudi, ja que el colesterol elevat és un factor de risc cardiovascular àmpliament conegut que ja ha demostrat el seu paper en múltiples estudis<sup>7,189</sup>. En qualsevol cas, el fet que el model final presentat tingui uns valors de validació interna superiors als models assajats que incloïen el colesterol, assegura que el model utilitzat per construir l'algoritme predictiu és el de major precisió i discriminació.

Un estudi publicat el 2024 en línia i pendent de publicació en paper el 2025, presenta una calculadora de predicció de mortalitat cardiovascular (però no de predicció de morbiditat) creada mitjançant intel·ligència artificial i que s'ha creat a partir del registre

de MAPA de la Societat Espanyola d'Hipertensió arterial. Aquesta calculadora, tot i que inclou el colesterol, és l'HDL el que es requereix per utilitzar-la, i mostra com la PA ambulatoria resulta el predictor de major pes<sup>190</sup>.

Com ja s'ha comentat, l'anàlisi de supervivència utilitzada per la creació del model de risc s'ha calculat per unitats de mesura pel que fa a les variables procedents del MAPA (1 mmHg en el cas de la PA i la seva variabilitat i 1 bpm en el cas de la FC), per tal de facilitar l'ús de la traducció en calculadora virtual de l'algoritme de risc a la pràctica clínica real, ja que de forma habitual, les xifres obtingudes per l'aparell de MAPA s'obtenen per unitat de mesura.

El nomograma inclòs als resultats és el producte gràfic d'aquest model de risc, permetent el seu ús en paper. Cada variable aporta una puntuació segons la seva magnitud, i el sumatori d'aquestes puntuacions es tradueix en l'escala de supervivència del final del gràfic, la qual correspon a la inversa del risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovasculars.

L'aplicació informàtica tradueix el model de risc en una eina pragmàtica i fàcil d'utilitzar en el dia a dia d'una consulta clínica, aprofitant els avantatges actuals que aporten les noves tecnologies. Fins al dia d'avui, s'han creat diverses calculadores de risc cardiovascular<sup>162,163</sup>, però fins al nostre coneixement, cap d'elles fa ús de les pressions ambulatories i de la variabilitat de pressió arterial per a la predicció de morbiditat i mortalitat d'origen cardiovasculars, tal com la calculadora MAPA-RISC presentada en aquest estudi. Algunes de les calculadores clàssiques existents, com l'escala de Framingham o el REGICOR, avaluen el risc a 10 anys de presentar un esdeveniment coronari fatal o no fatal, però no avaluen altres components de la morbiditat cardiovascular, ni altres causes de mort d'origen cardiovascular. El fet que la calculadora MAPA-RISC avaluï, no només els esdeveniments coronaris, sinó també la malaltia cerebrovascular, l'ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, i l'arteriopatia perifèrica simptomàtica o la revascularització o l'amputació per aquesta, és un avenç en l'estimació del risc cardiovascular global. Tot i això, l'SCORE2<sup>162,191</sup> sí que té en compte la morbiditat -només l'infart de miocardi i l'ICTUS isquèmic- per a pacients en prevenció primària cardiovascular d'entre 40 i 69 anys a Europa. Una altra novetat aportada pel model predictor de risc presentat en aquest estudi és l'ampli rang d'edat, comprès entre els 18 i els 96 anys, pel qual es pot realitzar l'estimació del risc d'esdeveniment o mort cardiovasculars. Les calculadores clàssiques permeten l'estimació del risc cardiovascular en un rang d'edat de menor amplitud, per exemple des dels 30 als 79

anys en el cas de l'SCORE, i dels 35 als 79 anys en el cas del REGICOR. El càlcul en pacients ancians podria complementar-se amb l'SCORE2-OP<sup>192</sup> en el cas de l'SCORE2.

Així doncs, la calculadora MAPA-RISC avalua el risc a 5 anys de patir un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, ja sigui de causa coronària, cerebrovascular, un ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, o la malaltia vascular perifèrica (amb símptomes clínics, revascularització o amputació), en pacients en prevenció primària cardiovascular d'entre 18 i 96 anys.



## 6.5. VALIDACIÓ INTERNA

En avaluar un model predictiu desenvolupat en una mostra es mesura el que s'anomena rendiment aparent o *apparent performance*, ja que només es disposa d'aquesta mostra i no es coneix el seu rendiment real en la població. La diferència entre el rendiment real i l'aparent és el que s'anomena optimisme i, per tant, cal ajustar sempre els models resultants per aquest optimisme per tal d'obtenir una estimació més propera al valor real. En el cas presentat en aquest estudi, el desenvolupament del model de predicció s'ha realitzat utilitzant tot el conjunt de dades disponible, però després s'han utilitzat tècniques de remostreig (*bootstrapping*) per avaluar el rendiment i l'optimisme del model desenvolupat. Les tècniques de remostreig, generalment anomenades de "validació interna", són recomanades com a requisit previ per al desenvolupament del model de predicció, especialment si les dades són limitades. La validació interna del model de risc resultant d'aquest estudi s'ha dut a terme mitjançant la discriminació, el calibratge i la bondat d'ajust. De tots els models construïts en el procés, el que s'ha seleccionat finalment i que es presenta en aquest estudi com a model final, és el que ha presentat la millor discriminació, calibratge i bondat d'ajust. S'han comparat les mesures de *performance* (precisió, discriminació, calibratge) del model final amb models de la literatura existents<sup>160</sup>.

Els índexs per mesurar la *performance* del model i exposats a l'apartat de resultats són la D de Somers (Dxy), l'R<sup>2</sup> de Nagelkerke, i l'índex C.

La D de Somers és una mesura de rangs entre totes les probabilitats previstes i tots els resultats observats. Pren valors entre -1 i 1. Quan Dxy=1, les prediccions són perfectament discriminatòries. La Dxy obtinguda per aquest model és de 0,51, valor que li confereix una bona discriminació.

L'índex de R<sup>2</sup> Nagelkerke és un estadístic pseudo-R<sup>2</sup> que mesura la millora del model ajustat en comparació amb el model nul. Pren valors entre 0 i 1, sent 1 el valor més desitjable. El valor obtingut en aquest model és de 0,12, fet que indica que els predictors seleccionats per incloure en el model són estadísticament superiors que el model nul.

L'índex C, que també s'anomena AUC o àrea sota la corba (corba ROC - *receiver operating characteristic curve* -) té la funció de determinar l'exactitud diagnòstica d'un test, essent utilitzat amb tres propòsits específics: determinar el punt de tall en què s'assoleix la sensibilitat i l'especificitat més alta, avaluar la capacitat discriminativa del test diagnòstic, és a dir, la seva capacitat de diferenciar subjectes sans vs. malalts, i comparar la capacitat discriminativa de dos o més tests diagnòstics que expressen els

seus resultats com a escales contínues. Un valor proper a 1 indica la millor discriminació. Un valor proper a 0,5 indica que l'algoritme està gairebé endevinant aleatòriament. Un model amb AUC superior a aproximadament 0,75, com l'obtinguda en aquest model (0,7554), té utilitat per predir les respostes de cada individu.

El calibratge avaluat mitjançant *calibration plots* permet obtenir un gràfic, el qual s'ha exposat a l'apartat de resultats, que permet una interpretació visual. Un model ben calibrat mostra prediccions (calibratge observat o aparent) situades a sobre o al voltant de la línia de 45° del gràfic de calibratge ideal, a més de la predicció ajustada per l'optimisme. En el gràfic obtingut pel model presentat en aquest estudi, i com s'ha vist en l'apartat de resultats, la línia del calibratge observat (negra) i la línia del calibratge ajustat per optimisme (blava) són properes a la línia ideal (grisa) mostrant un bon calibratge del model.

Així doncs, la validació interna d'aquest model predictor de risc permet assegurar una bona discriminació i un bon calibratge.

## 6.6. DEFINICIÓ DELS INTERVALS DE RISC

Fins ara no hi ha cap consens ni homogeneïtat pel que fa al mètode per establir punts de tall de risc<sup>160</sup>. Un dels mètodes més utilitzats consisteix en el càlcul de percentils de risc amb les probabilitats del model en la mostra a un temps determinat<sup>193</sup>; un altre mètode consisteix a establir nous punts de tall de risc de la mostra estudiada a partir de punts de tall d'altres estudis, com es va fer en crear la funció de REGICOR a partir de la funció de Framingham<sup>163,194,195</sup>.

La funció de Framingham<sup>196</sup> va calcular el risc d'esdeveniment coronari dividint la cohort en quatre grups de probabilitat - és a dir, en quartils - als 10 anys<sup>163,180</sup>. Els punts de tall de risc que es van obtenir van ser del 10%, 15% i 20%<sup>163,180,197</sup>. L'estudi VERIFICA realitzat el 2007 per *Marrugat et al.* va realitzar una adaptació d'aquests punts de tall a la població espanyola, dividint també la seva mostra en quatre grups de risc, però fent l'adaptació a 5 anys, de manera que es van obtenir uns intervals ben aproximats als originals: 5%, 7,5% i 10%.

Tot i que la mostra del present estudi pot assimilar-se a la població utilitzada per dissenyar la funció del REGICOR, s'han volgut obtenir els propis intervals de risc, però sense perdre de vista els intervals procedents del REGICOR, ja que són els utilitzats a la pràctica clínica diària en atenció primària del nostre medi.

Així, els 4 grups de risc obtinguts en aquest estudi: Risc baix: <3%, Risc moderat: 3-5,99%, Risc alt: 6-10,99%, i Risc molt alt: ≥11% corresponen a la divisió en quartils dels valors predits de probabilitat d'esdeveniment o mort cardiovascular al cap de 5 anys de la mostra, amb xifres arrodonides posteriorment. Els valors de tall no difereixen gaire dels punts de tall proposats per altres funcions de risc, com per exemple el REGICOR.

## 6.7. PRODUCTES GENERATS

La fórmula matemàtica obtinguda com a resultat del model predictiu de risc sovint requereix una traducció en un model amb un format de presentació simplificat o algun sistema de puntuació fàcil d'utilitzar. Qualsevol simplificació suposa una pèrdua de precisió predictiva<sup>160</sup>, fet que obliga a recalculer la validesa interna del model amb el nou format. Un clar exemple és el model SCORE<sup>198</sup> que prediu el risc a 10 anys de malaltia cardiovascular. Per evitar aquest decrement en la precisió predictiva, el model predictiu resultant d'aquest projecte s'ha traduït en un nomograma, figura que no implica cap simplificació del model, sinó que consisteix en la representació gràfica clara de la fórmula matemàtica original obtinguda.

En el cas d'aquest estudi, la construcció del nomograma s'ha basat en la regressió logística multivariada i l'anàlisi de riscos proporcionals de Cox. El nomograma incorpora diversos predictors modelats com a variables predictores per predir una variable resposta. Per utilitzar el nomograma que s'ha obtingut en aquest estudi cal localitzar la puntuació assignada a cada predictor inclòs en l'algoritme, i un cop sumats els punts totals de l'individu a avaluar, traçar una línia recta vertical sobre el nomograma, per trobar el valor associat pel que fa a la supervivència a 5 anys.

Tot i que un nomograma no és un substitut per informar completament de l'equació de regressió, aquest format permet l'ús del model de risc de forma pràctica i sense dependre de les noves tecnologies.

Per traduir el model de risc en una eina útil i còmode a la pràctica clínica diària s'ha creat la calculadora de risc virtual anomenada MAPA-RISC que s'ha presentat en l'apartat de resultats. Aquesta calculadora representa la translacionalitat d'aquest projecte i l'adaptació dels resultats de la investigació clínica a la tecnologia moderna, que inevitablement impregna les consultes clíniques diàries.

## 6.8. VALIDACIÓ EXTERNA DE L'ALGORITME: SUBESTUDI

Els resultats positius de la validació externa confirmen la possibilitat d'ús de l'algoritme obtingut en l'estudi original en poblacions externes a la mostra utilitzada, i donen aplicabilitat i utilitat pràctica en l'àrea de la prevenció cardiovascular als resultats de l'estudi.

La base de dades externa que s'ha utilitzat presenta la mancança de la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" a causa de la recollida retrospectiva de les dades i a què no és una variable que es registri de forma habitual a la història clínica de cada pacient. Aquest fet ha requerit recalculer el model predictiu de l'estudi principal per tal d'equiparar-lo a les dades disponibles a la base de dades externa, obtenint el model de risc de morbimortalitat cardiovascular de l'estudi principal sense la variable "desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna" (model "modificat").

Per altra banda, no s'ha pogut obtenir la causa de mort dels individus d'aquesta base de dades externa, motiu pel qual s'han realitzat les anàlisis amb mortalitat global en lloc de mortalitat cardiovascular.

A la validació interna d'aquest model "modificat" s'observen mesures de discriminació i calibratge d'una qualitat equiparable al model original. Posteriorment, s'ha creat un model amb les mateixes característiques però a partir de les dades de la base externa. Aquest també ha mostrat valors de validesa interna acceptables.

Finalment, s'ha realitzat la comparació dels diversos models presentats. Els resultats de la Taula 24 mostren les diferències entre els coeficients beta per cada variable en les 3 comparacions entre els 3 models utilitzats.

Les sumes d'error totals de cada comparació, les quals es representen a l'última fila de la Taula 24, provenen de la mitjana aritmètica de tots els coeficients beta obtinguts en cada model. Aquestes diferències totals s'han d'interpretar en valors absoluts, ja que el signe dels dits nombres, en aquest cas només representa la direcció que pren la comparació de la suma o la sostracció de coeficients. Per tant, el nombre absolut d'aquestes diferències pot prendre valors entre 0 i 1. Un valor hipotètic igual a 0 indicaria que els dos models comparats són iguals; en canvi, un valor hipotètic igual a 1 indicaria que no hi ha cap similitud entre els dos models comparats. Així, els valors preferibles resultants d'aquestes comparatives són els més propers a 0. El resultat de la columna A, que mostra les diferències entre el model principal i el model "modificat", és de 0,0127. Aquest valor tan proper a 0 mostra com els dos models gairebé no varien a l'hora de

retirar la variable “DE de la PAS nocturna”, fet que mostra com cada predictor inclòs, és prou independent i la presència de confusió donada per altres variables del model sobre la DE de la PAS nocturna és mínima.

El resultat de la columna B, que compara els coeficients entre el model principal i el model extern, és de 0,0929. També és un resultat proper a zero, fet que indica que la comparació entre aquests dos models és similar en termes matemàtics, però el fet que divergeixin en dues variables – la presència o no de la DE de la PAS nocturna i la mortalitat cardiovascular o global – no els fa comparables en termes clínics.

El resultat de la columna C, que compara el model principal “modificat” i el model extern, és de 0,105, i és el que representa una major diferència de les 3 comparatives, tot i que segueix sent modesta. Aquesta última comparativa és la que permet afirmar que els resultats de la validació externa són favorables considerant que no hi ha diferències rellevants entre el model principal i el model de la validació externa.

A la columna C – on es compara el model intern “modificat” i el model extern-, i en interpretar les diferències entre coeficients de cada variable i no la diferència d’error total, s’observa que la variable que aporta més pes a la diferència total és la presència de diabetis, ja que presenta una diferència de coeficients de 0,2086 en valor absolut. Això indica com aquesta comorbiditat té molt més pes en la predicció del risc de morbimortalitat en el model extern que no pas en el model intern “modificat”. Això pot suposar un biaix que ragui en el fet de no haver identificat algun factor de confusió associat a la variable diabetis en la base de dades de validació externa, com podrien ser xifres més desfavorables de PA, o l’associació d’alguna comorbiditat no inclosa en el model predictiu de risc.

Les diferències d’error individuals de la resta de variables presenten valors mínims que no són rellevants de forma interpretativa, per consegüent, s’ha considerat que no hi ha diferències entre models pel que fa a la resta de variables que no són la diabetis.

La discriminació dels 3 models presentats i avaluada mitjançant l’índex AUC, la qual es representa a la Taula 25 de forma conjunta, i que ja havia aparegut als resultats de validació interna de cada model de forma individual mostra com els índexs dels 3 models estan al voltant de 0,75, però en el cas de l’AUC del model extern, per sota, essent de 0,7461. Tot i que el valor és similar al del model principal (0,7554) i al del model principal modificat (0,7525), el fet d’estar per sota de 0,75 fa que l’algoritme de risc del model predictiu de la base de dades externes, no sigui, per si sol, un bon model per a la

predicció del risc. Això mostra el valor de la presència de la mortalitat cardiovascular en lloc de la mortalitat global, i també de la DE de la PAS nocturna.

En qualsevol cas, la millor discriminació l'aporta el model principal, el qual és el producte objecte d'aquest estudi.

## 6.9. FORTALESES I LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Una de les fortaleSES d'aquest estudi és la gran base de dades del registre CARDIORISC de la qual s'ha disposat per realitzar l'anàlisi, ja que és l'única a tot el país amb dades procedents dels MAPA d'aquesta envergadura. El mètode utilitzat per calcular la mida de mostra necessària s'ha considerat com el més adient en el cas del desenvolupament de models predictius en comparació a les clàssiques tècniques de càlcul mostral basades en tests d'hipòtesis. La mida de mostra necessària obtinguda en el càlcul es veu superada amb escreix per la mida de la mostra obtinguda de la base de dades i utilitzada per a la creació del model de la calculadora MAPA-RISC, fet que ens assegura que el model final ha estat estimat amb una potència estadística més que suficient.

L'estudi està realitzat amb població atesa en condicions de pràctica clínica habitual, fet que facilita l'extrapolació dels resultats a la població general i acostava les conclusions extretes d'aquest estudi a allò que podem trobar al dia a dia de la consulta real.

Una altra fortaleSA d'aquest estudi és l'ampli rang d'edat en el qual es pot aplicar l'algoritme resultant; un rang major que en altres calculadores similars com el REGICOR o l'SCORE2<sup>162,163</sup>; i la inclusió dins el càlcul de risc de diferents esdeveniments cardiovasculars, i no només la malaltia coronària com ocorre en aquestes calculadores esmentades.

Una altra fortaleSA d'aquest estudi és l'excel·lent registre d'esdeveniments cardiovasculars que és el SIDIAP i el CMBD. Això ha permès tenir un baix nombre de pèrdues, una elevada fiabilitat de les dades i ha minimitzat l'infraregistre d'esdeveniments cardiovasculars.

Una de les fortaleSES més importants, si no la més important de totes, és el fet de disposar de les variables procedents del MAPA, les quals donen una informació molt més precisa en relació amb la pressió arterial i els seus matisos, que no pas la mesura convencional de PA clínica. Aquest fet queda palès en observar el poder predictiu superior que presenten les variables de PAS mitjanes de qualsevol període envers la PAS clínica, el poder predictiu de gran magnitud que aporta la PP24h, o el valor predictiu afegit que aporten variables com la variabilitat de PA o la PAS nocturna, les quals no es podrien obtenir sense la realització d'un MAPA.

A més a més, la validació externa amb resultats positius avala l'ús de l'algoritme resultant a la pràctica clínica diària. La comparació dels models predictius construïts en



l'estudi principal i en l'estudi de validació externa mostra el major poder discriminatori i exactitud diagnòstica del model principal.

Aquest estudi, però, també té limitacions. Els pacients inclosos dins el registre CARDIORISC consistien en població atesa a Catalunya amb alguna indicació per a realitzar un MAPA o segons el criteri clínic de cada investigador; això pot afectar a la representativitat de la mostra, ja que allunya la població de l'estudi de la població general. Tot i això, l'elevat nombre de pacients inclosos al registre CARDIORISC i l'elevada mostra de la qual disposa aquest estudi ajuden a pal·liar aquest biaix; per altra banda, el perfil de risc cardiovascular trobat en aquest estudi és similar al perfil trobat en altres estudis semblants realitzats en pacients hipertensos en l'àmbit d'atenció primària<sup>21</sup>.

També hi ha pogut haver un biaix de selecció en relació amb la procedència dels centres de selecció de pacients, ja que no es van seleccionar a l'atzar, sinó que es van seleccionar d'acord amb la seva adscripció al grup CARDIORISC de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial.

En aquest estudi s'ha tingut en compte el primer MAPA realitzat a cada pacient en entrar dins el registre CARDIORISC i no altres MAPA de seguiment, fet que podria haver suposat una limitació, ja que no s'han obtingut dades de canvis en les xifres de PA degudes a l'evolució de la malaltia, o canvis deguts a diversos tractaments. Tot i això, el fet de disposar només d'un MAPA a l'inici del seguiment, acostava aquest estudi a la pràctica clínica habitual, que, al cap i a la fi, és el que ocorre en una consulta d'atenció primària habitual.

La participació de tants investigadors pot haver implicat una certa variabilitat d'actuacions pel que fa a la presa de les mesures clíniques, la recollida d'informació a la primera visita basal, i la realització del MAPA; tot i això, per part del grup CARDIORISC, es va realitzar entrenament a tot el personal per promoure que tots els procediments estiguessin estandarditzats, i dins aquest estudi, s'han seleccionat només aquells pacients amb tota la informació completa i seguits segons criteris de qualitat, fet que ha sigut possible gràcies a l'elevat nombre de pacients inclosos dins el registre.

Hi va poder haver casos de pèrdua de seguiment, ja fossin pacients traslladats a l'estranger, o sense disponibilitat d'informació, fet que es va minimitzar durant la creació del registre CARDIORISC mitjançant contacte telefònic regular per part dels investigadors.

L'estudi s'ha realitzat majoritàriament sobre població caucàsica, i no s'ha tingut en compte l'ètnia com a variable, ja que no es disposava de la informació, per tant, no s'ha pogut analitzar el valor predictiu d'aquesta variable, i els resultats obtinguts podrien no ser aplicables a altres ètnies.

Les mesures de PA clínica es basen només en la mitjana aritmètica de dues preses en una sola ocasió (a la visita basal), cosa que pot sobreestimar la PA clínica, ja que aquesta tendeix a disminuir a mesura que es repeteixen les mesures; aquest fet perd protagonisme com a limitació en ser un estudi que vol ser pragmàtic i acostar-se a la pràctica clínica real, en la qual se solen realitzar dues o tres mesures de PA i no pas repetides mesures<sup>23</sup>. A més a més, el registre de MAPA també va ser realitzat en una única vegada, cosa que limita el seu poder predictiu; tanmateix, es considera que això també s'acosta a la pràctica clínica real.

L'estudi presenta criteris molt inclusius, però no es pretén extrapolar més enllà de la pràctica clínica estudiada i aquella similar clínicament i sociodemogràficament, estratègia que s'ha fet servir en molts registres clínics, no tan amplis com aquest<sup>33,36,37,51</sup>.

El fet d'utilitzar una variable combinada com a variable dependent principal pot portar a un biaix d'interpretació dels resultats procedent de les característiques intrínseques d'aquest tipus de variable<sup>112</sup>, i sobretot a mesura que augmenta el nombre de variables incloses dins la variable combinada. Així, les diferències en la importància relativa, en la freqüència, o en l'efecte d'altres variables independents sobre aquesta variable combinada, depenen de cada component. L'anàlisi desglossada per cada tipus d'esdeveniment inclòs dins la variable combinada manca de potència estadística suficient per interpretar els resultats, motiu pel qual no s'ha inclòs en l'estudi. És per això, que els resultats d'aquest estudi s'han d'interpretar amb cautela al parlar de cada component de la variable combinada, i podem dir només, que l'associació de les variables independents és amb tot el conjunt de la variable combinada dependent, i no amb cada un dels seus components<sup>112</sup>.

No s'ha disposat de la informació referent als detalls de tractaments, ja fossin antihipertensius o hipolipemians, canvis durant el seguiment, o detalls com dosi, posologia, tipus de fàrmac, etc., ja que només es va registrar aquesta informació a la primera visita basal, i sense especificar els detalls. Això pot comportar un biaix al llarg del seguiment, ja que no s'han pogut tenir en compte els efectes de cada tractament sobre les xifres de pressió arterial o de colesterol. Pel que fa al tractament antihipertensiu, s'ha avaluat el valor de les xifres de PA independentment de la

presència de tractament o no, ja que és d'aquestes xifres d'on surt l'efecte sobre el risc cardiovascular.

En referència al tractament hipolipemiant, no s'ha tingut en compte a l'hora de crear l'algoritme pels motius ja exposats, i de la mateixa manera, això ha influït a considerar de baixa fiabilitat els valors de colesterol sèric, ja que no hem pogut saber quins pacients havien rebut canvis de tractament o addicions. Tot i això, el motiu principal de no haver inclòs la dislipèmia o els valors de colesterol sèric dins l'algoritme de risc ha sigut el fet que la seva inclusió empitjorava els paràmetres de validació interna, fet que ens assegura que el model predictiu presentat és el de major qualitat.

Pel que fa a l'algoritme, només s'ha pogut arribar a l'estimació del risc d'esdeveniment o mort cardiovascular a 5 anys, i no més enllà, com ara altres algoritmes disponibles, siguin SCORE/SCORE2 o REGICOR, que ho fan a 10 anys<sup>162,163</sup>.

Per altra banda, la validació externa s'ha basat en dades recollides de forma retrospectiva. Tal com s'ha comentat anteriorment, no s'ha pogut disposar de la variabilitat sistòlica nocturna a causa de la manca de registre d'aquest paràmetre a la història clínica de cada individu. A més, per falta de dades disponibles no s'han pogut obtenir les causes de mort i, per tant, no s'ha pogut incloure la mortalitat cardiovascular dins la variable principal combinada, sinó la mortalitat global.

Així doncs, tot i les limitacions exposades, aquestes s'han intentat pal·liar per poder minimitzar-ne l'efecte.

## 6.10. IMPACTE DELS RESULTATS

Amb els resultats d'aquest estudi s'ha pogut demostrar la relació entre els paràmetres aportats pel MAPA i el risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular.

L'algoritme de risc dissenyat com a part d'aquest estudi permet millorar l'estimació de patir un esdeveniment o la mort d'origen cardiovascular a partir de la PA ambulatoria, la qual supera en valor predictiu la PA clínica que s'utilitza en altres algoritmes de càlcul de risc existents fins a l'actualitat<sup>163,198</sup>. A més, aquest algoritme incorpora la informació referent a les diferències de pressió arterial entre el període diürn i el període nocturn, la informació referent a les diferències entre les pressions sistòliques i diastòliques – és a dir, la pressió de pols – i la informació referent a la variabilitat de pressió arterial. Aquest estudi ha demostrat com el poder predictiu de tots aquests paràmetres, que només podem obtenir del MAPA i no d'una mesura aïllada de PA a la consulta, és superior a la PA clínica a l'hora de determinar el risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, de tal manera que l'algoritme creat com a objectiu d'aquest estudi aporta millores en l'estimació d'aquest risc sobre la població. A més a més, es pot utilitzar sobre pacients d'un rang d'edat molt ampli, fet que no limita el càlcul del risc de morbimortalitat cardiovascular als pacients de mitjana edat. En l'època actual, en la que l'esperança de vida augmenta cada vegada, no podem limitar-nos a calcular el risc cardiovascular només fins als 75 anys, ja que els pacients majors d'aquesta edat, també mereixen poder ser inclosos en el càlcul d'aquest risc.

A més a més, la traducció de l'algoritme en la calculadora de risc virtual MAPA-RISC, sigui en format *app* o en format *web*, permet utilitzar l'algoritme de forma ràpida, pragmàtica i atractiva en el mateix moment que s'atén un pacient a la consulta del dia a dia de qualsevol metge o metgessa. La calculadora MAPA-RISC podrà ser útil tant a les consultes d'atenció primària, com a les consultes d'altres especialitats com cardiologia, nefrologia, medicina interna, o qualsevol professional que vulgui tenir en compte el risc de morbimortalitat cardiovascular del pacient en seguiment. A més, fent-ho amb una baixa complexitat i sense requerir inversions econòmiques desmesurades.

Ja que la malaltia cardiovascular és la primera causa de mort al món<sup>2</sup>, és necessari millorar de forma constant l'estimació d'aquest risc i estendre-la al màxim de pacients possibles. Els hàbits de vida saludables van a la baixa en la nostra societat<sup>15,199–201</sup>, i aquest fet també contribuirà a l'augment d'aquest risc de forma gradual.

Per altra banda, una millor estimació d'aquest risc, pot ajudar a prevenir els diferents tipus d'esdeveniment o la mort d'origen cardiovascular, de manera que pot ajudar a reduir l'impacte econòmic derivat de la discapacitat relacionada amb aquests problemes de salut<sup>202-205</sup>.

Fins al nostre coneixement, cap algoritme de risc cardiovascular creat anteriorment fa ús de les xifres de pressions ambulatories de 24 hores per la predicció del risc i d'altres paràmetres aportats pel MAPA com la variabilitat de PA i el pes de la PA nocturna; tampoc n'hi ha cap de basat en la morbiditat cardiovascular i no només en la patologia coronària, fets que confereixen una gran novetat i exclusivitat a l'algoritme MAPA-RISC producte d'aquest projecte.



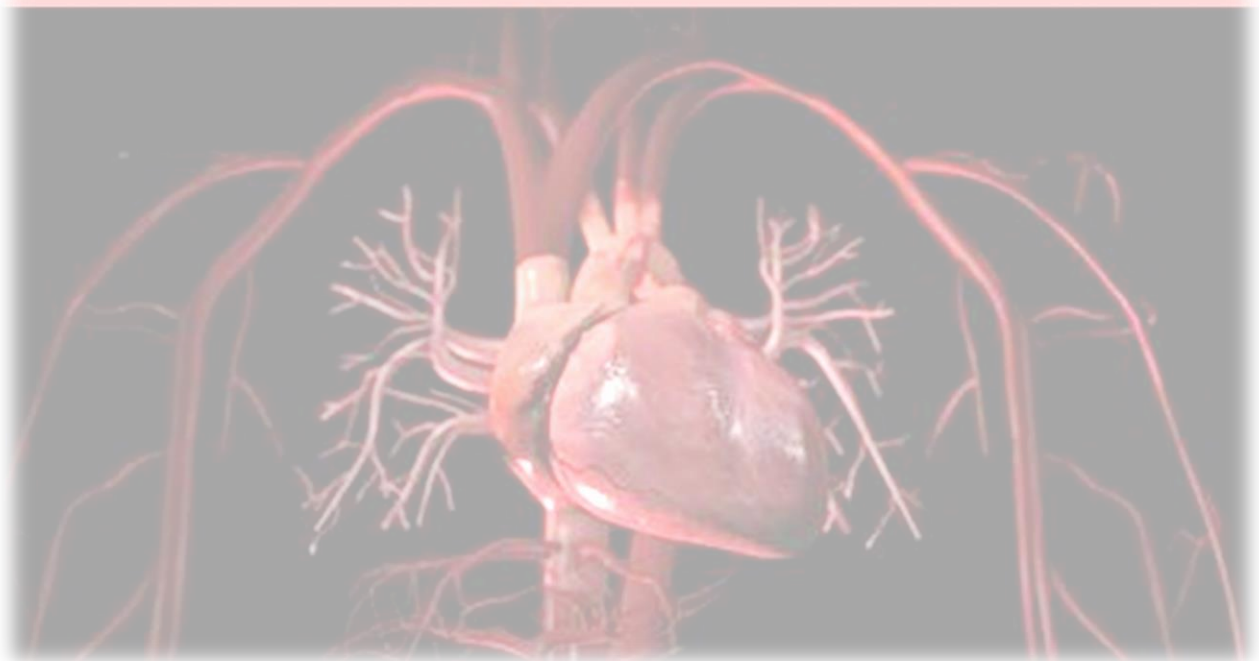
❖ **EPÍLEG**

- 1- L'algoritme de morbimortalitat cardiovascular traduït en la calculadora MAPA-RISC permet estimar el risc d'esdeveniment cardiovascular a 5 anys, ja sigui malaltia coronària, malaltia cerebrovascular, ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, o arteriopatia perifèrica simptomàtica, amb revascularització o amputació, així com la mort d'origen cardiovascular, en pacients en prevenció primària cardiovascular d'entre 18 i 96 anys.
- 2- Les variables aportades pel MAPA de 24 hores són predictors de morbimortalitat cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular.
- 3- El paràmetre amb major poder predictiu és la mitjana de pressió de pols de 24 hores, ja que per cada desviació estàndard que augmenta aquesta, el risc de patir un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular augmenta en un 83%.
- 4- Altres paràmetres aportats pel MAPA també tenen un poder predictiu no menyspreable, ja que per cada augment de desviació estàndard de cada paràmetre, augmenta el risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular de la següent manera: un 56% per la pressió arterial sistòlica nocturna, un 52% per la desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica diürna, un 44% per la pressió arterial sistòlica de 24 hores, un 38% per la ràtio nit-dia, un 37% per la desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna, un 36% per la pressió arterial sistòlica diürna, i un 31% per la desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica de 24 hores.
- 5- Els fenotips de pressió arterial no han mostrat associació amb un major risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular al cap de 5 anys i en pacients en prevenció primària cardiovascular.
- 6- Altres predictors de risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular són l'edat (augment de risc del 6% per cada any d'edat), ser home (augment del 23,5% del risc), la diabetis (augment del 126% del risc), la dislipèmia (augment del 59% del risc), i la dFG (augment del 176% del risc).
- 7- L'anàlisi multivariant procedent del model predictiu de risc mostra com les variables procedents del MAPA amb major risc ajustat són la PAS nocturna, amb un increment de l'1,5% de risc per a cada mmHg, i la DE de la PAS nocturna, amb un increment del 3,7% del risc per a cada mmHg.

-



# 7 - CONCLUSIONS



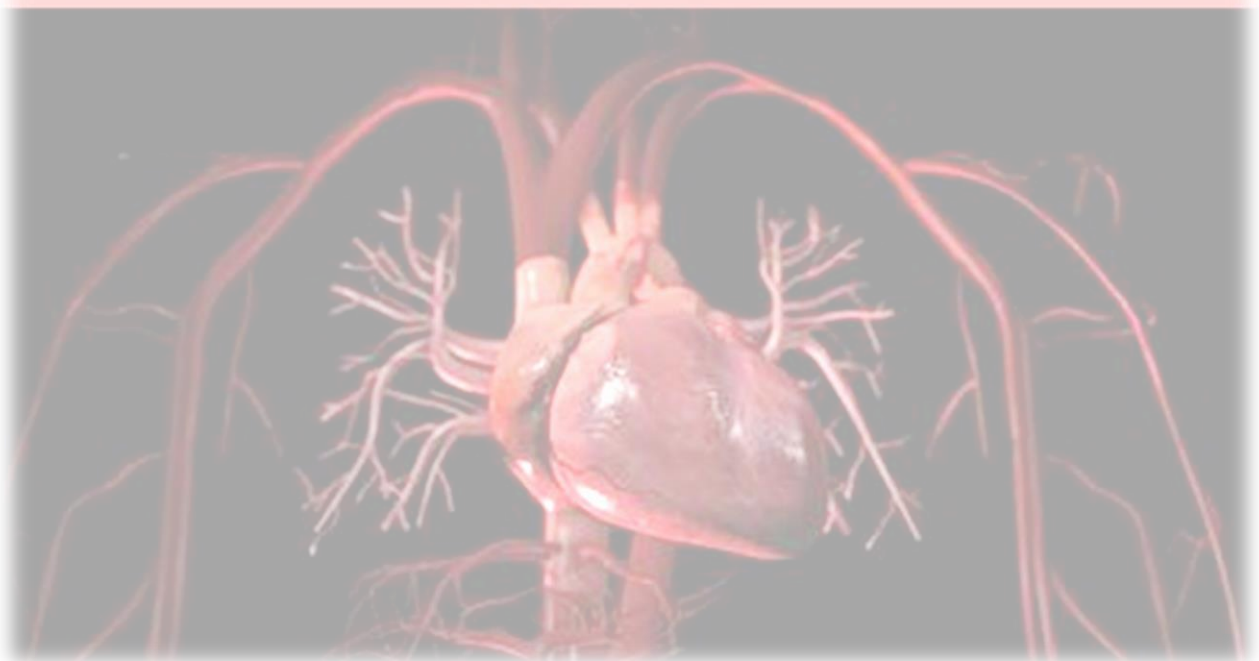


## 7 - CONCLUSIONS

- Els paràmetres aportats pel MAPA de 24 hores són predictors de morbiditat cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular, de forma independent.
- El paràmetre amb major poder predictiu és la mitjana de pressió de pols de 24 hores, ja que per cada desviació estàndard que augmenta aquesta, el risc de patir un esdeveniment o mort d'origen cardiovascular augmenta en un 83%. Altres paràmetres aportats pel MAPA també tenen un poder predictiu no menyspreable, ja que per cada augment de desviació estàndard de cada paràmetre, augmenta el risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular de la següent manera: un 56% per la pressió arterial sistòlica nocturna, un 52% per la desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica diürna, un 44% per la pressió arterial sistòlica de 24 hores, un 38% per la ràtio nit-dia, un 37% per la desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica nocturna, un 36% per la pressió arterial sistòlica diürna, i un 31% per la desviació estàndard de la pressió arterial sistòlica de 24 hores.
- L'algoritme de morbiditat cardiovascular traduït en la calculadora MAPA-RISC permet estimar el risc d'esdeveniment cardiovascular a 5 anys, ja sigui malaltia coronària, malaltia cerebrovascular, ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, o arteriopatia perifèrica simptomàtica, amb revascularització o amputació, així com la mort d'origen cardiovascular, en pacients en prevenció primària cardiovascular d'entre 18 i 96 anys.
- La validació externa de l'algoritme confirma la seva aplicabilitat.
- La calculadora virtual en format *app* o *web* permet utilitzar l'algoritme de forma ràpida i pragmàtica a la pràctica clínica diària, i dona una perspectiva translacional a aquesta tesi doctoral.



# 8 - LÍNIES DE FUTUR





## 8 - LÍNIES DE FUTUR

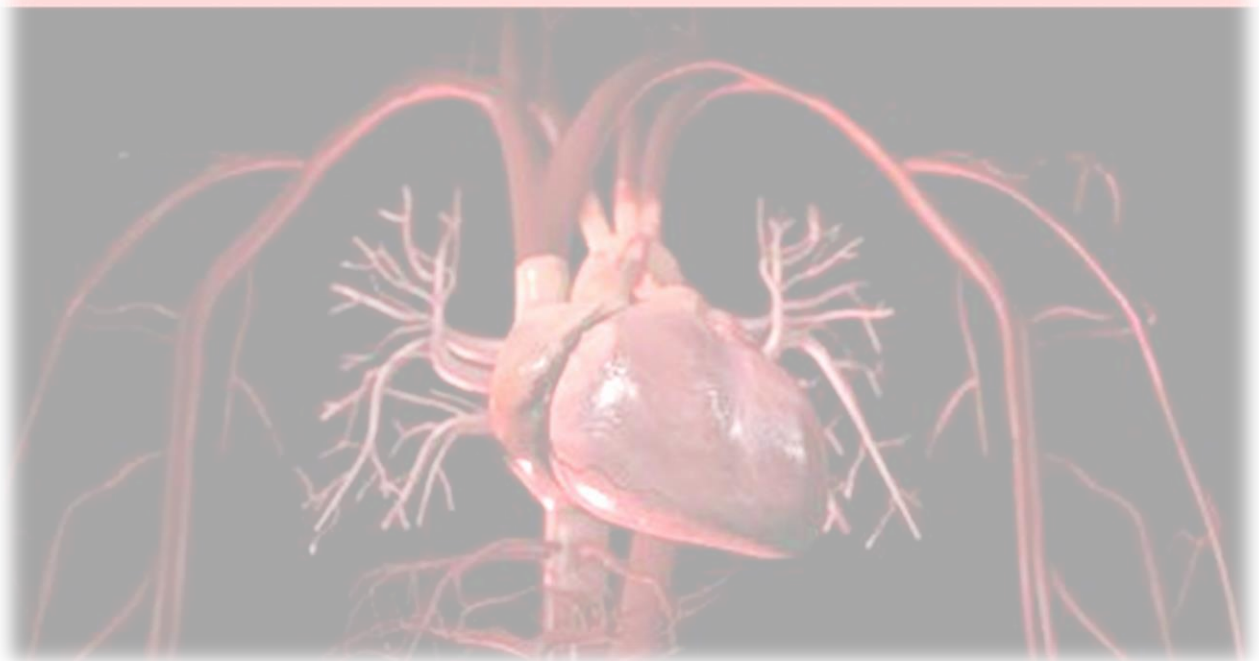
Per millorar l'estimació del risc de morbiditat cardiovascular amb la calculadora MAPA-RISC, es podria dissenyar un nou estudi on les dades siguin recollides de forma prospectiva íntegrament. Això permetria perfilar millor la capacitat de l'algoritme d'estimar el risc de morbiditat cardiovascular i obtenir-ne una potencial versió millorada per poder aplicar-lo en determinades poblacions (altres grups d'edat, subgrups de pacients diabètics, etc.). Fora bo d'incorporar altra informació detallada, per exemple, dades més completes pel que fa al colesterol o als tractaments hipolipemians, i dades sobre l'evolució del tractament antihipertensiu que segueixin els pacients.

La incorporació de la calculadora MAPA-RISC dins els servidors informàtics sanitaris que s'utilitzen en els centres de salut i hospitals més habituals és una fita futura. Els investigadors d'aquest estudi valorem aquesta possibilitat, i és per això que per començar aquest camí, proposem incorporar l'enllaç per fer ús d'aquesta calculadora a les xarxes de difusió de les diferents infraestructures que ens han donat suport, com la IDIAP Jordi Gol o la Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona.





# 9 - BIBLIOGRAFIA





## 9 - BIBLIOGRAFIA

1. WHO, Hypertension [Internet]. [consultat: 23 maig 2022]. Disponible a: [https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1)
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Associat. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA.* 2013;310(9):959–968.
4. Banegas JR, Graciani A, De La Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nationwide population-based study. *Hypertension.* 2012;60(4):898–905.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224–2260.
6. 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(12):2285–2295.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337.
8. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, De La Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res.* 2015;38(1):1–7.

9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - Updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(4):613–622.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(5):1269–1324 p.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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(9349):1903–1913.
12. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May 3;371(9623):1513-8..
13. WHO. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. [consultat: 23 maig 2022]. Disponible a: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
14. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2020. *Atención Primaria*. 2020 Nov;52:5–31.
15. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Gil Guillén VF, Cebrián Cuenca AM, Martín Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2022. *Atención Primaria*. 2022 Oct;54:102444.
16. Martín-Fernández M, Vinyoles E, Real J, Soldevila N, Muñoz MÁ, Del-Val JL, et al. The prognostic value of blood pressure control delay in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hypertens*. 2019 Feb;37(2):426–431.

17. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, Bixby H, Taddei C, Carrillo-Larco RM, et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394(10199):639–651.
18. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2019;36(4):199–212.
19. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: A serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383(9932):1912–1919.
20. Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Rodríguez Roca G, Badimón JJ, Vergara J, et al. Baseline clinical characteristics and management of patients included in IBERICAN study. *Semergen*. 2015;41(1):3–12.
21. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(15):653–661.
22. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De La Sierra A, De La Cruz JJ, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension [Internet]*. 2007 Jan;49(1):62–68.
23. Divisón JA, De la Sierra A. Medida de la presión arterial. Manual de actualización. 1a ed. Madrid: Springer Healthcare Ibérica S.L; 2018.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec;36(12):2284-2309..
25. Martín-Rioboó E, Pérula De Torres LA, Banegas JR, Lobos-Bejarano JM, Brotons Cuixart C, García Criado EI, et al. Knowledge, availability, and use of ambulatory and home blood pressure monitoring in primary care in Spain: The MAMPA study. *J Hypertens*. 2018;36(5):1051–1058.

26. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FR, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: A modelling study. *Lancet*. 2011;378(9798):1219–1230.
27. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731–1768.
28. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366.
29. Kain HK, Hinman AT, Sokolow M. Arterial Blood Pressure Measurements With a Portable Recorder in Hypertensive Patients. I. Variability and Correlation With "Casual" Pressures. *Circulation*. 1964;30(December):882–892.
30. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2368–2374.
31. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements. *J Hypertens*. 1997 Apr;15(4):357–364.
32. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: The Belgian Population Study. *Blood Press Monit*. 1996;1(1):13–26.
33. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *J Am Med Assoc*. 1999;282(6):539–546.
34. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of HBP. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2413–2446.
35. Staessen JA, Li Y, Hara A, Asayama K, Dolan E, O'Brien E. Blood Pressure Measurement Anno 2016. *Am J Hypertens*. 2017 Jan 4;hpw148.

36. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46(1):156–161.
37. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–1783.
38. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama study. *Hypertension*. 1998;32(2):255–259.
39. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'Oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007;50(3):537–542.
40. Pickering T. Recommendations for the Use of Home (Self) and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 1995;9:1–11.
41. Cowan R, Sokolow M, Perloff D. The Remler ambulatory blood pressure recording system: Accuracy and reliability. *Br Heart J*. 1980;43(6):715–716.
42. Littler WA, Honour AJ, Sleight P, Stott FD. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. *Br Med J*. 1972;3(5818):76–78.
43. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983;53(1):96–104.
44. Villani A, Parati G, Gropelli A, Omboni S, Rienzo M Di, Mancia G. Noninvasive automatic blood pressure monitoring does not attenuate nighttime hypotension evidence from 24 h intraarterial blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1992;5(10):744–747.
45. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):599–605.
46. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of

- blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143–155.
47. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens*. 2018;20(7):1133–1137.
  48. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505–511.
  49. Gavish B, Bursztyn M. Ambulatory pulse pressure components: Concept, determination and clinical relevance. *J Hypertens*. 2019;37(4):765–774.
  50. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104(12):1385–1392.
  51. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45(2):240–245.
  52. Vinyoles E, Felip À, Pujol E, De La Sierra A, Durà R, Hernández del Rey R, et al. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438–445.
  53. De La Sierra A, Banegas JR, Vinyoles E, Segura J, Gorostidi M, De La Cruz JJ, et al. Prevalence of masked hypertension in untreated and treated patients with office blood pressure below 130/80 mm Hg. *Circulation*. 2018;137(24):2651–2653.
  54. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular Outcome in White-Coat Versus Sustained Mild Hypertension. A 10-Year Follow-Up Study. *Circulation*. 1998;98:1892–1897.
  55. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008 Sep;26(9):1715-25.



56. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring: 10-Year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):508–515.
57. Banegas JR, Ruilope LM, De La Sierra A, De La Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3304–3312.
58. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983 May 27;249(20):2792-8..
59. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1992;5(3):180–186.
60. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407–2415.
61. Staessen J, Amery A, Clement D, Cox J, De Cort P, Fagard R, et al. Twenty-four hour blood pressure monitoring in the Syst-Eur trial. *Aging Clin Exp Res*. 1992;4(1):85–91.
62. De La Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: The CARDIORISC Event study. *J Hypertens*. 2012;30(4):713–719.
63. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure with Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(5):409–420.
64. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023;401(10393):2041–2050.

65. Emelianov D, Thijs L, Staessen JA, Celis H, Clement D, Davidson C, et al. Conventional and ambulatory measurements of blood pressure in old patients with isolated systolic hypertension: Baseline observations in the Syst-Eur trial. *Blood Press Monit.* 1998;3(3):173–180.
66. Mancia G, Verdecchia P. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure: Evidence and Limits. *Circ Res.* 2015;116(6):1034–1045.
67. Giuseppe Mancia GP. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage. *Hypertension.* 2000;36(4):894–900.
68. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1997;95(6):1464–1470.
69. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl.* 1991 Dec;9(8):S42-4.
70. Ohkubo T, Hozawa A, Nagaie K, Kikuya M, Tsujia I, Ito S, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population. *J Hypertens.* 2000 Jul;18(7):847–854.
71. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and Long-Term Incidence of Stroke in White-Coat Hypertension. *Hypertension.* 2005 Feb;45(2):203–208.
72. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 1997;15(12):1493–1502.
73. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: A prospective study. *Hypertension.* 1998;31(2):712–718.
74. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: A population-based study. *Hypertension.* 2005;45(4):499–504.

75. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115(16):2145–2152.
76. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An Independent Predictor of Prognosis in Essential Hypertension. *Hypertension*. 1994;24(5):793–801.
77. Gustavsen PH, Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2003;17:811–817.
78. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and Non-Dippers. *Lancet*. 1988;2:397.
79. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219–1229.
80. De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;53(3):466–472.
81. Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: The Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens*. 2007;25(12):2406–2412.
82. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.
83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(2):528–536.
84. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, et al. Clinical Relevance of Nighttime Blood Pressure and of Daytime Blood Pressure Variability. *Arch Intern Med*. 1992;152(9):1855–1860.

85. Schmieder RE, Rockstroh JK, Aepfelbacher F, Schulze B, Messerli FH. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995;8(12):1160–1166.
86. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28(2):284–289.
87. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens.* 1992;10(8):875–878.
88. Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, Knopman DS, Jack CR, Canzanello VJ, et al. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension.* 2007;49(6):1228–1234.
89. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens.* 2008;26(8):1636–1641.
90. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):29–35.
91. Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Gabriel A, Burnier M. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension.* 2008;51(4):891–898.
92. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, De La Sierra A, Sarafidis P, De La Cruz JJ, Gorostidi M, et al. Association between high and very high Albuminuria and nighttime blood pressure: Influence of diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1729–1737.
93. De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res.* 2010 Aug 8;33(8):767–771.
94. Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study.* *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1994 Feb;23(2):211–216.

95. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of the circadian systolic blood pressure variation in the elderly. *J Hypertens*. 1995 Oct;13(10):1097–1103.
96. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens*. 1998 Apr;11(4 Pt 1):403–409.
97. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*. 1998 Jun;16(6):733–738.
98. Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens*. 2000 Sep;13(9):1035–1038.
99. Parati G, Staessen JA. Day-night blood pressure variations: Mechanisms, reproducibility and clinical relevance. *J Hypertens*. 2007;25(12):2377–2380.
100. Chaves H, Campello de Souza FM, Krieger EM. The reproducibility of dipping status: beyond the cutoff points. *Blood Press Monit*. 2005 Aug;10(4):201–205.
101. Ben-Dov IZ, Ben-Arieh L, Mekler J, Bursztyn M. Blood pressure dipping is reproducible in clinical practice. *Blood Press Monit*. 2005 Apr;10(2):79–84.
102. Cuspidi C, Meani S, Lonati L, Fusi V, Valerio C, Sala C, et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006 Apr;24(4):647–653.
103. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61.
104. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in nine cohorts of 13844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–2340.

105. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):3–10.
106. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*. 1997;30(1):71–76.
107. Mulcahy D. Circadian variation in cardiovascular events. *Blood Press Monit*. 1998;3(1):29–34.
108. Muller JE. Circadian Variation in Cardiovascular Events. *Am J Hypertens*. 1999;12:35–42.
109. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Schwartz JE, Shimada K, et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2009;22(1):46–51.
110. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: Prognostic implications. *Hypertension*. 2012;60(1):34–42.
111. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: Evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56(5):765–773.
112. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de Investigación clínica y epidemiológica*. 5a ed. Elsevier, 2019.
113. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-HOME study. *Hypertension*. 2012;59(2):212–218.
114. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar;375(9718):938–948.
115. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N, et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res*. 2013;36(3):232–239.
116. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325–332.

117. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, et al. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):634–640.
118. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar;375(9718):895–905.
119. Cacciolati C, Tzourio C, Hanon O. Blood pressure variability in elderly persons with white-coat and masked hypertension compared to those with normotension and sustained hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):367–372.
120. Armario P, Hernández del Rey R. La presión del pulso como factor de riesgo cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2002;14(1):21–25.
121. Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, García Jiménez A, Llisterri Caro JL. Factores condicionantes de la presión de pulso en los diabéticos tipo 2 de una población hipertensa de atención primaria. *Atención Primaria*. 2003;31(8):486–492.
122. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, Canciello G, Carlino M V., Albano G, et al. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(3):235–243.
123. Vinyoles E, De La Sierra A, Roso-Llorach A, Banegas JR, De La Cruz JJ, Gorostidi M, et al. 24-h pulse pressure cutoff point definition by office pulse pressure in a population of Spanish older hypertensive patients. *J Hypertens*. 2017;35(5):1011–1018.
124. Moyá-Amengual A, Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, Serrano-Cumplido A, Prieto-Díaz MÁ, Segura-Fragoso A, et al. Elevated pulse pressure and cardiovascular risk associated in Spanish population attended in primary care: IBERICAN study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10(May):1–8.
125. Mannucci E, Lambertucci L, Monami M, Fedeli A, Chiasserini V, Marchionni N, et al. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(3):172–175.

126. Asmar R, Vol S, Brisac AM, Tichet J, Topouchian J. Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population. *Am J Hypertens*. 2001;14(5 I):415–418.
127. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse Pressure. *Hypertension*. 1997 Dec;30(6):1410–1415.
128. Mesquita Bastos J, Ferraz L, Pereira FG, Lopes S. Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure Are Predictors of Future Cardiovascular Events in Patients with True Resistant Hypertension. *Diagnostics*. 2023;13(10).
129. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846–853.
130. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit*. 2003;8:37–40.
131. Jumabay M, Ozawa Y, Kawamura H, Saito S, Izumi Y, Mitsubayashi H, et al. White coat hypertension in centenarians. *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1040–1045.
132. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens*. 2007;24(1):1557–1564.
133. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(6):1015–1020.
134. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov;68(19):2033–2043.
135. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(4):593–599.



136. De La Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, De La Cruz JJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of white-coat hypertension based on different definition criteria in untreated and treated patients. *J Hypertens.* 2017;35(12):2388–2394.
137. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens.* 2017;35(4):677–688.
138. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: Pro side of the argument. *Hypertension.* 2017;70(4):668–675.
139. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-Coat Hypertension. New insights from recent studies. *Hypertension.* 2013 Dec;62(6):982–987.
140. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of White-Coat Hypertension in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension.* 2012 Mar;59(3):564–571.
141. Neumann SA, Jennings JR, Muldoon MF, Manuck SB. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *Am J Hypertens.* 2005;18(5):584–588.
142. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007 Nov;25(11):2193–2198.
143. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension. *Hypertension.* 2014 Apr;63(4):675–682.
144. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Gijón-Conde T, Ruilope LM, et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Reclassification of Hypertension Prevalence and Control in Older People in Spain. *J Clin Hypertens.* 2015;17(6):453–461.
145. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J.* 2016 Nov 10;ehw502.

146. Bayó J, Cos FX, Roca C, Dalfó A, Martín-Baranera MM, Albert B, et al. Home blood pressure self-monitoring: Diagnostic performance in white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2006;11(2):47–52.
147. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens.* 2010;23(3):249–254.
148. Sova M, Genzor S, Sovova M, Sovova E, Moravcova K, Nadjarpour S, et al. High Incidence of Masked Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Despite Normal Automated Office Blood Pressure Measurement Results. *Adv Respir Med.* 2020 Dec 30;88(6):567–573.
149. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice - the Spanish ABPM Registry experience. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(1):92–98.
150. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De La Sierra Á, Hernández Del Rey R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: A cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens.* 2007;25(5):977–984.
151. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003 May;21(5):821-48..
152. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens.* 1991;9(SUPPL. 5):25–31.
153. Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària. SIDIAP (<https://sidiap.org/index.php/ca/>)
154. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Rev Española Cardiol.* 2012;65(1):29–37.
155. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ.* 2020;368(March):1–12.

156. Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª Revisión. Modificación Clínica. CIE-10-ES. Tomo I: Diagnósticos [Internet]. 3a Edición. Sanitarias I y estadísticas, editor. Madrid; 2020. 1492 p. Disponible a:  
[https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES\\_2018\\_diag\\_pdf\\_20180202.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2018_diag_pdf_20180202.pdf)
157. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1.
158. The American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42(Supplement\_1):S13–S28.
159. Jia X, Baig MM, Mirza F, GholamHosseini H. A Cox-Based Risk Prediction Model for Early Detection of Cardiovascular Disease: Identification of Key Risk Factors for the Development of a 10-Year CVD Risk Prediction. *Adv Prev Med*. 2019;2019:1–11.
160. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1–W73.
161. Fan H, Onakpoya IJ, Heneghan CJ. Retraction: 24-h ambulatory blood pressure versus clinic blood pressure as predictors of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies (*Journal of hypertension* (2021) 39 1 (198)). *J Hypertens*. 2020;38(11):2084–2094.
162. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454.
163. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(1):40–47.
164. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165–1172.

165. De La Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, De La Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: Which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014;27(5):680–687.
166. Staessen JA, Thijs L, O'Brien ET, Bulpitt CJ, De Leeuw PW, Fagard RH, et al. Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 I):835–843.
167. Bohm M, Schwantke I, Mahfoud F, Lauder L, Wagenpfeil S, Sierra A Dela, et al. Association of clinic and ambulatory heart rate parameters with mortality in hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(12):2416–2426.
168. Saxena, A. Minton, D. Lee, DC. Sui, X. Fayad, R. Lavie, CJ. Blair S. Protective Role of Resting Heart Rate on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(12):1420–1426.
169. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens*. 2007;25(10):2058–2066.
170. Cappuccio FP. The role of nocturnal blood pressure and sleep quality in hypertension management. *Eur Cardiol Rev*. 2020;15.
171. Armengol Alegre J, Baena-Diez J, Barceló-Colomer M, Ciurana-Misol R, Esteve Lafuente E, Fayet Pérez A, et al. Guia de lípids i risc cardiovascular. 2021;211.
172. Qiu D, Chen T, Liu T, Song F. Smoking cessation and related factors in middle-aged and older Chinese adults: Evidence from a longitudinal study. *PLoS One*. 2020;15(10 October):1–9.
173. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Española Cardiol Supl*. 2006;6(7):3G-12G.
174. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: An updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):52–58.

175. Lin YT, Lampa E, Fall T, Engström G, Sundström J. Blood pressure phenotypes based on ambulatory monitoring in a general middle-aged population. *Blood Press.* 2021;30(4):237–249.
176. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109(5):685–692.
177. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: Treatment implications for clinical practice. *Hypertension.* 2013;61(5):964–971.
178. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: A meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens.* 2007;25(8):1554–1564.
179. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, Guallar-Castillón P, García-Esquinas E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Short-term variability and nocturnal decline in ambulatory blood pressure in normotension, white-coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension: A population-based study of older individuals in Spain. *Hypertens Res.* 2017;40(6):613–619.
180. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–1847.
181. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens.* 2005 Oct 1;19(10):801–807.
182. Vinyoles E, Puig C, Roso-Llorach A, Soldevila N, de la Sierra A, Gorostidi M, et al. Role of ambulatory blood pressure on prediction of cardiovascular disease. A cohort study. *J Hum Hypertens.* 2022;(February):1–7.
183. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: Which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens.* 2008;26(5):878–884.

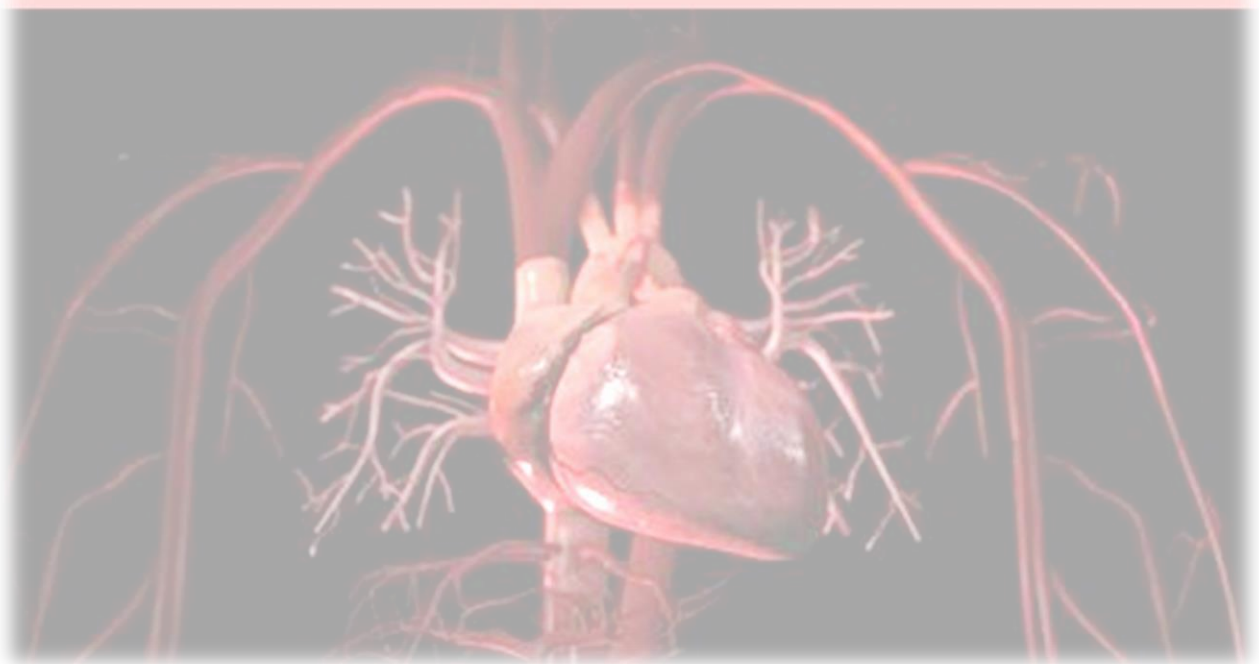
184. Coccina F, Pierdomenico AM, Cuccurullo C, Pierdomenico SD. Prognostic value of average real variability of systolic blood pressure in elderly treated hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2019;24(4):179–184.
185. De la Sierra A, Williams B, Bursztyrn M, Parati G, Stergiou GS, Vinyoles E, et al. Prognostic Relevance of Short-Term Blood Pressure Variability. The Spanish ABPM Registry. *Hypertension.* 2024 May;81(5):1125–1131.
186. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: The ambulatory blood pressure-international study. *Hypertension.* 2014;64(3):487–493.
187. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: A review of recent advances. *Hypertens Res.* 2012;35(7):695–701.
188. Kario K. Nocturnal hypertension new technology and evidence. *Hypertension.* 2018;71(6):997–1009.
189. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin S Do. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(14).
190. Guimarães P, Keller A, Böhm M, Lauder L, Fehlmann T, Ruilope LM, et al. Artificial Intelligence–Derived Risk Prediction: A Novel Risk Calculator Using Office and Ambulatory Blood Pressure. [Internet] *Hypertension.* 2024 Apr 25;(January). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22529>
191. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk, Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023;44(28):2544–2556.
192. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455–2467.

193. D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the Performance of Survival Analysis Models: Discrimination and Calibration Measures. *Handb Stat.* 2003;23(03):1–25.
194. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(8):634–638.
195. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):253–261.
196. D'Agostino, RB; Grundy, S; Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary. *Jama.* 2001;286(2):180–187.
197. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014 Mar;383(9921):999–1008.
198. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003.
199. Arundell L, Fletcher E, Salmon J, Veitch J, Hinkley T. A systematic review of the prevalence of sedentary behavior during the after-school period among children aged 5-18 years. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016;13(1):1–9.
200. Pandey A, Salahuddin U, Garg S, Ayers C, Kulinski J, Anand V, et al. Continuous dose-response association between sedentary time and risk for cardiovascular disease a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):575–583.
201. Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean J Fam Med.* 2020;41(6):365–373.
202. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J.* 2023;44(45):4752–4767.

203. Siqueira A de SE, De Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):39–46.
204. S Singh K, Chandrasekaran AM, Bhaumik S, Chattopadhyay K, Gamage AU, Silva P, et al. Cost-effectiveness of interventions to control cardiovascular diseases and diabetes mellitus in South Asia: a systematic review. *BMJ Open.* 2018 Apr 3;8(4):e017809..
205. Schmid T. Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. *Health Econ Rev.* 2015;5(1).



# 10 - ANNEXOS I APÈNDIX





## 10 - ANNEXOS I APÈNDIX

### 10.1. ANNEX 1: Llistat de CAP i Hospitals d'on es van seleccionar els pacients inclosos a l'estudi, dins de Catalunya

EAP participants
EAP ABRERA
EAP AGRAMUNT
EAP ALFARRÀS - ALMENAR
EAP ALMACELLES
EAP ALT BERGUEDÀ
EAP ALT CAMP EST
EAP ALT MOGENT
EAP ALTA RIBAGORÇA
EAP AMPOSTA
EAP ANOIA RURAL
EAP ARAN
EAP ARBÚCIES - SANT HILARI
EAP ARENYS DE MAR
EAP ARTÉS
EAP ARTESA DE SEGRE
EAP BADALONA 1 - MARTÍ I JULIÀ
EAP BADALONA 2 - CENTRE-DALT LA VILA
EAP BADALONA 4 - GORG
EAP BADALONA 5 - SANT ROC
EAP BADALONA 6 - LLEFIÀ
EAP BADALONA 7A - GRAN SOL
EAP BADALONA 7B - LA SALUT
EAP BADALONA 8 - NOVA LLOREDA
EAP BADALONA 11 - BUFALÀ-CANYET
EAP BADIA DEL VALLÈS
EAP BAIX BERGUEDÀ
EAP BALAGUER
EAP BANYOLES
EAP BARBERÀ DEL VALLÈS
EAP BARCELONA 1B - CASC ANTIC
EAP BARCELONA 1C - GÒTIC
EAP BARCELONA 1D - RAVAL SUD
EAP BARCELONA 1E - RAVAL NORD-DR. SAYÉ
EAP BARCELONA 2A - SANT ANTONI

EAP BARCELONA 2B - VIA ROMA
EAP BARCELONA 2D - UNIVERSITAT
EAP BARCELONA 2H - PASSEIG SANT JOAN
EAP BARCELONA 3B - POBLE SEC-MONTJUÏC
EAP BARCELONA 3C - DR. CARLES RIBA
EAP BARCELONA 3D - BORDETA
EAP BARCELONA 3E - SANTS
EAP BARCELONA 3G - NUMÀNCIA
EAP BARCELONA 3I SANTS - BADAL
EAP BARCELONA 4A - MONTNEGRE
EAP BARCELONA 4B - LES CORTS-PEDRALBES
EAP BARCELONA 5A - MARC AURELI
EAP BARCELONA 5B - SANT ELIES
EAP BARCELONA 6A - JOANIC
EAP BARCELONA 6B - VILA DE GRÀCIA
EAP BARCELONA 7A - SANLLEHY
EAP BARCELONA 7C - EL CARMEL
EAP BARCELONA 7D - LISBOA
EAP BARCELONA 7E - SANT RAFAEL
EAP BARCELONA 7F - LISBOA
EAP BARCELONA 7G - GUINARDÓ
EAP BARCELONA 8C - TURÓ DE LA PEIRA
EAP BARCELONA 8F - GUINEUETA
EAP BARCELONA 8H - CIUTAT MERIDIANA
EAP BARCELONA 8I - XAFARINES
EAP BARCELONA 8K - PORTA
EAP BARCELONA 8L - PROSPERITAT-VERDUM
EAP BARCELONA 9A - SAGRERA
EAP BARCELONA 9C - CONGRÉS
EAP BARCELONA 9E - BON PASTOR
EAP BARCELONA 9H - CAP SANT ANDREU
EAP BARCELONA 9I - CAP CASERNES
EAP BARCELONA 10B - RAMON TURRÓ
EAP BARCELONA 10C - POBLE NOU
EAP BARCELONA 10D - BESÒS
EAP BARCELONA 10E - ENCANTS
EAP BARCELONA 10F - CAMP DE L'ARPA
EAP BARCELONA 10G - EL CLOT
EAP BARCELONA 10H - SANT MARTÍ
EAP BARCELONA 10I - LA PAU
EAP BARCELONA 10J - VERNEDA SUD

EAP CAPELLADES
EAP CARDEDEU
EAP CARDONA
EAP CASTELLAR DEL VALLÈS
EAP CASTELLDEFELS 1 - EL CASTELL
EAP CASTELLDEFELS 2 - CAN BOU
EAP CELRÀ
EAP CERDANYOLA - RIPOLLET - FARIGOLA
EAP CERDANYOLA VALLÈS 1 - SERRAPARERA
EAP CERDANYOLA V. 2 - CANALETES-FONTETES
EAP CERVERA
EAP CONSTANTÍ
EAP CORBERA DE LLOBREGAT
EAP CORNELLÀ DE LLOBREGAT 1 -MARTÍ JULIÀ
EAP CORNELLÀ DE LLOBREGAT 2 -ST ILDEFONS
EAP CORNELLÀ DE LLOBREGAT 3 - GAVARRA
EAP CORNELLÀ DE LLOBREGAT 4 -JAUME SOLER
EAP CORNUDELLA DE MONTSANT
EAP CUBELLES - CUNIT
EAP DELTEBRE
EAP EL MASNOU
EAP EL MORELL
EAP ESPARREGUERA
EAP ESPLUGUES DE LLOBREGAT 1-CAN VIDALET
EAP ESPLUGUES LLOBREGAT 2 - LLUÍS MILLET
EAP FIGUERES - ERNEST LLUCH
EAP FLIX
EAP GAVÀ 1
EAP GAVÀ 2
EAP GIRONA 1 - SANTA CLARA
EAP GIRONA 2 - CAN GIBERT DEL PLA
EAP GIRONA 3 - MONTILIVI
EAP GIRONA 4 - TAIALÀ
EAP GRANOLLERS 1 OEST - CANOVELLES
EAP GRANOLLERS 2 NORD - LES FRANQUESES
EAP GRANOLLERS 3 - CENTRE EST
EAP HOSPITALET DE LLOBREGAT 1 - CENTRE
EAP HOSPITALET DE LLOBREGAT 2 -ST. JOSEP
EAP HOSPITALET DE LLOBREGAT 4 - TORRASSA
EAP HOSPITALET LLOBREGAT 5 - STA.EULÀLIA
EAP HOSPITALET LLOBREGAT 6 - STA.EULÀLIA

EAP HOSPITALET DE LLOBREGAT 8 -FLORIDA S
EAP HOSPITALET DE LLOBREGAT 9 -PUBILLA C
EAP HOSPITALET LLOBREGAT 10 - CAN SERRA
EAP HOSPITALET DE LLOBREGAT 11 - GORNAL
EAP HOSPITALET LLOBREGAT 12 - BELLVITGE
EAP IGUALADA 1
EAP LA GARRIGA
EAP LA GRANADELLA
EAP LA LLAGOSTA
EAP LA SEU D'URGELL
EAP LA VALL DEL GES - TORELLÓ
EAP L'ALDEA - CAMARLES - L'AMPOLLA
EAP L'AMETLLA DE MAR - EL PERELLÓ
EAP LES BORGES BLANQUES
EAP LES BORGES DEL CAMP
EAP LLANÇÀ
EAP LLEIDA 1 - CENTRE HISTÒRIC-R.FERRAN
EAP LLEIDA 2 - PRIMER DE MAIG
EAP LLEIDA 3 - EIXAMPLE
EAP LLEIDA 4 - BALÀFIA - PARDINYES
EAP LLEIDA 5 - CAPPONT
EAP LLEIDA 6 - BORDETA - MAGRANERS
EAP LLEIDA 7 - ONZE DE SETEMBRE
EAP LLEIDA RURAL 2 - SUD
EAP LLUÇANÈS
EAP MANLLEU
EAP MANRESA 2 - PLAÇA CATALUNYA
EAP MANRESA 4 - SAGRADA FAMÍLIA
EAP MARTORELL RURAL
EAP MARTORELL URBÀ
EAP MARTORELLES
EAP MATARÓ 1 - LA RIERA
EAP MATARÓ 3 - ROCAFONDA
EAP MATARÓ 5 - RONDA CERDANYA
EAP MATARÓ 6 - RONDA GATASSA
EAP MATARÓ 7 - RONDA PRIM
EAP MOIÀ
EAP MOLINS DE REI
EAP MOLLET DEL VALLÈS 1 - EST
EAP MOLLET DEL VALLÈS 2 - OEST
EAP MONTBLANC

EAP MONTCADA I REIXAC
EAP MONTORNÈS - MONTMELÓ
EAP MONT-ROIG DEL CAMP
EAP MONTSERRAT
EAP MÓRA LA NOVA - MÓRA D'EBRE
EAP NAVARCLES - SANT FRUITÒS DE BAGES
EAP NAVÀS - BALSARENY
EAP OCATA -TEIÀ
EAP OLOT
EAP PALAU SOLITÀ I PLEGAMANS
EAP PALLARS SOBIRÀ
EAP PALLEJÀ
EAP PARETS DEL VALLÈS
EAP PENEDÈS RURAL
EAP PIERA
EAP PINEDA DE MAR
EAP PLA D'URGELL
EAP POLINYÀ - SENTMENAT
EAP PRAT LLOBREGAT 1 - RAMONA VIA
EAP PRAT LLOBREGAT 2 - SANT COSME I
EAP PRAT LLOBREGAT 3 - DR. PUJOL CAPÇADA
EAP PREMIÀ DE MAR
EAP REUS 1 - SANT PERE
EAP REUS 2 - SANT PERE
EAP REUS 3 - LLIBERTAT
EAP REUS 4 - HORTS DE MIRÓ
EAP RIBES-OLIVELLA
EAP RIPOLL - SANT JOAN DE LES ABADESES
EAP RIPOLLET 1 - CENTRE
EAP RIPOLLET 2 - PINETONS
EAP RODA DE TER
EAP ROQUETES-CANYELLES
EAP ROSES
EAP SABADELL 1A - CENTRE
EAP SABADELL 1B - SANT OLEGUER
EAP SABADELL 2 - CREU ALTA
EAP SABADELL 3A - CA N'ORIAN
EAP SABADELL 3B - NORD
EAP SABADELL 4A - CONCÒRDIA
EAP SABADELL 5 - GRÀCIA-MERINALS
EAP SABADELL 6 - SUD

EAP SABADELL 7 - LA SERRA
EAP SALLENT
EAP SALOU
EAP SALT
EAP SANT ADRIÀ BESÒS 1 - DR. BARRAQUER
EAP SANT ADRIÀ BESÒS 2 - LA MINA
EAP SANT ANDREU DE LA BARCA
EAP SANT ANDREU DE LLAVANERES
EAP SANT BOI DE LLOBREGAT 1 - MONTCLAR
EAP SANT BOI DE LLOBREGAT 2 - MOLÍ NOU
EAP SANT BOI DE LLOBREGAT 3-CAMPS BLANCS
EAP SANT BOI DE LLOBREGAT 4 - VINYETS
EAP SANT CARLES DE LA RÀPITA
EAP SANT CELONI
EAP SANT FELIU DE GUÍXOLS
EAP SANT FELIU LLOBREGAT 1 - EL PLA
EAP SANT FELIU LLOBREGAT 2 - RAMBLA
EAP SANT HIPÒLIT DE VOLTREGÀ
EAP SANT JOAN DE VILATORRADA
EAP SANT JOAN DESPÍ 1
EAP SANT JUST DESVERN
EAP SANT QUIRZE DE BESORA
EAP SANT QUIRZE DEL VALLÈS
EAP SANT SADURNÍ D'ANOIA
EAP SANT VICENÇ DE CASTELLET
EAP SANTA COLOMA DE FARNERS
EAP SANTA EUGÈNIA DE BERGA
EAP SANTA MARGARIDA DE MONTBUI
EAP SANTA PERPÈTUA DE MOGODA
EAP SARRIÀ DE TER
EAP SERÒS
EAP SILS - VIDRERES - MAÇANET SELVA
EAP SITGES
EAP ST. VICENÇ DELS HORTS 1 - VILA VELLA
EAP ST. VICENÇ DELS HORTS 2 - EL SERRAL
EAP STA. COLOMA GRAMENET 1 - CAN MARINER
EAP STA. COLOMA GRAMENET 2 - LLATÍ
EAP STA. COLOMA GRAMENET 3 - SINGUERLÍN
EAP STA. C. GRAMENET 4-RIU NORD-RIU SUD
EAP STA. COLOMA GRAMENET 5 - SANTA ROSA
EAP STA. COLOMA GRAMENET 6 - FONDO



EAP SÚRIA
EAP TARRAGONA 1 - BONAVISTA-LA CANONJA
EAP TARRAGONA 2 - LA GRANJA-TORREFORTA
EAP TARRAGONA 3 - JAUME I
EAP TARRAGONA 5 - SANT PERE I SANT PAU
EAP TARRAGONA 6 - TARRAGONÈS
EAP TARRAGONA 7 - SANT SALVADOR
EAP TÀRREGA
EAP TERRA ALTA
EAP TERRASSA C - ANTONI CREUS
EAP TONA
EAP TORDERA
EAP TORTOSA 1 EST - EL TEMPLE
EAP TORTOSA 2 OEST
EAP ULLDECONA
EAP VALL DE TENES
EAP VALLIRANA
EAP VALLS URBÀ
EAP VIC 1 - NORD
EAP VILADECANS 1
EAP VILADECANS 2
EAP VILADECANS 3
EAP VILAFRANCA DEL PENEDÈS 1
EAP VILAFRANCA DEL PENEDÈS 2
EAP VILANOVA DEL CAMÍ
EAP VILANOVA I LA GELTRÚ 1
EAP VILANOVA I LA GELTRÚ 2
EAP VILASSAR DE DALT
EAP VILASSAR DE MAR

*EAP: Equip d'Atenció Primària*

Hospitals participants
ALTHAIA, HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU
BARNACLÍNIC
CENTRE MQ REUS
CENTRE PREVENCIÓ I REHABILITACIÓ ASEPEYO
CLÍNICA DE PONENT
CLÍNICA DEL VALLÈS
CLÍNICA GIRONA
CLÍNICA QUIRÚRGICA ONYAR
CLÍNICA SALUS INFIRMORUM
CLÍNICA TERRES DE L'EBRE
ESPITAU VAL D'ARAN
FUNDACIÓ HOSPITAL DE L'ESPERIT SANT
FUNDACIÓ PUIGVERT - IUNA
FUNDACIÓ SANT HOSPITAL
H. DE L'HOSPITALET-H. MOISÈS BROGGI
H. U. GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA
HC SANT JAUME CALELLA I HC DE BLANES
HOSP. D'OLOT I COMARCAL DE LA GARROTXA
HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA
HOSPITAL COMARCAL D'AMPOSTA
HOSPITAL COMARCAL DE BLANES
HOSPITAL COMARCAL DE L'ALT Penedès
HOSPITAL COMARCAL DE SANT BERNABÉ
HOSPITAL COMARCAL DEL PALLARS
HOSPITAL COMARCAL MÓRA D'EBRE
HOSPITAL DE CAMPDEVÀNOL
HOSPITAL DE FIGUERES
HOSPITAL DE LA CERDANYA
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
HOSPITAL DE MATARÓ
HOSPITAL DE MOLLET
HOSPITAL DE PALAMÓS
HOSPITAL DE SABADELL
HOSPITAL DE SANT CELONI
HOSPITAL DE TERRASSA
HOSPITAL DE TORTOSA VERGE DE LA CINTA
HOSPITAL DE VILADECANS
HOSPITAL DEL MAR - H. DE L'ESPERANÇA
HOSPITAL DEL VENDRELL
HOSPITAL D'IGUALADA

HOSPITAL DOS DE MAIG
HOSPITAL GENERAL DE CATALUNYA
HOSPITAL GENERAL DE GRANOLLERS
HOSPITAL GENERAL DE HOSPITALET
HOSPITAL MUNICIPAL DE BADALONA
HOSPITAL PLATÓ
HOSPITAL RESIDÈNCIA SANT CAMIL
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (ESPLUGUES LL)
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (MARTORELL)
HOSPITAL SANT PAU I SANTA TECLA
HOSPITAL SANT RAFAEL
HOSPITAL SANTA CATERINA
HOSPITAL SANTA MARIA
HOSPITAL TERRASSA - CENTRE PENITENCIARI
HOSPITAL U DE GIRONA DOCTOR JOSEP TRUETA
HOSPITAL U. ARNAU DE VILANOVA DE LLEIDA
HOSPITAL U. MÚTUA DE TERRASSA
HOSPITAL UNIV. JOAN XXIII DE TARRAGONA
HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE
HOSPITAL UNIVERSITARI DE VIC
HOSPITAL UNIVERSITARI SAGRAT COR
HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE REUS
HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
ICO BADALONA
ICO GIRONA
ICO L'HOSPITALET
INSTITUT GUTTMANN
PARC SANITARI S. JOAN DÉU - HG
PIUS HOSPITAL DE VALLS



## 10.2. ANNEX 2: Quadern de recollida de dades a la visita basal del registre CARDIORISC

### Cuaderno de Recogida de Datos



#### Código del Paciente

NIF o Residente:

Afirmo que el paciente ha leído y firmado el Documento de Consentimiento Informado, y autoriza a usar su información personal de salud para este estudio.

Fecha Nacimiento:

Sexo:  Varón

Mujer

Talla:  cm.

#### Seleccione el motivo de la MAPA:

Sospecha Bata Blanca  Estudio patrón circadiano

HTA Refractaria  HTA límite/lábil

Eficacia tratamiento  HTA no tratada

HTA Alto Riesgo

#### CRD Standard

##### DATOS PERSONALES

Perímetro. Abd:  cm. Edad:  Fecha CRD:

Peso:  Kg. IMC:  Años evolución HTA:

Nivel de Estudios:  Sin Estudios  Primarios  Secundarios  Universitarios

Situación Laboral:  Empleado  Trabaja de día  En paro

Estudiante  Trabaja de noche  Jubilado

Entorno:  ?  Urbano  Rural

Consumo habitual de alcohol > 80g/día:  ?  No  Sí

Consumo de fármacos presores: AINE, corticoides...  ?  No  Sí

¿Ha recibido algún trat.farm. anti-HTA previamente?  ?  No  Sí

#### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tabaquismo  ?  No  Sí Diabetes Mellitus  ?  No  Sí

Dislipemia  ?  No  Sí Antecedentes familiares ECV precoz  ?  No  Sí

#### ANTECEDENTES PERSONALES

Antec. enfer. vascular  ?  No  Sí

Card. Isq.

Infarto agudo miocárdico

Angina de pecho

Ins. Card.

Frac. eye. %  Ing. hosp. IC

Fib. Auricular act

Enf. renal crónica

Proteinuria > 300mg/24h

Val. creat. plasm. > 1.4

Ictus

Isquémico

Hemorrágico

Accid. Isq. trans

Enf. vasc. periférica

Lesión órgano diana  ?  No  Sí

Ateromatosis

Afect. Renal

Creatinina (serum)

Microalbuminuria

Albumina/creatinina

Hiper. vent. Izq

Ecocardiograma

Electrocardiograma

#### ANALÍTICA

Fecha de realización (ej:23/03/1991)

##### Sangre:

Colesterol CT (mg/dl)

Creatinina (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl)

HDL (mg/dl)

Glucemia basal (mg/dl)

HbA1c (%)

Sólo si se ha marcado Diabetes Mellitus como factor de riesgo cardiovascular

##### Orina:

Cociente Albúmina/Creatinina (mg/gr)

Albuminuria/Proteinuria 24h



### TRATAMIENTOS ACTUALES ANTIHIPERTENSIVOS

1°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
2°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
3°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
4°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
5°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
6°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
7°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
8°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	

### OTROS TRATAMIENTOS (Antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y antidiabéticos)

1°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
2°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
3°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
4°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
5°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
6°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
7°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	
8°	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 2 semanas previas	<input type="checkbox"/> Durante MAPA
	Dosis por toma: <input type="text"/>	Horario: <input type="checkbox"/> Desayuno <input type="checkbox"/> Comida <input type="checkbox"/> Cena	



## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Tipo de aparato para medir la PA:  Automático  Esfigmomanómetro manual

Tipo de aparato para medir la ITB:  Automático  Esfigmomanómetro + DOPPLER

Información de la presión arterial en consulta:

Fecha de la 1ª toma:  Hora:  :

1ª : PAS  PAD  FC

2ª : PAS  PAD  FC

ITB derecho:  Clínica de la EAP:  Grado 1  Grado 3  
 Grado 2A  Grado 4  
 Grado 2B

ITB izquierdo:  Clínica de la EAP:  Grado 1  Grado 3  
 Grado 2A  Grado 4  
 Grado 2B

Fecha de la 2ª toma:  Hora:  :

1ª : PAS  PAD  FC

2ª : PAS  PAD  FC

ITB derecho:  Clínica de la EAP:  Grado 1  Grado 3  
 Grado 2A  Grado 4  
 Grado 2B

ITB izquierdo:  Clínica de la EAP:  Grado 1  Grado 3  
 Grado 2A  Grado 4  
 Grado 2B

### Información de la MAPA:

Fecha inicio MAPA :  Hora:  :

Calidad del sueño durante la MAPA:  Igual que siempre  Algo peor que siempre  Mucho peor que siempre

Tipo de manguito  Normal  Obesos

Tipo de MAPA  24h.  48h.

1º Día : Hora de acostarse  :  Hora de levantarse  :

2º Día : Hora de acostarse  :  Hora de levantarse  :

### OBSERVACIONES





### **10.3. ANNEX 3: Diagnòstics procedents de la codificació de CIE-10 inclosos en els diversos grups de la variable principal combinada de morbiditat i mortalitat cardiovascular**

La classificació CIE-10-ES es correspon a la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 10a revisión, Edición Española* i és usada, entre d'altres, en l'àmbit d'Atenció Primària. Els diagnòstics d'aquesta classificació que s'han inclòs com a part de la variable principal combinada, es mostren en la següent llista, classificats segons grups de malalties, i ordenats de menor a major codificació:

#### **Infart Agut de Miocardi o altra Malaltia Coronària**

- I20 ANGINA DE PIT
- I200 ANGINA INESTABLE
- I201 ANGINA DE PIT AMB ESPASME DOCUMENTAT
- I208 ALTRES FORMES D'ANGINA DE PIT
- I209 ANGINA DE PIT NO ESPECIFICADA
- I21 INFART AGUT DE MIOCARDI
- I210 IMEST DE LA PARET ANTERIOR
- I2101 IMEST QUE AFECTA L'ARTÈRIA CORONÀRIA PRINCIPAL ESQUERRA
- I2102 IMEST QUE AFECTA ARTÈRIA CORONÀRIA DESCENDENT ANTERIOR ESQ
- I2109 IMEST QUE AFECTA ALT ARTÈRIES CORONÀRIES DE PARET ANTERIOR
- I211 IMEST DE LA PARET INFERIOR
- I2111 IMEST AFECTA L'ARTÈRIA CORONÀRIA DRETA
- I2119 IMEST AFECTA ALT ARTÈRIES CORONÀRIES PARET INFERIOR
- I212 IMEST D'ALTRES LOCALITZACIONS
- I2121 IMEST AFECTA L'ARTÈRIA CORONÀRIA CIRCUMFLEXA ESQUERRA
- I2129 IMEST AFECTA ALTRES LOCALITZACIONS
- I213 IMEST DE LOCALITZACIÓ NO ESPECIFICADA
- I214 INFART DE MIOCARDI IMSEST
- I219 INFART AGUT DE MIOCARDI NO ESPECIFICAT
- I21A ALTRES TIPUS D'INFART DE MIOCARDI
- I21A1 INFART DE MIOCARDI DE TIPUS 2
- I21A9 INFART DE MIOCARDI D'UN ALTRE TIPUS
- I22 IMEST SUBSEGÜENT I IMSEST
- I220 IMEST SUBSEGÜENT DE LA PARET ANTERIOR
- I221 IMEST SUBSEGÜENT DE LA PARET INFERIOR
- I222 IMSEST SUBSEGÜENT

I228 IMEST SUBSEGÜENT D'ALTRES LOCALITZACIONS  
 I229 IMEST SUBSEGÜENT DE LOCALITZACIÓ NO ESPECIFICADA  
 I23 DETERMIN COMPLIC ACTUALS CONSEC A IMEST I IMSEST >28 DIES  
 I230 HEMOPERICARDI COM A COMPLACTUAL CONSECINFART AGUT MIOCARDI  
 I231 DEFECTE SEPTAL INTERAURICUL COM A COMPLACTUAL CONSECA IAM  
 I232 DEFECTE SEPTAL INTERAURICULAR CM A COMPLACTUAL CONSECA IAM  
 I233 RUPTURA PARET CARDÍACA S/HEMOPERICARDI COMPL ACTUAL IAM  
 I234 RUPTURA CORDES TENDINOSES COM A COMPL ACTUAL CONSEC A IAM  
 I235 RUPTURA MÚSCUL PAPIL·LAR COM A COMPLIC ACTUAL CONSEC A IAM  
 I236 TROMB AURÍCULA, AP AURICULAR/VENTRICLE COMPL ACTUALS IAM  
 I237 ANGINA POSTINFART  
 I238 ALTRES COMPL ACTUALS CONSECUTIVES A INFART AGUT DE MIOCARDI  
 I24 ALTRES TIPUS DE CARDIOPATIA ISQUÈMICA AGUDA  
 I240 TROMBOSI CORONÀRIA AGUDA SENSE INFART DE MIOCARDI  
 I241 SÍNDROME DE DRESSLER  
 I248 ALTRES FORMES DE CARDIOPATIA ISQUÈMICA AGUDA  
 I249 CARDIOPATIA ISQUÈMICA AGUDA NO ESPECIFICADA  
 I25 CARDIOPATIA ISQUÈMICA CRÒNICA  
 I25.0 MALALTIA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÒTICA, DESCRITA D'AQUESTA MANERA  
 I251 CARDIOPATIA ATEROSCLERÒTICA D"ARTÈRIA CORONÀRIA NADIUA  
 I2510 CARDIOPATIA ATEROSCLERÒ ARTÈCORONÀRIA NADIUA S/ANGINA PIT  
 I2511 CARDIOPATIA ATEROSCLERÒT ARTCORONÀRIA NADIUA A/ANGINA PIT  
 I25110 CARDIOPAATEROSCLERACORONÀRIA NADIUA A/ANGINA PIT INESTAB  
 I25111 CARDIOPAATEROSCLER ACORONÀRIA NADIUA A/ANGINA PIT+ESPASME  
 I25118 CARDIOPA ATEROSCLER A CORONÀRIA NADIUA A/ALT ANGINA PIT  
 I25119 CARDIOPA ATEROSCLERÒTICA A CORONÀRIA NADIUA, ANGINA PIT NE  
 I252 INFART DE MIOCARDI ANTIC  
 I253 ANEURISMA CARDÍAC  
 I254 ANEURISMA I DISSECCIÓ D"ARTÈRIA CORONÀRIA  
 I2541 ANEURISMA D"ARTÈRIA CORONÀRIA  
 I2542 DISSECCIÓ D"ARTÈRIA CORONÀRIA  
 I255 MIOCARDIOPATIA ISQUÈMICA  
 I256 ISQUÈMIA MIOCARDÍACA SILENT  
 I257 ATEROSCL EMP DERIV ART CORON/COR TRASPLANTAT A/ANGINA PIT  
 I2570 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ ACORONÀRIA NE AMB ANGINA PIT

I25700 ATEROSCLE EMPELT DERIV ART CORONÀRIA NE ANGINA PIT INESTABLE  
I25701 ATEROSCLE EMPELT DERIV ART CORONÀRIA NE ANGINA PIT/ESPASME  
I25708 ATEROSCLE EMPELT DERIV ARTÈRIA CORONÀRIA NE ALT ANGINA PIT  
I25709 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVA ACORONÀRIA NE A/ANGINA PIT NE  
I2571 ATEROSCLE EMPELT DERIV A CORONÀRIA VENÓS AUTÒLEG A/ANGINA  
I25710 ATEROSCLE EMP DERI ART CORONÀRIA VENÓS AUTÒLEG, ANGINA  
INEST  
I25711 ATEROSCL EMP DERIV ART CORON V AUTÒLEG, ANGINA/ESPASME  
I25718 ATEROSCL EMPELT DERIV ART CORON VENÓS AUTÒLEG, ALT ANGIN  
I25719 ATEROSCLER EMPELT DERIV ART CORONÀ VENÓS AUTÒLEG, ANGINA  
NE  
I2572 ATEROSCLE EMPELT DERIV ART CORONÀRIA ARTERIAL AUTÒLEG  
ANGINA  
I25720 ATEROSCLE EMPELT DERIV ART CORON ART AUTÒLEG, ANGINA INEST  
I25721 ATEROSCL EMP DERIV ART CORO ART AUTÒLEG, A/ANGINA ESPASME  
I25728 ATEROSCL EMP DERIV ART CORO ART AUTÒLEG, ALT FORMES ANGINA  
I25729 ATEROSCL EMP DERIV ART CORO ART AUTÒLEG, AMB ANGINA PIT NE  
I2573 ATEROSCLER EMPELT DERIV ART CORONÀ BIOL NO AUTÒLEG A/ANGINA  
I25730 ATEROSCLER EMPELT DERIV ART CORONÀ BIOL NO AUTÒL, ANGI INEST  
I25731 ATEROSCLE EMPELT DERIV ART CORONÀ BIOL NO AUTÒL, ANGI/ESPAS  
I25738 ATEROSCLER EMPELT DERIV ART CORONÀ BIOL NO AUTÒL, ALT ANGINA  
I25739 ATEROSCLER EMPELT DERIV ART CORONÀ BIOL NO AUTÒLEG, ANGINA  
NE  
I2575 ATEROSCLEROSI ARTCORONÀRIA NADIUA COR TRASPLA A/ANGINA PIT  
I25750 ATEROSCLEACORONÀRIA NADIUA COR TRASPL A/ANGINA PIT INEST  
I25751 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, ANGINA/ESPASME  
I25758 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, ALT ANGINA  
I25759 ATEROSCLER ACORONÀRIA NADIUA COR TRASPLANTA/ANGINA PIT NE  
I2576 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN AMB ANGINA PIT  
I25760 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, AMB ANGINA  
INESTABLE  
I25761 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, A/ANGINA/ESPASME  
I25768 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, A/ALT ANGINA PIT  
I25769 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, ANGINA NE  
I2579 ATEROSCLEROSI ALT'EMPELT DERIVACIÓ ACORONÀRIA A/ANGINA PIT  
I25790 ATEROSCL ART CORON NADIUA COR TRASPLAN, ANGINA PIT INESTABLE  
I25791 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIV ART CORON, ANGINA/ESPASME

I25798 ATEROSCLER ALT EMPELT DERIV ACORONÀRIA A/ALT ANGINA PIT  
 I25799 ATEROSCLE ALT EMPELT DERIVACIÓ ACORONÀRIA A/ANGINA PIT NE  
 I258 ALTRES FORMES DE CARDIOPATIA ISQUÈMICA CRÒNICA  
 I2581 ATEROSCLEROSI D'ALTRES VASOS CORONARIS SENSE ANGINA DE PIT  
 I25810 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ ARTÈCORONÀRIA S/ANGINA PIT  
 I25811 ATEROSCLEROSI ARTCORONÀRIA NADIUA COR TRASPLA S/ANGINA PIT  
 I25812 ATEROSCLE EMPELT DERIV ART CORONÀRIA COR TRASPLAN S/ANGINA  
 I2582 OCLUSIÓ TOTAL CRÒNICA D'ARTÈRIA CORONÀRIA  
 I2583 ATEROSCLEROSI CORONÀRIA CAUSADA PER PLAQUES RIQUES EN LÍPIDS  
 I2584 ATEROSCLEROSI CORONÀRIA PER LESIÓ CORONÀRIA CALCIFICADA  
 I2589 ALTRES FORMES DE CARDIOPATIA ISQUÈMICA CRÒNICA  
 I259 CARDIOPATIA ISQUÈMICA CRÒNICA NO ESPECIFICADA  
 I46 ATURADA CARDÍACA  
 I46.0 ATURADA CARDÍACA, AMB ÈXIT EN LA REANIMACIÓ  
 I46.1 MORT CARDÍACA SOBTADA, DESCRITA D'AQUESTA MANERA  
 I462 ATURADA CARDÍACA CAUSADA PER AFECCIÓ CARDÍACA SUBJACENT  
 I469 ATURADA CARDÍACA, CAUSA NO ESPECIFICADA  
 I5181 SÍNDROME DE TAKOTSUBO

### **ICTUS o altra Malaltia Cerebrovascular**

G45 ATACS ISQUÈMICS CEREBRALS TRANSITORIS I SÍNDROMES RELACIONADES  
 G450 SÍNDROME DE L'ARTÈRIA VERTEBROBASILAR  
 G451 SÍNDROME DE L'ARTÈRIA CARÒTIDE (HEMISFÈRICA)  
 G452 SÍNDROMES DE L'ARTÈRIA PRECEREBRAL BILATERAL I MÚLTIPLE  
 G453 AMAUROSIS FUGAÇ  
 G458 ALTRES TIPUS D'ATAC ISQUÈMIC CEREBRAL TRANSITORI I SÍNDROMES RELACIONADES  
 G459 ATAC ISQUÈMIC CEREBRAL TRANSITORI NO ESPECIFICAT  
 G46 SÍNDROMES VASCULARS D'ENCÈFAL EN MAL CEREBROVASCULARS  
 G460 SÍNDROME DE L'ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA  
 G461 SÍNDROME DE L'ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR  
 G462 SÍNDROME DE L'ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR  
 G463 SÍNDROME APOPLÈCTICA DEL TRONC ENCEFÀLIC  
 G464 SÍNDROME APOPLÈCTICA CEREBEL·LOSA  
 G465 SÍNDROME LACUNAR MOTORA PURA

- G466 SÍNDROME LACUNAR SENSORIAL PURA
- G467 ALTRES SÍNDROMES LACUNARS
- G468 ALTRES SDMES VASCULARS D'ENCÈFAL
- I60 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA
- I600 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀ SIFÓ I BIFURCACIÓ CAROTIDIS
- I6000 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM SIFÓ/BIFURCACIÓ CAROTIDIS NE
- I6001 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM SIFÓ/BIFURCACIÓ CAROTIDIS D
- I6002 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM SIFÓ/BIFURCACIÓ CAROTIDIS E
- I601 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀ ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA
- I6010 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA NE
- I6011 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA D
- I6012 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA E
- I602 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀ ARTÈCOMUNICANT ANT
- I6020 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀTICA ARTÈCOMUNICANT ANT NE
- I6021 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀTICA ARTÈCOMUNICANT ANT D
- I6022 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀTICA ARTÈCOMUNICANT ANT E
- I603 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀ ARTCOMUNICANT POSTERIOR
- I6030 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM ARTÈRIA COMUNICANT POST NE
- I6031 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀ ARTÈCOMUNICANT POSTERIOR D
- I6032 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀ ARTÈRIA COMUNICANT POST E
- I604 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA D"ARTÈRIA BASILAR
- I605 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA D"ARTÈRIA VERTEBRAL
- I6050 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM, ARTÈRIA VERTEBRAL NE
- I6051 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀ ARTÈRIA VERTEBRAL D
- I6052 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀ ARTÈRIA VERTEBRAL E
- I606 HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀ ALT ARTÈRIES INTRACRANIALS
- I607 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM D"ARTÈRIA INTRACRAN NE
- I608 ALTRES TIPUS D'HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA
- I609 HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA DE LOCALITZACIÓ NE
- I61 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA
- I610 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀ EN HEMISFERI,SUBCORTICAL
- I611 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀ EN HEMISFERI CORTICAL

I612 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM EN HEMISFERI, LOCAL NE  
 I613 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA EN EL TRONC ENCEFÀLIC  
 I614 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA EN EL CEREBEL  
 I615 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA, INTRAVENTRICULAR  
 I616 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA, LOCAL MÚLTIPLES  
 I618 ALTRES TIPUS D'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA  
 I619 HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA, LOCALITZACIÓ NE  
 I62 ALT HEMORRÀGIES INTRACR NO TRAUM I NO TRAUM NE  
 I620 HEMORRÀGIA SUBDURAL NO TRAUMÀTICA  
 I6200 HEMORRÀGIA SUBDURAL NO TRAUMÀTICA NO ESPECIFICADA  
 I6201 HEMORRÀGIA SUBDURAL NO TRAUMÀTICA, AGUDA  
 I6202 HEMORRÀGIA SUBDURAL NO TRAUMÀTICA, SUBAGUDA  
 I6203 HEMORRÀGIA SUBDURAL NO TRAUMÀTICA, CRÒNICA  
 I621 HEMORRÀGIA EXTRADURAL NO TRAUMÀTICA  
 I629 HEMORRÀGIA INTRACRANIAL NO TRAUMÀTICA NO ESPECIFICADA  
 I63 INFART CEREBRAL  
 I630 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI D'ARTÈRIES PRECEREBRALS  
 I6300 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ARTÈRIA PRECEREBRAL NE  
 I6301 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI D'ARTÈRIA VERTEBRAL  
 I63011 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL DRETA  
 I63012 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL ESQUERRA  
 I63013 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL, BILATERAL  
 I63019 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL NE  
 I6302 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI D'ARTÈRIA BASILAR  
 I6303 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI D'ARTÈRIA CARÒTIDE  
 I63031 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE DRETA  
 I63032 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE ESQUERRA  
 I63033 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE, BILATERAL  
 I63039 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE NE  
 I6309 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ALTRES ARTÈRIES PRECEREBRALS  
 I631 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA D'ARTÈRIES PRECEREBRALS  
 I6310 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA PRECEREBRAL NE  
 I6311 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA VERTEBRAL

I63111 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA, ARTÈRIA VERTEBRAL DRETA  
 I63112 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA VERTEBRAL ESQUERRA  
 I63113 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA VERTEBRAL, BILATERAL  
 I63119 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA VERTEBRAL NE  
 I6312 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA BASILAR  
 I6313 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA CARÒTIDE  
 I63131 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CARÒTIDE DRETA  
 I63132 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CARÒTIDE ESQUERRA  
 I63133 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CARÒTIDE, BILATERAL  
 I63139 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CARÒTIDE NE  
 I6319 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ALTRES ARTÈRIES PRECEREBRALS  
 I632 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTÈRIES PRECEREBRALS  
 I6320 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTPRECEREBRALS NE  
 I6321 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈRIES VERTEBRALS  
 I63211 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE, ARTÈRIA VERTEBRALD  
 I63212 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE, ARTÈRIA VERTEBRAL ESQ  
 I63213 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTVERTEBRALS BILAT  
 I63219 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE, ARTÈRIA VERTEBRAL NE  
 I6322 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE, D'ARTÈRIA BASILAR  
 I6323 INFART CEREBRAL PER OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈRIES CARÒTIDES  
 I63231 INFART CEREBRAL PER OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈ CARÒTIDES D  
 I63232 INFART CEREBRAL PER OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈ CARÒTIDES E  
 I63233 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ART CARÒTIDES BILAT  
 I63239 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE, ARTÈRIA CARÒTIDE NE  
 I6329 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ALT ARTPRECEREBRALS  
 I633 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI D'ARTÈRIES CEREBRALS  
 I6330 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL NE  
 I6331 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA  
 I63311 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA D  
 I63312 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA E  
 I63313 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI ARTÈ CEREBRAL MITJANA BILAT  
 I63319 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA NE  
 I6332 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR  
 I63321 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR D  
 I63322 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR E  
 I63323 INFART CEREBRAL P/TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR, BILAT  
 I63329 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR NE

I6333 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR  
I63331 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR D  
I63332 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR E  
I63333 INFART CEREBRAL P/TROMBOSI, ARTÈR. CEREBRAL POSTERIOR, BILAT  
I63339 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR NE  
I6334 INFART CEREBRAL CAUSAT PER TROMBOSI D'ARTÈRIA CEREBEL·LOSA  
I63341 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA DRETA  
I63342 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA E  
I63343 INFART CEREBRAL P/TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA, BILATERAL  
I63349 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA NE  
I6339 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI D'ALTRES ARTÈRIES CEREBRALS  
I634 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA D'ARTÈRIES CEREBRALS  
I6340 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA CEREBRAL NE  
I6341 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA  
I63411 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA D  
I63412 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA E  
I63413 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA BILAT  
I63419 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA NE  
I6342 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR  
I63421 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR D  
I63422 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR E  
I63423 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA ARTÈ CEREBRAL ANTERIOR BILAT  
I63429 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR NE  
I6343 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR  
I63431 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR D  
I63432 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR E  
I63433 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA ARTÈ CEREBRAL POSTERIOR BILAT  
I63439 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR NE  
I6344 INFART CEREBRAL CAUSAT PER EMBÒLIA D'ARTÈRIA CEREBEL·LOSA  
I63441 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA DRETA  
I63442 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA E  
I63443 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA ARTÈRIA CEREBEL·LOSA BILATERAL  
I63449 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA, ARTÈRIA CEREBEL·LOSA NE  
I6349 INFART CEREBRAL PER EMBÒLIA D'ALTRES ARTÈRIES CEREBRALS  
I635 INFART CEREBRAL PER OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈRIES CEREBRALS  
I6350 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈRIA CEREBRAL NE



I6351 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL MITJANA  
I63511 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTCEREBRAL MITJANA D  
I63512 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTCEREBRAL MITJANA E  
I63513 INFART CEREBRAL P/OCL/ESTENOSI NE ARTCEREBRAL MITJA, BILAT  
I63519 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈCEREBRALM NE  
I6352 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTCEREBRAL ANTERIOR  
I63521 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTCEREBRAL ANT D  
I63522 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL ANT E  
I63523 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTCEREBRAL ANT BIL  
I63529 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL ANTNE  
I6353 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL POST  
I63531 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL POSTD  
I63532 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL POSTE  
I63533 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTCEREBRAL POSTBIL  
I63539 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTÈCEREBRAL POST NE  
I6354 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTÈRIA CEREBEL·LOSA  
I63541 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTÈRIA CEREBEL·LOSA D  
I63542 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTÈRIA CEREBEL·LOSA E  
I63543 INFART CEREBR P/OCLUSIÓ/ESTENOSI NE ARTCEREBEL·LOSA BILAT  
I63549 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ARTCEREBEL·LOSA NE  
I6359 INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ O ESTENOSI NE ALT ARTÈCEREBRALS  
I636 INFART CEREBRAL PER TROMBOSI VENOSA CEREBRAL NO PIÒGENA  
I638 ALTRES TIPUS D'INFART CEREBRAL  
I6381 ALT TIPUS INFART CEREBRAL P/OCLUSIÓ/ESTENOSI ARTÈRIA PETITA  
I6389 ALTRES TIPUS D'INFART CEREBRAL  
I639 INFART CEREBRAL NO ESPECIFICAT  
I64 ACCIDENT VASCULAR ENCEFÀLIC AGUT, INESPECÍFIC (HEMORRÀGIC O  
BÉ ISQUÈMIC)  
I65 OCLUSIÓ I ESTENOSI ARTÈRIES PRECEREBRALS S/INFART CEREBRAL  
I65.3 OCLUSIÓ I ESTENOSI MÚLTIPLE BILATERAL D'ARTÈRIES  
PRECEREBRALS  
I660 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA  
I6601 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA DRETA  
I6602 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA ESQUERRA  
I6603 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA, BILATERAL  
I6609 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL MITJANA NE  
I661 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR

I6611 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR DRETA  
 I6612 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR ESQUERRA  
 I6613 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR, BILATERAL  
 I6619 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL ANTERIOR NE  
 I662 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR  
 I6621 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR DRETA  
 I6622 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR ESQUERRA  
 I6623 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR, BILATERAL  
 I6629 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CEREBRAL POSTERIOR NE  
 I663 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIES CEREBEL·LOSES  
 I66.4 OCLUSIÓ I ESTENOSI MÚLTIPLE BILATERAL D'ARTÈRIES CEREBRALS  
 I668 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ALTRES ARTÈRIES CEREBRALS  
 I669 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA CEREBRAL NO ESPECIFICADA  
 I67 ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
 I670 DISSECCIÓ D'ARTÈRIES CEREBRALS SENSE RUPTURA  
 I671 ANEURISMA CEREBRAL SENSE RUPTURA  
 I675 MALALTIA DE MOYA MOYA  
 I678 ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS ESPECIFICADES  
 I6781 INSUFICIÈNCIA CEREBROVASCULAR AGUDA  
 I6782 ISQUÈMIA CEREBRAL  
 I6783 SÍNDROME D'ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSIBLE  
 I6784 VASOSPASME I VASOCONSTRICCIÓ CEREBRALS  
 I67841 SÍNDROME DE VASOCONSTRICCIÓ CEREBROVASCULAR REVERSIBLE  
 I67848 ALTRES VASOSPASME I VASOCONSTRICCIÓ CEREBROVASCULARS  
 I6789 ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
 I679 MALALTIA CEREBROVASCULAR NO ESPECIFICADA  
 I68 TRASTORNS CEREBROVASCULARS EN MAL CLASS EN UN ALTRE LLOC  
 I688 ALTRES TRAST CEREBROVASCULARS EN MALALTIA CAL  
 I68.8 ALTRES TRASTORNS CEREBROVASCULARS EN MALALTIES CLASSIFICADES EN ALTRES LLOCS  
 I69 SEQÜELES DE MALALTIA CEREBROVASCULAR  
 I690 SEQÜELES D'HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA  
 I6900 SEQÜELES D'HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀT NO ESPEC  
 I6901 DÈFICITS COGNITIUS CONSEC A HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM  
 I69010 DÈFICIT ATENCIÓ/CONCENTR P/HEMORRÀGIA SUBARACNO N/TRAUMÀ  
 I69011 DÈFICIT MEMÒRIA PER HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA

I69012 DÈFICIT VISUOESPACIAL P/HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL N/TRAUMÀTIC

I69013 DÈFICIT PSICOMOTOR PER HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL N/TRAUMÀTICA

I69014 DÈFICIT LÒBUL FRONTAL P/HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMÀTICA

I69015 DÈFICIT EMOCIONAL PER HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA

I69018 ALTSIGN/SÍMP AFECFUNCCOGNITIVES P/HEMORRÀGIA SUBARACNO

I69019 SIG/SÍMP AFEC FCOGNITIVES NE P/HEMORRÀGSUBARACNN/TRAUMÀ

I6902 DÈFICITS PARLA/LLENGCONSECA HEMORRÀGIA SUBARACNONO TRAUM

I69020 AFÀSIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀT

I69021 DISFÀSIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I69022 DISÀRTRIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I69023 TRAST FLUÈNCIA CONSEC A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I69028 ALTDÈFICIT PARLA/LLENGCONSEC A HEMORR SUBARACNN/TRAUMA

I6903 MONOPLÈGIA ES CONSEC A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMA

I69031 MONOPL ES HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM D

I69032 MONOPL ES HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM E

I69033 MONOPL ES HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM D

I69034 MONOPL ES HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM E

I69039 MONOPLÈGIA ES CONSECHEMO SUBARACNO NO TRAUM COSTAT NE

I6904 MONOPLÈGIA EI CONSEC A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I69041 MONOPL EI HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM D

I69042 MONOPL EI HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM E

I69043 MONOPL EI HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM D

I69044 MONOPL EI HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT DOM E

I69049 MONOPL EI HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM AFECTA COSTAT NE

I6905 HEMIPLEGIA/HEMIPARÈS CONSECHEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM

I69051 HEMIPL/HEMIPAR HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM, COSTAT DOM D

I69052 HEMIPL/HEMIPAR HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM, COSTAT DOM E

I69053 HEMIPAR HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM D

I69054 HEMIPAR HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM E

I69059 HEMIPAR HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM, COSTAT NE

I6906 ALTSDME PARALÍTIQ CONSECHEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUMA

I69061 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM COSTAT DOM D

I69062 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM COSTAT DOM E

I69063 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO SUBARACNOI NO TRAUM COSTAT NO DOM D

I69064 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO SUBARACNOI NO TRAUM COSTAT NO DOM E

I69065 ALTSDME PARALÍTIQ CONSECHEMORR SUBARACNO NO TRAUMBIL

I69069 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO SUBARACNOIDAL NO TRAUM COSTAT NE

I6909 ALTRES SEQÜELES D'HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀTICA

I69090 APRÀXIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I69091 DISFÀGIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I69092 DEBILITAT FACIAL CONSEC A HEMORRÀGIA SUBARACNO NO TRAUM

I69093 ATÀXIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUMÀT

I69098 ALT SEQÜELES CONSEC A HEMORRÀGIA SUBARACNOIDAL NO TRAUM

I691 SEQÜELES D'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA

I6910 SEQÜELES D'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀT NO ESPEC

I6911 DÈFICITS COGNITIUS CONSECA HEMORRÀGIA INTRACEREB NO TRAUM

I69110 DÈFICIT ATENCIÓ/CONCENT P/HEMORRÀGIA INTRACEREBR N/TRAUMÀ

I69111 DÈFICIT MEMÒRIA PER HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA

I69112 DÈFICIT VISUOESPACIAL P/HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀ

I69113 DÈFICIT PSICOMOTOR P/HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA

I69114 DÈFICIT LÒBUL FRONTAL P/HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀ

I69115 DÈFICIT EMOCIONAL PER HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀ

I69118 ALTSIG/SÍMPAFECFCOGNITIVA P/HEMORRÀINTRACEREBN/TRAUMÀ

I69119 SIG/SÍMP AFECFCOGNITIVA NE P/HEMORRÀINTRACEREBN/TRAUMÀ

I6912 DÈFICITS PARLA/LLENGCONSECHEMORRÀGIA INTRACEREB NO TRAUM

I69120 AFÀSIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀT

I69121 DISFÀSIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM

I69122 DISÀRTRIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM

I69123 TRAST LA FLUÈNCIA CONSECHEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM

I69128 ALT DÈFICIT PARLA/LLENGUATGE HEMORRÀGIA INTRACERE NO TRAUM

I6913 MONOPLÉGIA ES CONSEC A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM

I69131 MONOPL ES HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT DOM D  
 I69132 MONOPL ES HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT DOM E  
 I69133 MONOPL ES HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM D  
 I69134 MONOPL ES HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM E  
 I69139 MONOPL ES HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NE  
 I6914 MONOPLEGIA EI CONSEC A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM  
 I69141 MONOPL EI HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT DOM D  
 I69142 MONOPL EI HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT DOM E  
 I69143 MONOPL EI HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM D  
 I69144 MONOPL EI HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM E  
 I69149 MONOPL EI HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NE  
 I6915 HEMIPLEGIA/HEMIPARÈ CONSECHEMORRÀGIA INTRACEREB NO TRAUM  
 I69151 HEMIPL/HEMIPAR HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT DOM D  
 I69152 HEMIPL/HEMIPAR HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT DOM E  
 I69153 HEMIPL/HEMIPAR HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM  
 D  
 I69154 HEMIPL/HEMIPAR HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NO DOM  
 E  
 I69159 HEMIPL/HEMIPAR HEMO INTRACEREBRAL NO TRAUM, COSTAT NE  
 I6916 ALT SDPARALÍTIQ CONSECHEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM  
 I69161 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO INTRACER NO TRAUM COSTAT DOM D  
 I69162 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO INTRACER NO TRAUM COSTAT DOM E  
 I69163 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO INTRACER NO TRAUM COSTAT NO DOM D  
 I69164 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO INTRACER NO TRAUM COSTAT NO DOM E  
 I69165 ALT SDPARALÍTIQCONSECHEMORRÀGIA INTRACEREBNO TRAUMBIL  
 I69169 ALT SÍNDR PARALÍT HEMO INTRACER NO TRAUM COSTAT NE  
 I6919 ALTRES SEQÜELES D'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA  
 I69190 APRÀXIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM  
 I69191 DISFÀGIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM  
 I69192 DEBILITAT FACIAL CONSECA HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUM  
 I69193 ATÀXIA CONSECUTIVA A HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀT  
 I69198 ALTRES SEQÜELES D'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL NO TRAUMÀTICA  
 I692 SEQÜELES ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO TRAUMÀTIQUES  
 I6920 SEQÜELES NE ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO TRAUMÀTIQUES  
 I6921 DÈFICITS COGNITIUS CONSECA ALTHEMORRINTRACRANINO TRAUMÀ  
 I69210 DÈFICIT ATENCIÓ P/ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS N/TRAUMÀ  
 I69211 DÈFICIT MEMÒRIA P/ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS N/TRAUMÀ

I69212 DÈF VISUOESPACIAL P/ALTHEMORRÀGIES INTRACRANIALS N/TRAUMÀ  
 I69213 DÈFICIT PSICOMOTOR P/ALTHEMORRÀGIES INTRACRANIALS N/TRAUMÀ  
 I69214 DÈF LÒBUL FRONTAL P/ALT HEMORRÀGIA INTRACRANIAL N/TRAUMÀ  
 I69215 DÈFICIT EMOCIONAL P/ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS N/TRAUMÀ  
 I69218 ALTSIG/SÍMPAFECFCOGNITIVA P/HEMORRÀINTRACRANN/TRAUMÀ  
 I69219 SIG/SÍMP AFECFCOGNITIVA NE P/HEMORRÀ INTRACRANN/TRAUMÀ  
 I6922 DÈFICITS PARLA/LLENGUATGE ALT HEMORRÀGIES INTRACR NO TRAUM  
 I69220 AFÀSIA CONSECUTIVA A ALT HEMORRÀGIES INTRACRANI NO TRAUMÀ  
 I69221 DISFÀSIA CONSECUTIVA A ALTHEMORRÀGIES INTRACRANINO TRAUMÀ  
 I69222 DISÀRTRIA CONSEC A ALT HEMORRÀGIES INTRACRANI NO TRAUMÀ  
 I69223 TRASTFLUÈNCIA CONSECA ALTHEMORRÀG, INTRACRANI NO TRAUMÀ  
 I69228 ALT DÈFICIT PARLA/LLENGUATGE ALT HEMORRÀ INTRACR NO TRAUM  
 I6923 MONOPLÈGIA ES CONSEC A ALTHEMORRÀGIES INTRACR NO TRAUMÀ  
 I69231 MONOPL ES ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT DOM D  
 I69232 MONOPL ES ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT DOM E  
 I69233 MONOPL ES ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT NO DOM D  
 I69234 MONOPL ES ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT NO DOM E  
 I69239 MONOPL ES ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT NE  
 I6924 MONOPLÈGIA EI CONSEC A ALT HEMORRÀGIES INTRACR NO TRAUMÀ  
 I69241 MONOPL EI ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT DOM D  
 I69242 MONOPL EI ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT DOM E  
 I69243 MONOPL EI ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT NO DOM D  
 I69244 MONOPL EI ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT NO DOM E  
 I69249 MONOPL EI ALT HEMO INTRACR NO TRAUM, COSTAT NE  
 I6925 HEMIPLE/HEMIPA ALT HEMORRÀGIES INTRACRANI NO TRAUM  
 I69251 HEMIPLE/HEMIPA ALT HEMORR INTRACRANI NO TRAUM COSTAT DOM D  
 I69252 HEMIPLE/HEMIPA ALT HEMORR INTRACRANI NO TRAUM COSTAT DOM E  
 I69253 HEMIPLE/HEMIPA ALT HEMORR INTRACRA NO TRAUM COSTAT NO DOM  
 D  
 I69254 HEMIPLE/HEMIPA ALT HEMORR INTRACRA NO TRAUM COSTAT NO DOM  
 E  
 I69259 HEMIPLE/HEMIPA ALT HEMORR INTRACRA NO TRAUM COSTAT NE  
 I6926 ALT SDMES PARALÍTÍQUES ALT HEMORRÀGIES INTRACR NO TRAUM  
 I69261 ALT SDMES PARALÍT ALT HEMORR INTRACR NO TRAUM COSTAT DOM D  
 I69262 ALT SDMES PARALÍT ALT HEMORR INTRACR NO TRAUM COSTAT DOM E  
 I69263 ALT SDMES PARALÍT ALT HEMO INTRACR NO TRAUM COSTAT NO DOM D  
 I69264 ALT SDMES PARALÍT ALT HEMO INTRACR NO TRAUM COSTAT NO DOM E

I69265 ALT SDMES PARALÍT ALT HEMORR INTRACR NO TRAUM, BIL  
 I69269 ALT SDMES PARALÍT ALT HEMORR INTRACR NO TRAUM COSTAT NE  
 I6929 ALT SEQÜELES ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO TRAUMÀTIQUES  
 I69290 APRÀXIA CONSEC A ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO TRAUMÀ  
 I69291 DISFÀGIA CONSEC A ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO TRAUMÀ  
 I69292 DEBIL FACIAL CONSEC A ALT HEMORRÀ INTRACRANI NO TRAUMÀ  
 I69293 ATÀXIA CONSECALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO  
 TRAUMÀTIQUES  
 I69298 ALT SEQÜELES ALT HEMORRÀGIES INTRACRANIALS NO TRAUMÀTIQUES  
 I693 SEQÜELES D'INFART CEREBRAL  
 I6930 SEQÜELES D'INFART CEREBRAL NO ESPECIFICADES  
 I6931 DÈFICITS COGNITIVS CONSECUTIVS A INFART CEREBRAL  
 I69310 DÈFICIT ATENCIÓ I CONCENTRACIÓ CONSECUTIU A INFART CEREBRAL  
 I69311 DÈFICIT DE MEMÒRIA CONSECUTIU A INFART CEREBRAL  
 I69312 DÈFICIT VISUOESPACIAL/MANCA ATENCIÓ ESPAC P/INFART CEREBR  
 I69313 DÈFICIT PSICOMOTOR CONSECUTIU A INFART CEREBRAL  
 I69314 DÈFICIT LÒBUL FRONTAL I FUNCIÓ EXECUTIVA PER INFART CEREBRAL  
 I69315 DÈFICIT EMOCIONAL O SOCIOCOGNITIU PER INFART CEREBRAL  
 I69318 ALTSIGNES/SÍMP AFECTEN FUNCIONS COGNITIVES P/INFART CEREB  
 I69319 SIGNES/SÍMP AFECTEN FUNCIONS COGNITIVES NE P/INFART CEREB  
 I6932 DÈFICITS PARLA I EL LLENGUATGE CONSECUTIVS A INFART CEREBRAL  
 I69320 AFÀSIA CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69321 DISFÀSIA CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69322 DISÀRTRIA CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69323 TRASTORN DE LA FLUÈNCIA CONSECUTIU A INFART CEREBRAL  
 I69328 ALT DÈFICIT PARLA/LLENGUATGE CONSECUTIVS A INFART CEREBRAL  
 I6933 MONOPLEGIA D'EXTREM SUP CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69331 MONOPLEGIA ES CONSECA INFART CEREB AFECTACDOMINANT DRET  
 I69332 MONOPLEGIA ES CONSEC A INFART CEREBRAL AFECTA CDOMINANT E  
 I69333 MONOPLEGIA ES INFART CEREBRAL, COSTAT NO DOMINANT D  
 I69334 MONOPLEGIA ES INFART CEREBRAL, COSTAT NO DOMINANT E  
 I69339 MONOPLEGIA ES CONSEC A INFART CEREBRAL AFECTA UN COSTAT NE  
 I6934 MONOPLEGIA D'EXTREM INF CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69341 MONOPLEGIA ES INFART CEREBRAL, COSTAT DOMINANT D  
 I69342 MONOPLEGIA EI CONSEC A INFART CEREBRAL, COSTAT DOMINANT E  
 I69343 MONOPLEGIA ES INFART CEREBRAL, COSTAT NO DOMINANT D  
 I69344 MONOPLEGIA EI INFART CEREBRAL, COSTAT NO DOMINANT E

I69349 MONOPLÉGIA EI CONSEC A INFART CEREBRAL AFECTA UN COSTAT NE  
 I6935 HEMIPLEGIA I HEMIPARÈSIA CONSECUTIVES A INFART CEREBRAL  
 I69351 HEMIPLEGIA I HEMIPARÈSIA INFART CEREBRAL, COSTAT DOMINANT D  
 I69352 HEMIPLEGIA I HEMIPARÈSIA INFART CEREBRAL, COSTAT DOMINANT E  
 I69353 HEMIPLE/HEMIPA INFART CEREBRAL, COSTAT NO DOMINANT D  
 I69354 HEMIPLEGIA/HEMIPARÈSIA INFART CEREBRAL, COSTAT NO DOMINANT E  
 I69359 HEMIPLEGIA/HEMIPARÈSIA INFART CEREBRAL, COSTAT NE  
 I6936 ALTRES SDMES PARALÍTIQUES CONSECUTIVES A INFART CEREBRAL  
 I69361 ALT SDMES PARALÍTIQUES INFART CEREBRAL COSTAT DOMINANT D  
 I69362 ALT SDMES PARALÍTIQUES INFART CEREBRAL COSTAT DOMINANT E  
 I69363 ALT SDMES PARALÍTIQUES INFART CEREBRAL COSTAT NO DOMINANT D  
 I69364 ALT SDMES PARALÍTIQUES INFART CEREBRAL COSTAT NO DOMINANT E  
 I69365 ALT SDMES PARALÍTIQUES CONSEC A INFART CEREBRAL BILATERAL  
 I69369 ALT SDMES PARALÍTIQUES INFART CEREBRAL COSTAT NE  
 I6939 ALTRES SEQÜELES D'INFART CEREBRAL  
 I69390 APRÀXIA CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69391 DISFÀGIA CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69392 DEBILITAT FACIAL CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69393 ATÀXIA CONSECUTIVA A INFART CEREBRAL  
 I69398 ALTRES SEQÜELES D'INFART CEREBRAL  
 I69.4 SEQÜELES D'ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL NO ESPECIFICAT COM  
 HEMORRÀGIA O INFART  
 I698 SEQÜELES D'ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
 I6980 SEQÜELES NO ESPECIF D'ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
 I6981 DÈFICITS COGNITIUS CONSECUTIUS A ALT MAL CEREBROVASCULARS  
 I69810 DÈFICITS ATENCIÓ CONSEC A ALTR MAL CEREBROVASCULARS  
 I69811 DÈFICITS ATENCIÓ CONSEC A ALTR MALALTIES CEREBROVASCULARS  
 I69812 DÈFICIT VISUOESPACIAL/MANCA ATENCIÓ P/ALTR MALCEREBROVASC  
 I69813 DÈFICIT PSICOMOTOR CONSEC ALTRES MALALTIES  
 CEREBROVASCULARS  
 I69814 DÈFICIT LÒBUL FRONTAL/FUNCIÓ EXECUTIVA P/ALTMALCEREBROVAS  
 I69815 DÈFICIT EMOCIONAL/SOCIOCOGNITIU P/ALTMALALTIES CEREBROVASC  
 I69818 ALTERACIÓ FUNCIONS COGNITIVES P/ALT  
 MALALTCEREBROVASCULARS  
 I69819 ALTERACIÓ FUNCIONS COGNITIVES NE P/ALT MALALT CEREBROVASC  
 I6982 DÈFICITS PARLA/LLENGUATGE CONSEC A ALT MAL CEREBROVASCUL  
 I69820 AFÀSIA CONSECUTIVA A ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS



I69821 DISFÀSIA CONSECUTIVA A ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I69822 DISÀRTRIA CONSECUTIVA A ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I69823 TRAST LA FLUËNCIA CONSECUTIU A ALT MAL CEREBROVASCULARS  
I69828 ALT DÈFICIT PARLA/LLENGUATGE CONSEC ALT MAL CEREBROVASC  
I6983 MONOPLEGIA D'ES CONSECUTIVA A ALT MAL CEREBROVASCULARS  
I69831 MONOPLEGIA ES ALTR MAL CEREBROV COSTAT DOMINANT D  
I69832 MONOPLEGIA ES ALTR MAL CEREBROV COSTAT DOMINANT E  
I69833 MONOPLEGIA ES ALTR MAL CEREBROV COSTAT NO DOMINANT D  
I69834 MONOPLEGIA ES ALTR MAL CEREBROV COSTAT NO DOMINANT E  
I69839 MONOPLEGIA ES ALTR MAL CEREBROV COSTAT NE  
I6984 MONOPLEGIA D'EI CONSECUTIVA A ALT MAL CEREBROVASCULARS  
I69841 MONOPLEGIA ES ALTR MAL CEREBROV COSTAT DOMINANT D  
I69842 MONOPLEGIA EI ALTR MAL CEREBROV COSTAT DOMINANT E  
I69843 MONOPLEGIA EI ALTR MAL CEREBROV COSTAT NO DOMINANT D  
I69844 MONOPLEGIA EI ALTR MAL CEREBROV COSTAT NO DOMINANT E  
I69849 MONOPLEGIA EI ALTR MAL CEREBROV COSTAT NE  
I6985 HEMIPLEGIA/HEMIPARÈSIA ALT MAL CEREBROVASCULARS  
I69851 HEMIPLE/HEMIPA ALT MAL CEREBROVAS, COSTAT DOMINANT D  
I69852 HEMIPLE/HEMIPA ALT MAL CEREBROVAS, COSTAT DOMINANT E  
I69853 HEMIPLE/HEMIPA ALT MAL CEREBROVAS, COSTAT NO DOMINANT D  
I69854 HEMIPLE/HEMIPA ALT MAL CEREBROVAS, COSTAT NO DOMINANT E  
I69859 HEMIPLE/HEMIPA ALT MAL CEREBROVAS, COSTAT NE  
I6986 ALT SDME PARALÍTIQUES CONSEC A ALT MAL CEREBROVASCULARS  
I69861 ALT SÍNDR PARALÍT ALTR MAL CEREBROV COSTAT DOMINANT D  
I69862 ALT SÍNDR PARALÍT ALTR MAL CEREBROV COSTAT DOMINANT E  
I69863 ALT SÍNDR PARALÍT ALTR MAL CEREBROV COSTAT NO DOMIN D  
I69864 ALT SDME PARALÍT ALTR MAL CEREBROV COSTAT NO DOMINANT E  
I69865 ALT SDME PARALÍTIQUES CONSECA ALT MAL CEREBROVASC BIL  
I69869 ALT SÍNDR PARALÍT ALTR MAL CEREBROV COSTAT NE  
I6989 ALTRES SEQÜELES D'ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I69890 APRÀXIA CONSECUTIVA A ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I69891 DISFÀGIA CONSECUTIVA A ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I69892 DEBILITAT FACIAL CONSECUTIVA A ALT MAL CEREBROVASCULARS  
I69893 ATÀXIA CONSECUTIVA A ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I69898 ALTRES SEQÜELES D'ALTRES MALALTIES CEREBROVASCULARS  
I699 SEQÜELES DE MALALTIES CEREBROVASCULARS NO ESPECIFICADES

I6990 SEQÜELES NO ESPECIFICADES DE MALALTIES CEREBROVASCULARS  
NE

I6991 DÈFICITS COGNITIUS CONSECUTIUS A MAL CEREBROVASCULARS NE

I69910 DÈFICIT ATENCIÓ/CONCENTRACIÓ P/MAL CEREBROVASCULARS NE

I69911 DÈFICIT MEMÒRIA PER MALALTIES CEREBROVASCULARS NE

I69912 DÈFICIT VISUOESPACIAL/ATENCIÓ ESPACIAL P/MALCEREBROVASC NE

I69913 DÈFICIT PSICOMOTOR PER MALALTIES CEREBROVASCULARS NE

I69914 DÈFICIT LÒBUL FRONTAL I FUNCIÓ EXECUT P/MALCEREBROVASC NE

I69915 DÈFICIT EMOCIONAL/SOCIOCOGN P/MALALTIES CEREBROVASCULARS  
NE

I69918 ALTAFECCIONS DE FUNCIONS COGNITIVES P/MALALCEREBROVASC NE

I69919 AFECCIONS DE FUNCIONS COGNITIVES NE P/MALALCEREBROVASC NE

I6992 DÈFICITS PARLA/LLENGUATGE CONSEC A MAL CEREBROVASCULARS  
NE

I69920 AFÀSIA CONSECUTIVA A MALALTIES CEREBROVASCULARS NO ESPECIF

I69921 DISFÀSIA CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NO ESPECIF

I69922 DISÀRTRIA CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NO ESPECIF

I69923 TRAST DE LA FLUÈNCIA CONSECUTIU A MAL CEREBROVASCULARS NE

I69928 ALT DÈFICIT PARLA/LLENGUATGE CONSEC A MAL CEREBROVASC NE

I6993 MONOPLEGIA D'ES CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NE

I69931 MONOPLEGIA ES MAL CEREBROV NE COSTAT DOMINANT D

I69932 MONOPLEGIA ES MAL CEREBROV NE COSTAT DOMINANT E

I69933 MONOPLEGIA ES MAL CEREBROV NE COSTAT NO DOMINANT D

I69934 MONOPLEGIA ES MAL CEREBROV NE COSTAT NO DOMINANT E

I69939 MONOPLEGIA ES MAL CEREBROV NE COSTAT NE

I6994 MONOPLEGIA D'EI CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NE

I69941 MONOPLEGIA EI MAL CEREBROV NE COSTAT DOMINANT D

I69942 MONOPLEGIA EI MAL CEREBROV NE COSTAT DOMINANT E

I69943 MONOPLEGIA EI MAL CEREBROV NE COSTAT NO DOMINANT D

I69944 MONOPLEGIA EI MAL CEREBROV NE COSTAT NO DOMINANT E

I69949 MONOPLEGIA EI MAL CEREBROV NE COSTAT NE

I6995 HEMIPLEGIA I HEMIPARÈSIA CONSEC A MAL CEREBROVASCULARS NE

I69951 HEMIPL/HEMIPARÈSIA MAL CEREBROVAS NE COSTAT DOMINANT D

I69952 HEMIPL/HEMIPARÈSIA MAL CEREBROVAS NE COSTAT DOMINANT E

I69953 HEMIPL/HEMIPARÈSIA MAL CEREBROVAS NE COSTAT NO DOMINANT D

I69954 HEMIPL/HEMIPARÈSIA MAL CEREBROVAS NE COSTAT NO DOMINANT E

I69959 HEMIPL/HEMIPARÈSIA MAL CEREBROVAS NE COSTAT NE

I6996 ALT SDME PARALÍTIQUES CONSEC A MALAL CEREBROVASCULARS NE  
 I69961 ALT SÍNDR PARALÍT MAL CEREBROV NE COSTAT DOMINANT D  
 I69962 ALT SÍNDR PARALÍT MAL CEREBROV NE COSTAT DOMINANT E  
 I69963 ALT SÍNDR PARALÍT MAL CEREBROV NE COSTAT NO DOMINANT D  
 I69964 ALT SÍNDR PARALÍT MAL CEREBROV NE COSTAT NO DOMINANT E  
 I69965 ALT SDME PARALÍTIQUES CONSECA MAL CEREBROVASC NE BILAT  
 I69969 ALT SÍNDR PARALÍT MAL CEREBROV NE COSTAT NE  
 I6999 ALTRES SEQÜELES DE MALALTIES CEREBROVASCULARS NO ESPECIF  
 I69990 APRÀXIA CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NO ESPECIF  
 I69991 DISFÀGIA CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NO ESPECIF  
 I69992 DEBILITAT FACIAL CONSECUTIVA A MAL CEREBROVASCULARS NE  
 I69993 ATÀXIA CONSECUTIVA A MALALTIES CEREBROVASCULARS NO ESPECIF  
 I69998 ALT SEQÜELES CONSECUTIVES A MAL CEREBROVASCULARS NE

**Ingrés hospitalari per Insuficiència Cardíaca descompensada**

I50 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA  
 I50.0 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA CONGESTIVA/INSUF CARD  
 I501 INSUFICIÈNCIA VENTRICULAR ESQUERRA NO ESPECIFICADA  
 I502 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) SISTÒLICA  
 I5020 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) SISTÒLICA NE  
 I5021 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) SISTÒLICA AGUDA  
 I5022 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) SISTÒLICA CRÒNICA  
 I5023 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) SISTÒLICA CRÒNICA AGUDITZADA  
 I503 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) DIASTÒLICA  
 I5030 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) DIASTÒLICA NE  
 I5031 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) DIASTÒLICA AGUDA  
 I5032 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) DIASTÒLICA CRÒNICA  
 I5033 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA (CONGESTIVA) DIASTÒLICA CRÒNICA AGUDITZADA  
 I504 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DIASTÒLICA/SISTÒLICA COMBINADES(CONGESTIVES)  
 I5040 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DIASTÒLICA/SISTÒLICA COMBINADES(CONGESTIVES) NE  
 I5041 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DIASTÒLICA/SISTÒLICA COMBINADES(CONGESTIVES) AGUDA  
 I5042 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DIASTÒLICA/SISTÒLICA (CONGESTIVA) COMBINADES CRÒNICA  
 I5043 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DIASTÒLICA/SISTÒLICA COMBINADES CRÒNICA AGUDA  
 I508 ALTRES TIPUS D'INSUFICIÈNCIA CARDÍACA  
 I5081 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DRETA  
 I50810 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DRETA NO ESPECIFICADA  
 I50811 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DRETA AGUDA

I50812 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DRETA CRÒNICA  
I50813 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DRETA CRÒNICA AGUDITZADA  
I50814 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA DRETA PER INSUFI CARDÍACA ESQUERRA  
I5082 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA BIVENTRICULAR  
I5083 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA AMB CABAL ELEVAT  
I5084 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA TERMINAL  
I5089 ALTRES TIPUS D'INSUFICIÈNCIA CARDÍACA  
I509 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA NO ESPECIFICADA  
I50.90 INSUFICIÈNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, NO ESPECIFICADA  
I110 CARDIOPATIA HIPERTENSIVA AMB INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

**Amputació o Revascularització a extremitats inferiors o diagnòstic de malaltia vascular perifèrica simptomàtica**

I650 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA VERTEBRAL  
I6501 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL DRETA  
I6502 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL ESQUERRA  
I6503 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL, BILATERAL  
I6509 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA VERTEBRAL NO ESPECIFICADA  
I651 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA BASILAR  
I652 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA CARÒTIDE  
I6521 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE DRETA  
I6522 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE ESQUERRA  
I6523 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE, BILATERAL  
I6529 OCLUSIÓ I ESTENOSI, ARTÈRIA CARÒTIDE NO ESPECIFICADA  
I658 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ALTRES ARTÈRIES PRECEREBRALS  
I659 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIA PRECEREBRAL NO ESPECIFICADA  
I66 OCLUSIÓ I ESTENOSI D'ARTÈRIES CEREBRALS S/INFART CEREBRAL  
I7021 ATEROSCLEROSI ARTÈRNADIUES EXTREMITATSA/CLAUDICACIÓ INTERM  
I70211 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/CLAUDICACIÓ INTERMITENT EID  
I70212 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/CLAUDICACIÓ INTERMITENT EIE  
I70213 ATEROSCLEROSI ARTÈRNADIUES A/CLAUDICACIÓ INTERM EI BILAT  
I70218 ATEROSCLEROSI ARTÈRNADIUES A/CLAUDICACIÓ INTERM ALTEXTREM  
I70219 ATEROSCLEROSI ARTÈRNADIUES A/CLAUDICACIÓ INTERM EXTREM NE  
I7022 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES D'EXTREMITATS A/DOLOR REPÒS  
I70221 ATEROSCLEROSI D'ARTÈRIES NADIUES AMB DOLOR DE REPÒS EI DRETA  
I70222 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/DOLOR DE REPÒS EI ESQUERRA

I70223 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB DOLOR REPÒS EI BILATERAL  
I70228 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/DOLOR REPÒS  
ALTEXTREMITATS  
I70229 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB DOLOR REPÒS EXTREM NE  
I7023 ATEROSCLEROSI D'ARTÈRIES NADIUES D'EID AMB ULCERACIÓ  
I70231 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB ULCERACIÓ, EID, CUIXA  
I70232 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB ULCERACIÓ, EID, PANXELL  
I70233 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB ULCERACIÓ, EID, TURMELL  
I70234 ATEROSCLEROSI ARTÈRNADIUES A/ULCERA EID TALÓ +PART MITJPEU  
I70235 ATEROSCLEROSI ARTNADIUES A/ULCERACIÓ EID ALT PARTS DEL PEU  
I70238 ATEROSCLEROSI ARTÈNADIUES AMB ULCERACIÓ EID ALT PARTS CAMA  
I70239 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB ULCERACIÓ EID LOCALIT NE  
I7024 ATEROSCLEROSI D'ARTÈRIES NADIUES D'EI E AMB ULCERACIÓ  
I70241 ATEROSCLEROSI ARTÈRIA NADIUES A/ULCERACIÓ EI ESQUERRA, CUIXA  
I70242 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/ULCERACIÓ EI ESQ, PANXELL  
I70243 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/ULCERACIÓ, EI ESQ TURMELL  
I70244 ATEROSCLEROSI ARTÈ NADIUES A/ULCERA EIE TALÓ+PART MITJ PEU  
I70245 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES A/ULCERA EIE, ALT PARTS PEU  
I70248 ATEROSCLEROSI ARTNADIUES A/ULCERACIÓ, EIE ALT PARTS CAMA  
I70249 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB ULCERACIÓ, EIE, LOCAL NE  
I7025 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES ALT EXTREMITATS A/ULCERACIÓ  
I7026 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES LES EXTREMITATS AMB  
GANGRENA  
I70261 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB GANGRENA EXTREMITAT  
INFD  
I70262 ATEROSCLEROSI D'ARTÈRIES NADIUES AMB GANGRENA, EI ESQUERRA  
I70263 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB GANGRENA, EI, BILATERAL  
I70268 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB GANGRENA ALT  
EXTREMITATS  
I70269 ATEROSCLEROSI ARTÈRIES NADIUES AMB GANGRENA EXTREMITAT NE  
I703 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ LES EXTREMS TIPUS NE  
I7030 ATEROSCLEROSI NE D'EMPELT DE DERIVACIÓ EXTREMITATS NE  
I70301 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DE DERIVACIÓ NE EXTREMITAT INFDRETA  
I70302 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ NE EXTREMITAT INFER ESQ  
I70303 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ TIPUS NE EI BILATERAL  
I70308 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ TIPUS NE ALT EXTREMITATS  
I70309 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ TIPUS NE EXTREMITATS NE

I7031 ATEROSCLEEMPELT DERIVAEXTREMITATS NE A/CLAUDICACIÓ INTERM  
I70311 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/CLAUDICACIÓ INTERM EID  
I70312 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/CLAUDICACIÓ INTERM EIE  
I70313 ATEROSCLE EMPELT DERIVACIÓ NE A/CLAUDICACIÓ INTERM EI BIL  
I70318 ATEROSCL EMPELT DERIV NE A/CLAUDICACIÓ INTERMALT EXTREM  
I70319 ATEROSCLER EMPELT DERIVANE A/CLAUDICACIÓ INTERMEXTREM NE  
I7032 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS NE A/DOLOR  
REPÒS  
I70321 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/DOLOR REPÒS EID  
I70322 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB DOLOR REPÒS EIE  
I70323 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB DOLOR REPÒS EI, BIL  
I70328 ATEROSCLEEMPELT DERIVACIÓ NE A/DOLOR REPÒS ALT EXTREMITATS  
I70329 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/DOLOR REPÒS EXTREM NE  
I7033 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EID TIPUS NE AMB ULCERACIÓ  
I70331 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB ULCERACIÓ EID, CUIXA  
I70332 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB ULCERACIÓ EID PANXELL  
I70333 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB ULCERACIÓ EID,  
TURMELL  
I70334 ATEROSCL EMPELT DERIVNE A/ULCERA EID TALÓ I PART MITJ PEU  
I70335 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV T NE A/ULCERA EID ALT PARTS PEU  
I70338 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV NE A/ULCERA EID ALT PARTS CAMA  
I70339 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/ULCERACIÓ EID LOCAL NE  
I7034 ATEROSCLER EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITAT INFE NE A/ULCERACIÓ  
I70341 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/ULCERACIÓ EIE CUIXA  
I70342 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB ULCERACIÓ EIE PANXELL  
I70343 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB ULCERACIÓ EIE TURMELL  
I70344 ATEROSCL EMPELT DERIVNE A/ULCERA EIE TALÓ I PART MITJ PEU  
I70345 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV T NE A/ULCERA EIE ALT PARTS PEU  
I70348 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV NE A/ULCERA EIE ALT PARTS CAMA  
I70349 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/ULCERACIÓ EIE LOCAL NE  
I7035 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ ALTEXTREMITAT NE A/ULCERACIÓ  
I7036 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS NE AMB  
GANGRENA  
I70361 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ TIPUS NE AMB GANGRENA, EID  
I70362 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ TIPUS NE AMB GANGRENA, EIE  
I70363 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB GANGRENA, EI, BILAT

I70368 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE A/GANGRENA ALTEXTREMITATS

I70369 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE AMB GANGRENA, EXTREM NE

I7039 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ DE LES EXTREMITATS NE

I70391 ALT'ATEROSCLEROSI D'EMPELT DE DERIVACIÓ DE TIPUS NE EID

I70392 ALT TIPUS D'ATEROSCLEROSI D'EMPELT DE DERIVACIÓ NE EIE

I70393 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE EINFERIOR BILATERAL

I70398 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE ALT EXTREMITATS

I70399 ALT TIPUS D'ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NE EXTREMITAT NE

I704 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ LES EXTREMITATS VENÓS AUTÒLEG

I7040 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS VENÓS AUTÒLEG

I70401 ATEROSCLEROSI NE D'EMPELT DE DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG, EID

I70402 ATEROSCLEROSI NE D'EMPELT DE DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG, EIE

I70403 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG EI BILATERAL

I70408 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG ALT EXTREM

I70409 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG EXTREM NE

I7041 ATEROSCL EMPELT DERIV EE VENÓS AUTÒLEG CLAUDIC INTERMITENT

I70411 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG CLAUDIC INTERMITENT, EID

I70412 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG CLAUDIC INTERMITENT, EIE

I70413 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG CLAUDIC INTERMI, EI BIL

I70418 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG CLAUDIC INTERMI, ALT EE

I70419 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG CLAUDIC INTERMI, EE NE

I7042 ATEROSCLE EMPELT DERIVA EXTREMVENÓS AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS

I70421 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EID

I70422 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EIE

I70423 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EI, BIL

I70428 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, ALT EE

I70429 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EE NE

I7043 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EID VENÓS AUTÒLEG A/ULCERACIÓ

I70431 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/ULCERA EID CUIXA

I70432 ATEROSCL EMPELT DER VENÓS AUTÒLEG A/ULCERACIÓ, EID, PANXELL

I70433 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒLEG A/ULCERACIÓ EID TURMELL

I70434 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER, EID TALÓ/MITJ PEU  
I70435 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER, EID ALT PARTS PEU  
I70438 ATEROSCL EMPELT DER VENÓS AUTÒL A/ULCER, EID ALT PARTS CAMA  
I70439 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER, EID, LOC NE  
I7044 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EIE VENÓS AUTÒLEG  
A/ULCERACIÓ  
I70441 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVVENÓS AUTÒLEG A/ULCERA EIE CUIXA  
I70442 ATEROSCLER EMPELT DERIVVENÓS AUTÒLEG A/ULCERA EIE PANXELL  
I70443 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER EIE TURMELL  
I70444 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER EIE TALÓ/MITJ PEU  
I70445 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER, EIE ALT PARTS PEU  
I70448 ATEROSCL EMPELT DER VENÓS AUTÒL A/ULCER, EIE ALT PARTS CAMA  
I70449 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER, EIE, LOC NE  
I7045 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/ULCER, ALT EXTREMITATS  
I7046 ATEROSCLE EMPELT DERIVACIÓ EXTREM VENÓS AUTÒLEG  
A/GANGRENA  
I70461 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG A/GANGRENA  
EID  
I70462 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG A/GANGRENA  
EIE  
I70463 ATEROSCLE EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG A/GANGRENA EI BIL  
I70468 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/GANGRENA, ALT EE  
I70469 ATEROSCL EMPELT DERIV VENÓS AUTÒL A/GANGRENA, EXTREM NE  
I7049 ALTATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS VENÓS  
AUTÒLEG  
I70491 ALT TIPUS ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG EID  
I70492 ALT TIPUS ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG EIE  
I70493 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG EI BILAT  
I70498 ALTATEROSCLEROSI EMPELT DERIVVENÓS AUTÒLEG ALTEXTREMITATS  
I70499 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ VENÓS AUTÒLEG EXTREM NE  
I705 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVA EXTREMITATS BIOLÒGIC NO  
AUTÒLEG  
I7050 ATEROSCLER NE EMPELT DERIVAEXTREMITATS BIOLÒGIC NO AUTÒLEG  
I70501 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ BIOLÒGIC NO AUTÒLEG EID  
I70502 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ BIOLÒGIC NO AUTÒLEG, EIE  
I70503 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIV BIOLÒGIC NO AUTÒLEG EI BILAT  
I70508 ATEROSCL NE EMPELT DERIV BIOLÒGIC NO AUTÒLEG, ALT EE



I70509 ATEROSCL NE EMPELT DERIV BIOLÒGIC NO AUTÒLEG, EXTREM NE  
 I7051 ATEROSCL EMPELT DERIV EE BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM  
 I70511 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM, EID  
 I70512 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM, EIE  
 I70513 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒL A/CLAUDIC INTERM EI BIL  
 I70518 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒL A/CLAUDIC INTERM, ALT EE  
 I70519 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒL A/CLAUDIC INTERM, EE NE  
 I7052 ATEROSCL EMPELT DERIV EE BIOL NO AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS  
 I70521 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EID  
 I70522 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EIE  
 I70523 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS EI BIL  
 I70528 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, ALT EE  
 I70529 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/DOLOR REPÒS, EE NE  
 I7053 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVAEID BIOLÒGIC NO AUTÒLEG A/ULCERA  
 I70531 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EID, CUIXA  
 I70532 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EID, PANXELL  
 I70533 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EID, TURMELL  
 I70534 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒL A/ULCER, EID TALÓ/MITJ PEU  
 I70535 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒL A/ULCER, EID ALT PARTS PEU  
 I70538 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒL A/ULCER EID ALT PARTS CAMA  
 I70539 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EID, LOC NE  
 I7054 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV EIE BIOLÒGIC NO AUTÒLEG A/ULCERA  
 I70541 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EIE, CUIXA  
 I70542 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EIE, PANXELL  
 I70543 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EIE, TURMELL  
 I70544 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒL A/ULCER EIE TALÓ/MITJ PEU  
 I70545 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒL A/ULCER EIE ALT PARTS PEU  
 I70548 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒL A/ULCER EIE ALT PARTS CAMA  
 I70549 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/ULCER, EIE, LOC NE  
 I7055 ATEROSCL EMPELT DERIV ALT EE BIOL NO AUTÒLEG A/ULCERACIÓ  
 I7056 ATEROSCL EMPELT DERIV ALT EE BIOL NO AUTÒLEG A/GANGRENA  
 I70561 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVBIOLÒG NO AUTÒLEG A/GANGRENA EID  
 I70562 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVBIOLÒG NO AUTÒLEG A/GANGRENA EIE  
 I70563 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVBIONO AUTÒLEG A/GANGRENA EI BIL  
 I70568 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/GANGRENA, ALT EE  
 I70569 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/GANGRENA, EXTREM NE  
 I7059 ALTATEROSCLEROSI EMPELT DERIVEXTREMITATS BIOLÒGNO AUTÒLEG

I70591 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ BIOLÒGIC NO AUTÒLEG EID  
I70592 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ BIOLÒGIC NO AUTÒLEG EIE  
I70593 ALTATEROSCLEROSI EMPELT DERIVA BIOLÒGIC NO AUTÒLEG EI BIL  
I70598 ALTATEROSCL EMPELT DERIV BIONO AUTÒLEG, ALT EXTREMITATS  
I70599 ALT ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/GANGRENA, EE NE  
I706 ATEROSCLEROSI D'EMPELT DERIVACIÓ LES EXTREMITATS NO  
BIOLÒGIC  
I7060 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS NO BIOLÒGIC  
I70601 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIV NO BIOLÒGIC EXTREMITAT INF D  
I70602 ATEROSCLEROSI NE D'EMPELT DE DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC, EIE  
I70603 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC, EI, BILATERAL  
I70608 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVA NO BIOLÒGIC ALTEXTREMITATS  
I70609 ATEROSCLEROSI NE EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC, EXTREM NE  
I7061 ATEROSCL EMPELT DERIV EE BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM  
I70611 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM, EID  
I70612 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM, EIE  
I70613 ATEROSCL EMPELT DER BIOL NO AUTÒLEG A/CLAUDIC INTERM EI BIL  
I70618 ATEROSCL EMPELT DERIV BIOL NO A/CLAUDIC INTERM, ALT EE  
I70619 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/CLAUDIC INTERM, EXTREM NE  
I7062 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVEXTREMITATS NO BIO A/DOLOR REPÒS  
I70621 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC A/DOLOR REPÒS  
EID  
I70622 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC A/DOLOR REPÒS  
EIE  
I70623 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVNO BIOLÒGIC A/DOLOR REPÒS EI BIL  
I70628 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVNO BIO A/DOLOR REPÒS ALTEXTREM  
I70629 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVNO BIOLÒ A/DOLOR REPÒS EXTREMNE  
I7063 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EID NO BIOLÒGIC A/ULCERACIÓ  
I70631 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV NO BIOLÒG A/ULCERACIÓ EID CUIXA  
I70632 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVA NO BIO A/ULCERACIÓ EID PANXELL  
I70633 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVA NO BIO A/ULCERACIÓ EID TURMELL  
I70634 ATEROSCLEMPELT DERIVNO BIOA/ULCERA EID TALÓ+PART MITJPEU  
I70635 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIO A/ULCERA EID ALT PARTS PEU  
I70638 ATEROSCLEMPELT DERIV NO BIOL A/ULCERA EID ALT PARTS CAMA  
I70639 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVANO BIOA/ULCERACIÓ EID LOCAL NE  
I7064 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EIE NO BIOLÒGIC A/ULCERACIÓ  
I70641 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVNO BIOLÒGIC A/ULCERACIÓ EIE CUIXA

I70642 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIV NO BIOLÒGIC A/ULCERA EIE PANXELL  
 I70643 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/ULCER , EIE, TURMELL  
 I70644 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/ULCER, EIE, TALÓ/MITJ PEU  
 I70645 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/ULCER, EIE, ALT PARTS PEU  
 I70648 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/ULCER, EIE, ALT PARTS CAMA  
 I70649 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/ULCER, EIE, LOC NE  
 I7065 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOL A/ULCER, ALT EXTREMITATS  
 I7066 ATEROSCL EMPELT DERIV EXTREMITATS NO BIOLÒGIC A/GANGRENA  
 I70661 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC A/GANGRENA, EID  
 I70662 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC A/GANGRENA EI E  
 I70663 ATEROSCLER EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC A/GANGRENA EI BIL  
 I70668 ATEROSCL EMPELT DERIV NO BIOLÒGIC A/GANGRENA, ALT EE  
 I70669 ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVA NO BIOLÒ A/GANGRENA EXTREM NE  
 I7069 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS NO BIOLÒGIC  
 I70691 ALT"ATEROSCLEROSI D'EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC EID  
 I70692 ALT'ATEROSCLEROSI D'EMPELT DE DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC, EIE  
 I70693 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC, EI, BIL  
 I70698 ALTATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒ ALTEXTREMITATS  
 I70699 ALT ATEROSCLEROSI EMPELT DERIVACIÓ NO BIOLÒGIC, EXTREM NE  
 I707 ATEROSCLEROSI D'ALT EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS  
 I7070 ATEROSCLEROSI NE ALT TIPUS EMPELT DE DERIVACIÓ EXTREMITATS  
 I70701 ATEROSCLEROSI NE D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ, EID  
 I70702 ATEROSCLEROSI NE D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ, EIE  
 I70703 ATEROSCLEROSI NE D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ, EI, BILATERAL  
 I70708 ATEROSCLEROSI NE D'ALT D'EMPELT DERIVACIÓ, ALT EXTREMITATS  
 I70709 ATEROSCLEROSI NE ALT'EMPELT DE DERIVACIÓ, EXTREMITAT NE  
 I7071 ATEROSCLER ALT EMPELT DERIVA EXTREMA/CLAUDICACIÓ INTERM  
 I70711 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/CLAUDICACIÓ INTERMEID  
 I70712 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/CLAUDICACIÓ INTERMEIE  
 I70713 ATEROSCLER ALT EMPELT DERIVA A/CLAUDICACIÓ INTERMEI BIL  
 I70718 ATEROSCL ALT EMPELT DERIV A/CLAUDIC INTERM, ALTRES EE  
 I70719 ATEROSCL ALT EMPELT DERIV A/CLAUDIC INTERM EXTREM NE  
 I7072 ATEROSCLERO ALT EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS A/DOLOR REPÒS  
 I70721 ATEROSCLEROSI ALTEPELT DE DERIVACIÓ AMB DOLOR DE REPÒS EID  
 I70722 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ AMB DOLOR REPÒS EIE  
 I70723 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/DOLOR REPÒS, EI, BIL  
 I70728 ATEROSCLER ALT EMPELT DERIVA A/DOLOR REPÒS ALT EXTREMIT

I70729 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/DOLOR REPÒS EXTREM NE  
I7073 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DE DERIVACIÓ EID A/ULCERACIÓ  
I70731 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERACIÓ, EID, CUIXA  
I70732 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERACIÓ EID, PANXELL  
I70733 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERACIÓ EID, TURMELL  
I70734 ATEROSCL ALT EMPELT DERIV A/ULCERA EID TALÓ+PART MITJPEU  
I70735 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIV A/ULCERA EID ALT PARTS PEU  
I70738 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVA/ULCERA EID ALT PARTS CAMA  
I70739 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERA EID LOCAL NE  
I7074 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DE DERIVACIÓ EIE A/ULCERACIÓ  
I70741 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERA EIE, CUIXA  
I70742 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERACIÓ EIE PANXELL  
I70743 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERACIÓ EIE, TURMELL  
I70744 ATEROSCL ALT EMPELT DERIV A/ULCERA EIE TALÓ+PART MITJPEU  
I70745 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIV A/ULCERA EIE ALT PARTS PEU  
I70748 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVA/ULCERA EIE ALT PARTS CAMA  
I70749 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/ULCERA EIE LOCAL NE  
I7075 ATEROSCLEROSI ALTEPELT DERIVA/ULCERACIÓ ALT EXTREMITATS  
I7076 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ EXTREMITATS A/GANGRENA  
I70761 ATEROSCLEROSI D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ A/GANGRENA, EID  
I70762 ATEROSCLEROSI D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ AMB GANGRENA, EIE  
I70763 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ AMB GANGRENA, EI, BIL  
I70768 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVA A/GANGRENA ALTEXTREMITATS  
I70769 ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ A/GANGRENA, EXTREM NE  
I7079 ALT ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ LES EXTREMITATS  
I70791 ALT ATEROSCLEROSI D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ, EID  
I70792 ALT ATEROSCLEROSI D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ, EIE  
I70793 ALT ATEROSCLEROSI ALT TIPUS D'EMPELT DERIVACIÓ, EI BILAT  
I70798 ALT ATEROSCLEROSI ALT EMPELT DERIVACIÓ ALT EXTREMITATS  
I70799 ALT ATEROSCLEROSI D'ALT EMPELT DE DERIVACIÓ EXTREMITAT NE  
I7092 OCLUSIÓ TOTAL CRÒNICA D'ARTÈRIA DE LES EXTREMITATS  
I71 ANEURISMA I DISSECCIÓ AÒRTICS  
I710 DISSECCIÓ D'AORTA  
I7100 DISSECCIÓ D'AORTA, LOCALITZACIÓ NO ESPECIFICADA  
I7101 DISSECCIÓ D'AORTA TORÀCICA  
I7102 DISSECCIÓ D'AORTA ABDOMINAL  
I7103 DISSECCIÓ D'AORTA TORACOABDOMINAL

- I711 ANEURISMA D'AORTA TORÀCICA, AMB RUPTURA
- I712 ANEURISMA D'AORTA TORÀCICA, SENSE RUPTURA
- I713 ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL, AMB RUPTURA
- I714 ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL, SENSE RUPTURA
- I715 ANEURISMA D'AORTA TORACOABDOMINAL, AMB RUPTURA
- I716 ANEURISMA D'AORTA TORACOABDOMINAL, SENSE RUPTURA
- I718 ANEURISMA AÒRTIC DE LOCALITZACIÓ NE, AMB RUPTURA
- I719 ANEURISMA AÒRTIC DE LOCALITZACIÓ NE, SENSE RUPTURA
- I72 ALTRES TIPUS D'ANEURISMA
- I720 ANEURISMA, ARTÈRIA CARÒTIDE
- I721 ANEURISMA, ARTÈRIA D'EXTREMITAT SUPERIOR
- I722 ANEURISMA, ARTÈRIA RENAL
- I723 ANEURISMA, ARTÈRIA ILÍACA
- I724 ANEURISMA, ARTÈRIA D'EXTREMITAT INFERIOR
- I725 ANEURISMA D'ALTRES ARTÈRIES PRECEREBRALS
- I726 ANEURISMA D'ARTÈRIA VERTEBRAL
- I728 ANEURISMA, ALTRES ARTÈRIES ESPECIFICADES
- I729 ANEURISMA, LOCALITZACIÓ NO ESPECIFICADA
- I73 ALTRES TIPUS DE MALALTIA VASCULAR PERIFÈRICA
- I731 TROMBOANGIÏTIS OBLITERANT [MALALTIA DE BUERGER]
- I738 ALTRES TIPUS ESPECIFICATS D'ANGIOPATIA PERIFÈRICA
- I7389 ALTRES TIPUS ESPECIFICATS D'ANGIOPATIA PERIFÈRICA
- I739 ANGIOPATIA PERIFÈRICA NO ESPECIFICADA
- I74 EMBÒLIA I TROMBOSI ARTERIALS
- I740 EMBÒLIA I TROMBOSI D'AORTA ABDOMINAL
- I7401 ÈMBOL DE SELLA DE MUNTAR D'AORTA ABDOMINAL
- I7409 ALT EMBÒLIA I TROMBOSI ARTERIALS D'AORTA ABDOMINAL
- I741 EMBÒLIA I TROMBOSI ALT PARTS AORTA I PARTS AORTA NE
- I7410 EMBÒLIA I TROMBOSI, PARTS NO ESPECIFICADES DE L'AORTA
- I7411 EMBÒLIA I TROMBOSI, AORTA TORÀCICA
- I7419 EMBÒLIA I TROMBOSI, ALTRES PARTS DE L'AORTA
- I742 EMBÒLIA I TROMBOSI D'ARTÈRIES DE LES EXTREMITATS SUPERIORS
- I743 EMBÒLIA I TROMBOSI D'ARTÈRIES DE LES EXTREMITATS INFERIORS
- I744 EMBÒLIA I TROMBOSI D'ARTÈRIES D'EXTREMITATS NO ESPECIF
- I745 EMBÒLIA I TROMBOSI D'ARTÈRIA ILÍACA
- I748 EMBÒLIA I TROMBOSI D'ALTRES ARTÈRIES
- I749 EMBÒLIA I TROMBOSI D'ARTÈRIA NO ESPECIFICADA

I75 ATEROEMBÒLIA  
I750 ATEROEMBÒLIA D'EXTREMITATS  
I7501 ATEROEMBÒLIA D'EXTREMITAT SUPERIOR  
I75011 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT SUPERIOR DRETA  
I75012 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT SUPERIOR ESQUERRA  
I75013 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT SUPERIOR, BILATERAL  
I75019 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT SUPERIOR NO ESPECIFICADA  
I7502 ATEROEMBÒLIA D'EXTREMITAT INFERIOR  
I75021 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT INFERIOR DRETA  
I75022 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT INFERIOR ESQUERRA  
I75023 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT INFERIOR, BILATERAL  
I75029 ATEROEMBÒLIA, EXTREMITAT INFERIOR NO ESPECIFICADA  
I758 ATEROEMBÒLIA D'ALTRES LOCALITZACIONS  
I7581 ATEROEMBÒLIA, RONYÓ  
I7589 ATEROEMBÒLIA, ALTRES LOCALITZACIONS  
I77 ALTRES TRASTORNS D'ARTÈRIES I ARTERIOLES  
I771 ESTENOSI ARTERIAL  
I775 NECROSI ARTERIAL  
I777 ALTRES TIPUS DE DISSECCIÓ ARTERIAL  
I7770 DISSECCIÓ D'ARTÈRIA NO ESPECIFICADA  
I7771 DISSECCIÓ, ARTÈRIA CARÒTIDE  
I7772 DISSECCIÓ, ARTÈRIA ILÍACA  
I7773 DISSECCIÓ, ARTÈRIA RENAL  
I7774 DISSECCIÓ, ARTÈRIA VERTEBRAL  
I7775 DISSECCIÓ D'ALTRES ARTÈRIES PRECEREBRALS  
I7776 DISSECCIÓ D'ARTÈRIA D'EXTREMITAT SUPERIOR  
I7777 DISSECCIÓ D'ARTÈRIA D'EXTREMITAT INFERIOR  
I7779 DISSECCIÓ D'ALTRES ARTÈRIES ESPECIFICADES  
I778 ALTRES TRASTORNS ESPECIFICATS D'ARTÈRIES I ARTERIOLES  
I281 ANEURISMA D'ARTÈRIA PULMONAR

**Altres:**

G9382 MORT CEREBRAL

#### 10.4. ANNEX 4: Resolució d'aprovació del projecte per part del CEIC de l'IDIAP Jordi Gol



### INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

#### CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 15/03/2017, ha avaluat el projecte **Monitoratge ambulatori de pressió arterial i morbimortalitat cardiovascular** amb el codi **P17/078** presentat per l'investigador/a **Ernest Vinyoles Bargalló**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 25/04/2017





## 10.5. ANNEX 5: Model de consentiment informat associat a l'estudi CARDIORISC

### PROYECTO CRONOPRES

#### *AUTORIZACION PARA DAR INFORMACION PERSONAL MEDICA Y DE DATOS RELACIONADOS CON ESTE ESTUDIO*

##### **A. INTRODUCCIÓN**

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, requiere que usted de su permiso para que el investigador \_\_\_\_\_ con D.N.I \_\_\_\_\_ revele su "Información Personal de Salud" al grupo de investigación y otras entidades para que pueda participar en este estudio. Este documento describe las maneras diferentes en las que el investigador o el grupo de investigación y el patrocinador de la investigación podrían usar su información personal de salud para este estudio. Usted deberá firmar este documento de consentimiento voluntariamente para poder participar en este estudio.

##### **B. AUTORIZACIÓN PARA DAR SU INFORMACIÓN PERSONAL DE SALUD**

Si usted acepta participar en este estudio de investigación y firma este documento, usted está autorizando a dar la Información Personal de Salud. Su información personal de salud contiene información específica acerca de usted e información por la cual usted podría ser identificado(a). Por ejemplo su Información Personal de Salud podría incluir su nombre, dirección, número telefónico y su número de seguridad social.

##### **C. VENCIMIENTO DE ESTA AUTORIZACION**

Esta Autorización de la investigación para divulgar Su Información Personal de Salud vencerá al terminar el estudio y cuando la monitorización requerida para el estudio haya sido completada. El uso de Los datos Personales Anónimos no tiene fecha de vencimiento.

##### **D. COMO REVOCAR SU AUTORIZACION**

Puede cancelar (revocar) en cualquier momento la Autorización para permitir que sea usada su información médica. Para cancelar la Autorización: - escriba al investigador principal identificado, o - solicite a un miembro del equipo de investigación un documento para revocar su Autorización. Si cancela la Autorización, no podrá continuar participando en la investigación. Si cancela esta Autorización, el investigador principal y su equipo de investigación puede continuar utilizando la información sobre usted que ya haya sido obtenida. También el patrocinador podría continuar observando sus expedientes médicos para supervisar la investigación que fue conducida antes de que usted cancelará esta Autorización.

## **AUTORIZACION**

Al firmar esta Autorización usted acepta haber leído este Documento de Autorización y haber tenido la oportunidad de hacer preguntas. Si no firma esta Autorización no puede participar en este estudio de investigación. Si surgiera alguna pregunta mas adelante, puede comunicarse con el investigador principal. Recibirá una copia firmada de esta Autorización para sus archivos.

\_\_\_\_\_  
Nombre del sujeto (en letra de imprenta)      Fecha


\_\_\_\_\_  
Firma del sujeto      Fecha

### **Para sujetos menores o para adultos sin capacidad de otorgar su consentimiento**

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante autorizado legal (en letra de imprenta)      Parentesco con el Sujeto

\_\_\_\_\_  
Firma del representante autorizado legal (en letra de imprenta)      Fecha

## 10.6. ANNEX 6: Resolució d'aprovació de la validació externa del projecte per part del CEIC de l'IDIAP Jordi Gol



**INFORME DEL COMITÈ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ AMB MEDICAMENTS**

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments (CEIm) de l'IDIAP Jordi Gol.

**CERTIFICA**

Que aquest Comitè en la reunió del dia 13/04/2022, ha avaluat el projecte:

---

**Codi CEIm:** 22/044-P

**Investigador IDIAP:** Ernest Vinyoles      **Investigador Principal:** Ernest Vinyoles Bargalló

**Títol:** Validació externa de l'algorisme de risc del projecte "Valor pronòstic del monitoratge ambulatori de pressió arterial de 24 hores sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients en prevenció primària cardiovascular".

---

Revisat i debatut el protocol per a realitzar l'estudi esmentat, considera que:

1. L'estudi avaluat compleix amb tots els requeriments metodològics i tècnics
2. Les competències i habilitats dels investigadors i els medis disponibles són els adequats per a realitzar l'estudi
3. L'estudi compleix amb els principis de la Declaració de Helsinki i els requeriments reglamentaris aplicables en aspectes ètics i de protecció de dades


El Comitè d'Ètica d'Investigació amb medicaments de l'IDIAPJGol considera el següent dictamen:

**Aprovat.**

El CEIm de l'IDIAPJGol compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i podeu consultar la composició dels seus membres en el següent enllaç: <https://www.idiapigol.org/index.php/ca/presentacio>

Rosa Morros Pedrós  
Presidenta  
Comitè Ètic d'Investigació amb Medicaments  
IDIAP Jordi Gol

Barcelona, 13/04/2022

40882722S            Signat digitalment per 40882722S  
ROSA MARIA MORROS PEDRÓS      ROSA MARIA MORROS PEDRÓS  
MORROS PEDRÓS      Data: 13-04-2022 17:34:49



### 10.7. ANNEX 7: Anàlisi de supervivència de les variables procedents del MAPA utilitzades per la creació del model de risc de morbimortalitat cardiovascular calculades per unitat de mesura

	HR (IC95%)	p
PA sistòlica diürna*	1,02 (1,02;1,03)	<0,001
PA diastòlica diürna*	0,97 (0,96;0,97)	<0,001
PA sistòlica nocturna*	1,03 (1,03;1,04)	<0,001
PA diastòlica nocturna*	0,99 (0,98;1,00)	0,024
FC nocturna*	0,99 (0,98;1,00)	0,092
Desviació estàndard mitjana de la PA sistòlica nocturna*	1,09 (1,06;1,11)	<0,001

Abreviatures: FC: freqüència cardíaca; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; PA: pressió arterial.

**\*HR dels paràmetres procedents del MAPA calculats per unitat de mesura.**



### **10.8. ANNEX 8: Detalls específics de la protecció dels coeficients i la funció de supervivència a 5 anys per a l'execució de l'algoritme de risc de morbiditat cardiovascular mitjançant *Blockchain***

Els coeficients i la funció de supervivència obtinguts a 5 anys que permeten l'execució de l'algoritme de predicció de risc de morbiditat cardiovascular construït a partir de l'equació basada en l'ajust d'un model de regressió de riscos proporcionals de Cox, utilitzats en aquest estudi han estat protegits mitjançant la tecnologia *Blockchain*.

El *hash* SHA256 de les dades és:

[7d30789e34f0067f92ba0ee7e1522c2eca56e2b89629f28498d6eb82143d7aba].

A més, aquesta protecció s'ha registrat a tres xarxes *blockchain*: *Minchain*, *Alastria* i *Ethereum*. Els *hashes* de les transaccions són els següents:

- Minchain:

[0x579712f8b4ca11b5247845f7ba534cd4a866649103768990e1d17a9462300d65]

- Alastria:

[0x7d7d798277f6754e0a0c413f53b4ca1cd36a156c42d834ae7a3657c2e3022425]

- Ethereum:

[0x6131f659dd80148297cc6f8e773f05859f4b8a016525d2d1069fb70dfaf651c6]

Aquestes transaccions poden ser verificades als respectius exploradors de blocs de cada xarxa.

La inclusió d'aquestes mesures de protecció assegura que qualsevol intent de reproducció o còpia no autoritzada d'aquest treball pot ser verificat i confrontat amb l'evidència registrada a *Blockchain*.

Aquesta mesura assegura la integritat i l'autoria de la informació presentada.

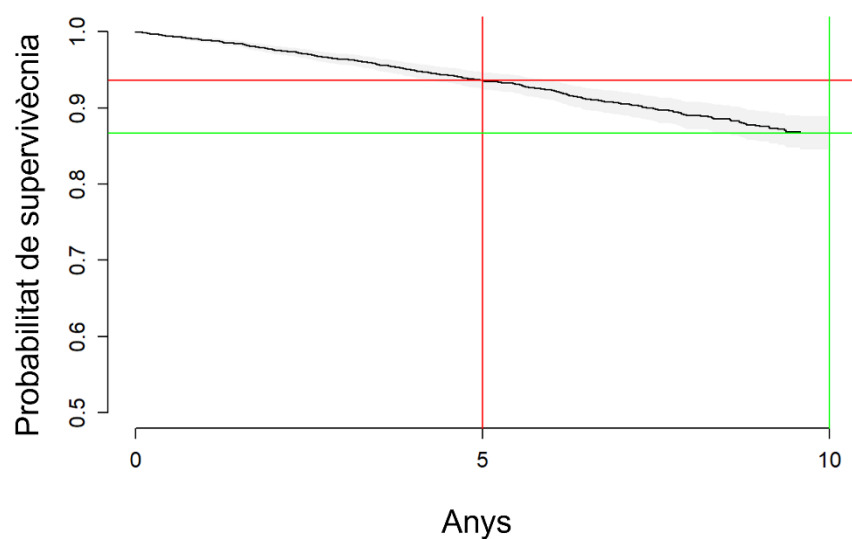




### 10.9. ANNEX 9: Exemple d'aplicació del model predictor de risc d'esdeveniment o mort d'origen cardiovascular

Edat	Sexe	PAS diurna	PAS nocturna	PAD diurna	PAD nocturna	FC nocturna	DE PAS nocturna	Diabetis	Tabaquisme	Filtrat glomerular
59	Home	132,66	118,53	80,32	68,15	63,67	11,05851	No	No	87,24299

Temps
5 anys
Supervivència
0,9360062
Error estàndard
0,005928436
IC 95% límit baix
0,9251932
IC 95% límit alt
0,9469455





## 10.10. ANNEX 10: Imatges de mostra de la versió virtual de la calculadora MAPA-RISC en la seva versió en català

**MAPA - RISC**

Edat  
65

Sexe  
Home

PAS\* diürna: 145      PAD\* diürna: 90

PAS\* nocturna: 130      PAD\* nocturna: 77

FC\* nocturna: 70

DE\* de la PAS\* nocturna: 12

Diabetis: No

Funció renal (CKD-EPI): 90

Tabaquisme: Sí

**CALCULAR**

PAS: Pressió arterial sistòlica  
PAD: Pressió arterial diastòlica  
FC: Freqüència cardíaca  
DE: Desviació estàndard  
\*: Mitjana

**MAPA - RISC**

Edat  
65

Sexe  
Home

PAS\* diürna: 145      PAD\* diürna: 90

PAS\* nocturna: 130      PAD\* nocturna: 77

FC\* nocturna: 70

DE\* de la PAS\* nocturna: 12

Diabetis: No

Funció renal (CKD-EPI): 90

Tabaquisme: Sí

**CALCULAR**

PAS: Pressió arterial sistòlica  
PAD: Pressió arterial diastòlica  
FC: Freqüència cardíaca  
DE: Desviació estàndard  
\*: Mitjana

← **MAPA - RISC**

**RISC A 5 ANYS DE:**

Cardiopatia isquèmica  
Malaltia cerebrovascular  
Ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca  
Arteriopatia perifèrica simptomàtica, o amb revascularització, o amb amputació  
Mort d'origen cardiovascular

**1,47%**

**RISC BAIX**

Risc baix: <3%  
Risc moderat: 3-5,99%  
Risc alt: 6-10,99%  
Risc molt alt: ≥11%

≡ **MAPA - RISC**

Edat  
33

Sexe  
Dona

PAS* diürna 130	PAD* diürna 80
PAS* nocturna 120	PAD* nocturna 70

FC\* nocturna  
65

DE\* de la PAS\* nocturna  
10

Diabetis  
No

Funció renal (CKD-EPI)  
90

Tabaquisme  
No

**CALCULAR**

PAS: Pressió arterial sistòlica  
PAD: Pressió arterial diastòlica  
FC: Freqüència cardíaca  
DE: Desviació estàndard  
\*: Mitjana

≡ **MAPA - RISC**

Sexe

PAS* diürna	PAD* diürna
PAS* nocturna	PAD* nocturna

**Escull un idioma**

Català  
Castellà  
Anglès

Tabaquisme

**CALCULAR**

PAS: Pressió arterial sistòlica  
PAD: Pressió arterial diastòlica  
FC: Freqüència cardíaca  
DE: Desviació estàndard  
\*: Mitjana

← **MAPA - RISC**

**Procedència de les dades**

Les dades per realitzar l'estimació de risc de morbimortalitat cardiovascular procedeixen de la base de dades CARDIORISC (registres de MAPA de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial) i de la base de dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP).

**Autors**

Aquesta calculadora és el producte de la Tesi doctoral de Clara Puig Pera, dirigida per el Dr. Ernest Vinyoles Bargalló i la Dra. Núria Soldevila Bacardit, amb tutorització del Dr. Xavier Mundet Tudurí. Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. L'extracció de les dades i l'anàlisi estadística s'han dut a terme per part d'Albert Roso Llorach de l'IDIAP (Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària) Jordi Gol. El disseny i implementació de l'aplicació s'ha dut a terme per Oriol Albet Díaz-Mariblanca.

Amb el suport de la IDIAP Jordi Gol, Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona Ciutat, grup de recerca en malalties cardiovasculars GRECAP. Amb el suport del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya a través de l'ajut del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016-2020. Ordre: SLT/274/2016.

**Referència bibliogràfica**

Pendent de publicació.

**MAPA - RISC**

**Què és MAPA-RISC?**

MAPA-RISC és una calculadora de risc de morbimortalitat cardiovascular. Avaluja el risc a 5 anys de patir la variable combinada consistent en algun esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, ja sigui cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular, ingrès hospitalari per insuficiència cardíaca, o arteriopatia perifèrica simptomàtica o amb revascularització o amb amputació com a conseqüència. Fa servir xifres mitjanes de pressions arterials ambulatories (diürna i nocturna), de freqüència cardíaca mitjana nocturna i de variabilitat de pressió arterial (desviació estàndard mitjana de la PA sistòlica nocturna) extrems del MAPA de 24 hores (Monitoratge Ambulatori de Pressió Arterial), i algunes comorbiditats com la diabetis, el tabaquisme i la funció renal mitjançant CKD-EPI.

**Classifica els pacients en 4 grups de risc:**

Risc baix	<3%
Risc moderat	3-5,99%
Risc alt	6-10,99%
Risc molt alt	≥11%

Què és MAPA-RISC?

Informació

Idiomes

**MAPA - RISC**

**RISC A 5 ANYS DE:**

Cardiopatia isquèmica  
Malaltia cerebrovascular  
Ingrès hospitalari per insuficiència cardíaca  
Arteriopatia perifèrica simptomàtica, o amb revascularització, o amb amputació  
Mort d'origen cardiovascular

13,52%

RISC MOLT ALT

Risc baix: <3%  
Risc moderat: 3-5,99%  
Risc alt: 6-10,99%  
Risc molt alt: ≥11%

# MAPA - RISC

INTRODUEIX LES DADES DEL PACIENT AQUÍ

MAPA-RISC	X	$P(t x_k) = 1 - S(t x_k) = 1 - [S_0(t)]^{\exp(\beta_0 x_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n)}$
EDAT	60	Supervivència: 0,856188504; Risc: 0,856679528
SEXE	0 ~ 0=Home / 1=Dona	Risc: 0,143811093; 0,143320473
PAS* diürna	130	
PAS* nocturna	118	
PAD* diürna	75	
PAD* nocturna	60	
FC* nocturna	54	
DE* PAS nocturna	11	
DIABETIS	1 ~ 0=No / 1=Si	
TABAQUISME	1 ~ 0=No / 1=Si	
CKD-EPI	87	
		<b>RISC TOTAL</b> 14,38110931 %

## RISC A 5 ANYS DE:

- Cardiopatia isquèmica
- Malaltia cerebrovascular
- Ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca
- Arteriopatia perifèrica simptomàtica, o amb revascularització, o amb amputació
- Mort d'origen cardiovascular

PAS: Pressió arterial sistòlica  
PAD: Pressió arterial diastòlica  
FC: Freqüència cardíaca  
DE: Densitat estàndard  
\*. Mèdia

Risc baix: <3%  
Risc moderat: 3-5,99%  
Risc alt: 6-10,99%  
Risc molt alt: ≥11%

## Què és MAPA-RISC?

MAPA-RISC és una calculadora de risc de morbimortalitat cardiovascular. Avalua el risc a 5 anys de patir la variable combinada consistent en algun esdeveniment o mort d'origen cardiovascular, ja sigui cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular, ingrés hospitalari per insuficiència cardíaca, o arteriopatia perifèrica simptomàtica o amb revascularització o amb amputació com a conseqüència. Fa servir d'índex mèdics de pressions arterials ambulatories (diürna i nocturna), de freqüència cardíaca mitjana nocturna i de variabilitat de pressió arterial (desviació estàndard mitjana de la PA sistòlica nocturna) extreïdes del MAPA de 24 hores (Monitoratge Ambulatori de Pressió Arterial), i algunes comorbilitats com la diabetis, el tabaquisme i la funció renal mitjançant CKD-EPI.

## Classifica els pacients en 4 grups de risc:

Risc baix	<3%
Risc moderat	3-5,99%
Risc alt	6-10,99%
Risc molt alt	≥11%

## Procedència de les dades

Les dades per realitzar l'estimació de risc de morbimortalitat cardiovascular procedeixen de la base de dades CARDIORISC (registres de MAPA de la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial) i de la base de dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDUAP).

## Autors

Aquesta calculadora és el producte de la Tesi doctoral de Clara Puig Pera, dirigida per el Dr. Ernest Vinyoles Bargallo i la Dra. Núria Soldevilla Escaridit, amb tutorització del Dr. Xavier Muñoz Tuduri, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. L'extracció de les dades i l'anàlisi estadística s'han dut a terme per part d'Albert Roso Uroach de l'IDiAP (Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària) Jordi Gol. El disseny i implementació de l'aplicació s'ha dut a terme per Oriol Albet Diaz-Marrabanca.

Amb el suport de la IDIAP Jordi Gol, Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona Ciutat, grup de recerca en malalties cardiovasculars GRECAP. Amb el suport del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya a través de l'ajut del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016-2020. Oriol: SLT7274/2016.

## Referència bibliogràfica

Pendent de publicació.

## 10.11. ANNEX 11: Estudi realitzat per Vinyoles et al.<sup>182</sup> publicat l'abril de 2023 a la revista *Journal of Human Hypertension*

Vinyoles E, Puig C, Roso-Llorach A, Soldevila N, de la Sierra A, Gorostidi M, et al. Role of ambulatory blood pressure on prediction of cardiovascular disease. A cohort study. *J Hum Hypertens*. 2022;(February):1–7.

Journal of Human Hypertension

www.nature.com/jhh

### ARTICLE

 Check for updates

## Role of ambulatory blood pressure on prediction of cardiovascular disease. A cohort study

Ernest Vinyoles<sup>1,2,3,5</sup>, Clara Puig<sup>2,3</sup>, Albert Roso-Llorach<sup>2</sup>, Núria Soldevila<sup>1,3</sup>, Alejandro de la Sierra<sup>4</sup>, Manuel Gorostidi<sup>5</sup>, Julián Segura<sup>6</sup>, Juan A. Divison-Garrote<sup>7</sup>, Miguel-Ángel Muñoz<sup>3</sup> and Luis Miguel Ruilope<sup>6</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2022

Ambulatory blood pressure (BP) is associated with mortality, but it is also interesting to expand its association with cardiovascular morbidity. This study sought to evaluate association with cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality. Patients without cardiovascular disease who had a first 24-hour ambulatory BP monitoring were followed-up until the onset of the first event (a combined variable of cardiovascular mortality, coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arteriopathy, or hospital admission for heart failure). Changes in antihypertensive treatment couldn't be collected. Cox regression analysis was adjusted for risk factors and office BP. We included 3907 patients (mean age, 58.0, SD 13.8 years), of whom 85.5% were hypertensive. The follow up period was 6.6 (95% CI 5.0–8.5) years. A total of 496 (12.7%) events were recorded. The incidence rate was 19.3 (95% CI 17.7–21.1) cases per 1000 person-years. The patients with an event compared to the rest of patients were mostly men, older, with higher office and ambulatory systolic BP, higher prevalence of diabetes, chronic kidney disease, dyslipidemia, and non-dipper or riser circadian profile. In the fully adjusted model, office BP loses its significant association with the main variable. Ambulatory BP association remained significant with cardiovascular morbidity and mortality, HR 1.494 (1.326–1.685) and 0.767 (0.654–0.899) for 24-hour systolic and diastolic BP, respectively. Nighttime systolic BP also maintained this significant association, 1.270 (1.016–1.587). We conclude that nighttime systolic BP and 24-hour BP are significantly associated with cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients without cardiovascular disease attended under conditions of routine clinical practice.

*Journal of Human Hypertension*; <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00679-9>

### INTRODUCTION

The prevalence of hypertension is high exceeding 70% in the elderly [1]. The association of poor office blood pressure (BP) control with a higher incidence of cardiovascular events has been known for years. Currently, clinical practice guidelines [2, 3], in addition to the measurement of BP in the medical office, also recommend the assessment of ambulatory BP by means of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) or home BP self-measurement. Both measurement methods can detect discrepancies between office and ambulatory BP and result in an improvement of the patient's prognostic assessment. Proper diagnosis and management of both office and ambulatory BP are therefore a basic goal in public health [4]. ABPM obtains many readings under more real conditions and minimizes the impact of other factors. Ambulatory BP measured by ABPM has a better association with cardiovascular morbidity and mortality than office BP. Evidence of the association between mean 24-hour, daytime and nighttime BP, and cardiovascular events comes from population-based studies [5–7], cohorts [8–11] and meta-analysis [12–14]. Other studies have also been associated ambulatory BP with cardiovascular morbidity and mortality [15–19]. Nevertheless, most of them have been performed using heterogeneous patient

samples coming from clinical trials, meta-analysis, cohorts, or from population random sampling. On the other hand, the vast majority of studies included different proportions of patients with a history of underlying cardiovascular disease. For this reason, it would be interesting to analyze whether the same association continuous in a large homogeneous population, without a history of cardiovascular disease, and attended under conditions of routine clinical practice.

The aim of the present study was to evaluate the association between 24-hour, daytime and nighttime ambulatory BP, and cardiovascular events in a sample of patients in primary cardiovascular prevention and cared for under standard clinical practice conditions.

### METHODS

This study is part of the research area of the Spanish ABPM Registry. Its design has been previously published in several studies [20–23].

Briefly, more than 1,200 researchers (Primary Care and Hypertension Hospital Units) from all over Spain perform 24-hour ABPM under standardized conditions of regular clinical practice when indicated. After obtaining the patient's signed informed consent, the researcher sends an anonymous ABPM record sheet including all the pertinent clinical

<sup>1</sup>La Mina Primary Care Center, University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Jordi Gol University Institute for Research in Primary Care, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Cardiovascular Research Group (GREC), Catalan Health Institute, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Hypertension Unit, Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Nephrology Service, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. <sup>6</sup>Hypertension Unit, Doce de Octubre Hospital, Madrid, Spain. <sup>7</sup>Casas Ibáñez Primary Care Center, Albacete, Spain.

<sup>✉</sup>email: 23561evb@comb.cat

Received: 6 August 2021 Revised: 19 February 2022 Accepted: 10 March 2022  
Published online: 25 March 2022

SPRINGER NATURE

information from a baseline visit to a web-based platform (<http://www.cardiorisc.com>) and later receives an interpretive report of the results in real time. The first patient was recruited in July 2004. Since then, 850 monthly ABPM records on average have been included, with a total of more than 218,500 ABPM records entered in January 2021. The main platform was approved by the Research Ethics Committees of each participating center, and it is fully supported by the European Society of Hypertension (ESH).

### Design and study subjects

This is a sub-study of the Spanish ABPM Registry performed just in Catalonia, where our validated shared electronic medical record guarantees a high quality register of the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality. Retrospective-prospective, multicenter cohort study in primary care centers and hypertension units carried out by researchers using consecutive sampling. All patients over 18 years of age, without cardiovascular disease, with a first valid 24-hour ABPM and a complete baseline visit carried out in the period between 2009–2014 in Catalonia, were included.

At the baseline visit, a physical examination was performed and two readings of baseline BP in a sitting position after 5 min of rest were taken using a validated automated oscillometric tensiometer. Office BP was measured with the commonly used devices. At the time the study began, most centers used validated Omron devices (Kyoto, Japan; HEM or M series), which could have been changed with time. An increased number of centers incorporated Microlife Corporation (Widnau, Switzerland) validated devices in more recent years. A few number of centers used other validated manufacturer's models. According to internal regulations of the centers, these devices must undergo an annual calibration check.

Heart rate at the medical office was also recorded, in compliance with the ESH 2018 [3] clinical practice guidelines recommendations.

Patients with arrhythmias (atrial fibrillation, frequent ectopic ventricular beats) that could interfere with the oscillometric reading were excluded. ABPM readings acquired using an inappropriate arm cuff at the brachial perimeter were also excluded from the study. Validated ABPM devices were used (SpaceLabs 90207 [24] and Microlife WatchBP [25]). Monitors were programmed to obtain blood pressure readings every 20 min throughout the 24-hour period. Patients were advised to carry out their usual activities during the acquisition period. The periods of sleep and wakefulness were adjusted to those manifested by the patients. The large cuff was used when needed. Records with a valid reading percentage under 70%, records of less than 24 hours in length, periods of more than one hour without any blood pressure reading, or less than 14 measurements during the activity period, or less than 7 readings during the rest period, were also excluded [26].

### Definitions and variables

The information collected included sociodemographic data, ABPM indication, body mass index (BMI), abdominal circumference (abdominal obesity: abdominal circumference  $\geq 102$  cm in men or  $\geq 88$  cm in women), smoking (regular daily consumption of any type of tobacco), diabetes mellitus (according to criteria from the American Diabetes Association [27]), and dyslipidemia (total cholesterol  $>6.5$  mmol/L, or LDL cholesterol  $>4.03$  mmol/L, or HDL cholesterol  $<1.04$  mmol/L in men or  $<1.24$  mmol/L in women, or treatment with lipid-lowering drugs [28]). Recorded information on concomitant diseases and antihypertensive drug treatment was collected. The patient's self-reported wakefulness-sleep schedules, mean 24-hour BP values, mean daytime and nighttime values, and mean nighttime heart rate were also collected.

Hypertension phenotypes in both untreated and treated patients were defined as white coat hypertension (office systolic BP  $\geq 140$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg and 24-hour systolic BP  $< 130$  mm Hg and diastolic BP  $< 80$  mm Hg), masked hypertension (office systolic BP  $< 140$  mm Hg and diastolic BP  $< 90$  mm Hg with 24-hour BP  $\geq 130$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 80$  mm Hg), sustained hypertension (office systolic BP  $\geq 140$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg and 24-hour systolic BP  $\geq 130$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 80$  mm Hg), or normotension (office systolic BP  $< 140$  mm Hg and diastolic BP  $< 90$  mm Hg and 24-hour systolic BP  $< 130$  mm Hg and diastolic BP  $< 80$  mm Hg).

In reference to circadian patterns, a dipper pattern was diagnosed when the mean nighttime systolic BP was reduced by 10% or more regarding to daytime systolic BP. If this proportion reached 20%, the patient was classified as an extreme dipper. A non-dipper pattern was defined if the reduction of nighttime systolic BP was less than 10% compared to daytime

mean figures. If the mean nighttime BP was higher than the mean daytime BP, the patient was classified as a riser.

The main variable in the study was a combined variable of cardiovascular mortality, coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arteriopathy, or hospital admission for heart failure.

### Follow up

Using the validated database of the shared electronic medical record of Catalonia for the population (SIDIAP) [29] and centralized information on surgical procedures and hospital admissions of the MBDS (Minimum Basic Data Set) [30], a follow up on the incidence of cardiovascular events and cardiovascular mortality in the included patients was conducted until December 2018. The following diseases were recorded, according to their incidence in the SIDIAP and MBDS databases (International Classification of Diseases-10): myocardial infarction (I21-I25), cerebrovascular disease (I60-I64 and I67-I68), heart failure (I50 and I81) and peripheral vascular disease or peripheral revascularizations (I70-I79). Only the first event was considered for analysis. Follow-up time was defined as the time between the date of the baseline visit (ABPM) and the first cardiovascular event, or December 31, 2018, in case the subject had not presented any of the said conditions. Changes in antihypertensive treatment couldn't be collected.

### Ethical aspects

This subproject was specifically approved by the IDIAP Jordi Gol Research Ethics Committee (resolution P17/078). All included patients signed the informed consent. Database linkage between the SIDIAP and the Spanish ABPM Registry databases was irreversibly encrypted and, therefore, it was not possible to carry out an individual analysis. Neither the patient, nor the treating doctor, or the center where the subject was recruited from, were identifiable. Patient personal data were processed in accordance with applicable data protection laws including Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and the Council, Spanish Organic Law 3/2018 on Data Protection Act and Guarantee of Digital Rights Guarantee, and governing norms and regulations.

### Statistical analysis

A descriptive analysis was performed using the number and percentage for categorical variables, and mean and standard deviation for continuous variables, or median and percentiles for variables with non-normal distribution.

Mortality and incidence rates of death and/or cardiovascular event per 1000 person-years were calculated, with the corresponding 95% confidence intervals. Rates were stratified by age group and gender.

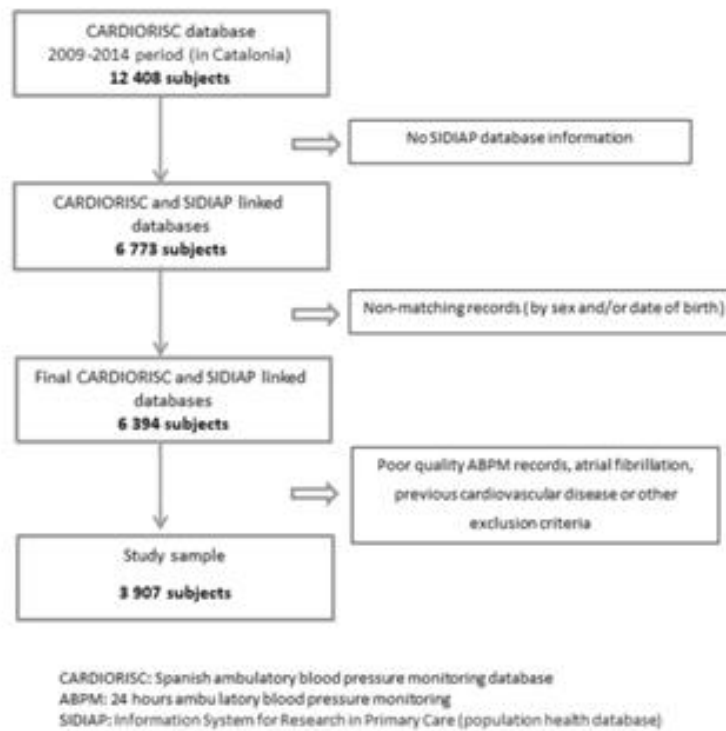
Survival analysis was performed using Cox proportional hazard models. In a first step, models with cardiovascular death and/or cardiovascular event as the dependent variable and the respective BP variables as the main independent variables were estimated. Hazard ratios were calculated by an increase in the standard deviation of each component of systolic and diastolic BP. Models were fitted for office blood pressure and ambulatory blood pressure values and for the different hypertension phenotypes, initially adjusted for the following variables: age, gender, smoking, diabetes, and dyslipidemia. In a second step, the initial model was additionally adjusted as follows: office BP for 24-hour BP values, 24-hour BP for office BP values, daytime BP for clinical and nighttime BP values, and nighttime BP for office and daytime BP values. Hypertensive phenotypes were further adjusted in a second step for clinical BP. Other fully adjusted Cox models for additional variables (antihypertensive treatment, statins, and chronic kidney disease) were just secondary considered. The reason was the missing information in the additional variables. We didn't have the statins prescription, neither the estimated glomerular filtration in 25% of the patients. Further there was no information regarding the number of antihypertensives taken, their doses, schedules, or compliance. Additional Cox regression models broken down separately by stroke, coronary heart disease or heart failure were also fitted. For all models, the proportional hazard assumption was assessed by means of the Schoenfeld residuals-based test.

Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0, Stata 15, and R version 4.0.3.

### RESULTS

Patients who met inclusion criteria were selected, and those with exclusion criteria, or who could not be matched between both





**Fig. 1** Flow-Chart of the sample. Study flow diagram of patient enrollment.

databases were excluded. There were no significant differences in terms of age and gender between the patients initially included and those who could not be matched between the two databases (SIDIAP and Spanish ABPM Registry). Subsequently, patients who had a prior cardiovascular event were excluded. Finally, 3 907 patients were enrolled in the study (Fig. 1). Mean age at baseline was 58.0 (SD 13.8) years, 53.1% were male, and 85.5% were hypertensive. Table 1 describes the baseline characteristics of the sample. Mean follow-up was 6.6 (95% CI 5.0–8.5) years, with 496 (12.7%) recorded events in that period (Table 2). Incidence rates for the combined variable of cardiovascular events or cardiovascular death were 19.3 (95% CI 17.7–21.1) cases per 1 000 person-years in the overall sample, 21.3 (95% CI 18.9–23.9) cases in men, and 17.2 (95% CI 15.0–19.7) cases in women.

Patients who presented an event compared to those who did not, were mostly older men, with higher systolic office and ambulatory blood pressures, a higher prevalence of diabetes, chronic kidney disease and dyslipidemia, and with a *non-dipper* or *riser* circadian profile (Table 1).

Office BP and ambulatory BP adjusted for cardiovascular risk factors were significantly associated with the incidence of events. The magnitude of the associations, both for office and ambulatory BP, was similar (model 1 in Table 3). When office BP was additionally adjusted for 24-hour BP, the former lost its statistical significance. In contrast, 24-hour BP maintained the statistical association with events after it was additionally adjusted for office BP. Nighttime systolic BP maintained the association with events when it was adjusted additionally for office BP and daytime BP (model 2 in Table 3). Diastolic BP showed an inverse association with the incidence of events, which in the model with the highest adjustment (model 2 in Table 3) was maintained only for the 24-hour BP. The significant association between 24-hour BP and

cardiovascular events remains in the Cox models with additional adjustments for antihypertensive use and chronic kidney disease (Supplementary Appendix, Table 45).

Additional results of Cox regression models broken down separately by stroke, coronary heart disease or heart failure demonstrate a significant association with the 24-hour systolic BP in the fully adjusted model (Supplementary Appendix, Table 15, 25, 35).

None of the hypertensive phenotypes evaluated herein were statistically associated with the incidence of events in the adjusted Cox regression models (Table 4), neither in the additional adjustments for antihypertensive treatment and chronic kidney disease (Supplementary Appendix, Table 55). Figure 2 also presents the uniform distribution of events across the different phenotypes.

## DISCUSSION

This is one new study that establishes the link between ABPM and morbidity in a cohort of patients without previous cardiovascular disease under regular clinical practice conditions. The results confirm the independent prognostic value of ambulatory blood pressure, which is higher than the prognostic value of office BP in these patients. In fact, in the fully adjusted model, only 24-hour BP, and nighttime systolic BP maintain a statistically significant association with cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in patients in primary prevention. These results are consistent with those of the IDACO [15] population-based cohort which also included a small proportion (11.6%) of patients with previous cardiovascular disease.

While systolic BP exhibits a direct association with the incidence of events, we observe that diastolic BP has an indirect association.

**Table 1.** Baseline characteristics of the study cohort. Comparison according to major cardiovascular events or cardiovascular mortality during the follow-up.

	All patients <i>n</i> = 3,907	Without event <i>n</i> = 3,411	With event <i>n</i> = 496	<i>p</i> value
Age (years); mean, SD	58.0 (13.8)	56.7 (13.6)	67.2 (11.8)	<0.001
Women, %	1,834 (46.9%)	1,624 (47.6%)	210 (42.3%)	0.032
BMI (kg/m <sup>2</sup> ); mean, SD	28.7 (4.9)	28.6 (4.9)	29.0 (4.7)	NS
Hypertension, %	3,339 (85.5%)	2,908 (85.2%)	431 (86.8%)	NS
Antihypertensive treatment, %	2,088 (53.4%)	1,717 (50.3%)	371 (74.8%)	<0.001
Diabetes mellitus, %	696 (17.8%)	540 (15.8%)	156 (31.5%)	<0.001
Dyslipidemia, %	1,653 (42.3%)	1,390 (40.8%)	263 (53.0%)	<0.001
Smoking, %	586 (15.0%)	509 (14.9%)	77 (15.5%)	NS
eGFR < 60 mL/min, %	292 (9.9%)	194 (7.6%)	98 (23.7%)	<0.001
Office BP (mmHg); mean, SD.				
Systolic	148.0 (18.3)	147.0 (17.8)	152.0 (20.6)	<0.001
Diastolic	86.3 (11.6)	86.8 (11.3)	82.7 (12.8)	<0.001
Office HR (beats per minute); mean, SD	74.3 (16.5)	74.5 (16.4)	72.4 (17.4)	0.01
24 h-BP (mmHg); mean, SD				
Systolic	130.0 (13.1)	129.0 (12.6)	135.0 (15.2)	<0.001
Diastolic	77.3 (10.1)	77.7 (9.87)	74.6 (10.9)	<0.001
Daytime BP (mmHg); mean, SD				
Systolic	133.0 (13.5)	133.0 (13.1)	138.0 (15.5)	<0.001
Diastolic	80.6 (10.7)	81.1 (10.5)	77.4 (11.5)	<0.001
Nighttime BP (mmHg); mean, SD				
Systolic	120.0 (15.1)	119.0 (14.3)	127.0 (17.8)	<0.001
Diastolic	68.8 (10.1)	69.0 (9.9)	67.9 (11.3)	0.039
Nighttime HR (beats per minute); mean, SD	64.2 (9.4)	64.3 (9.3)	63.5 (9.8)	NS
Hypertensive phenotypes, %				NS
Normotension	668 (17.1%)	598 (17.5%)	70 (14.1%)	
White coat hypertension	997 (25.5%)	879 (25.8%)	118 (23.8%)	
Masked hypertension	370 (9.4%)	324 (9.5%)	46 (9.2%)	
Sustained hypertension	1,872 (47.9%)	1,610 (47.2%)	262 (52.8%)	
Circadian patterns, %				<0.001
Dipper	1,717 (43.9%)	1,551 (45.5%)	166 (33.5%)	
Extreme dipper	292 (7.4%)	262 (7.6%)	30 (6.0%)	
Non dipper	1,485 (38.0%)	1,276 (37.4%)	209 (42.1%)	
Riser	413 (10.6%)	322 (9.4%)	91 (18.3%)	

SD Standard deviation, BMI Body mass index, BP Blood pressure, HR Heart rate, eGFR Estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation), NS Statistically not significant.

**Table 2.** First cardiovascular event incidence during the follow-up (*n* = 496).

Coronary heart disease	192 (38.7%)
Stroke	180 (36.3%)
Hospital Admission for Heart Failure	78 (15.7%)
Peripheral Artery Disease	25 (5.0%)
Cardiovascular mortality	21 (4.2%)

Global incident rate: 19.3 (95% CI 17.7–21.1) cases per 1 000 person-years.

It appears, therefore, that patients with higher 24-hour pulse pressure are those with the highest morbidity and mortality. Elevated office pulse pressure is an indirect indicator of arterial stiffness and an independent cardiovascular risk factor that has

been known for years in patients aged 60 and over. Elevated ambulatory pulse pressure is also associated with cardiovascular morbidity and mortality [31]. Thus, our findings are consistent with the evidence published to date.

In addition, mean nighttime BP has been shown to be a good predictor of cardiovascular complications [32]. Our study also confirms that nighttime systolic BP is strongly associated with events in the model with the fully adjustment. This conclusion is in line with the results of a systematic review that included 9 cohorts [14]. In bivariate analysis, when patients with an event are compared to those without, we find that the circadian profiles with the worst prognosis are the non-dipper and riser profiles. Assessment of BP during night rest appears to be indispensable in hypertensive patients with no history of cardiovascular disease. Therefore, to assess ambulatory BP, 24-hour ABPM is preferable to home self-measurements, as it allows us to determine the levels of nighttime BP hence, allowing for a better estimation of the patient's cardiovascular risk. In short, knowing nighttime systolic BP values

**Table 3.** Association of Office and Ambulatory Blood Pressure with Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality in Cox Regression Models.

	Model 1 <sup>a</sup>		Model 2 <sup>b</sup>	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
<b>Office BP</b>				
Systolic	1.203 (1.095–1.322)	0.000	0.993 (0.889–1.109)	0.906
Diastolic	0.832 (0.746–0.927)	<0.001	0.943 (0.827–1.074)	0.377
<b>24 h-BP</b>				
Systolic	1.497 (1.356–1.653)	0.000	1.494 (1.326–1.685)	0.000
Diastolic	0.741 (0.651–0.843)	0.000	0.767 (0.654–0.899)	<0.001
<b>Daytime BP</b>				
Systolic	1.464 (1.324–1.619)	0.000	1.208 (0.983–1.485)	0.073
Diastolic	0.723 (0.635–0.824)	0.000	0.068 (0.601–1.018)	0.068
<b>Nighttime BP</b>				
Systolic	1.563 (1.400–1.745)	0.000	1.270 (1.016–1.587)	0.035
Diastolic	0.767 (0.673–0.874)	0.000	0.980 (0.763–1.259)	0.875

Hazard ratios were estimated per 1-SD increase of each systolic and diastolic blood-pressure component.

BP Blood pressure, HR Hazard ratio, CI Confidence interval.

<sup>a</sup>Model 1 was adjusted for age, sex, smoking status, diabetes, and dyslipidemia.

<sup>b</sup>Model 2 was additionally adjusted as follows: office blood pressure was adjusted for 24-hour pressure, 24-hour blood pressure was adjusted for office pressure, daytime blood pressure was adjusted for office and nighttime pressures, and nighttime blood pressure was adjusted for office and daytime blood pressures.

**Table 4.** Association of Hypertension Phenotypes with Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality in Cox Regression Models.

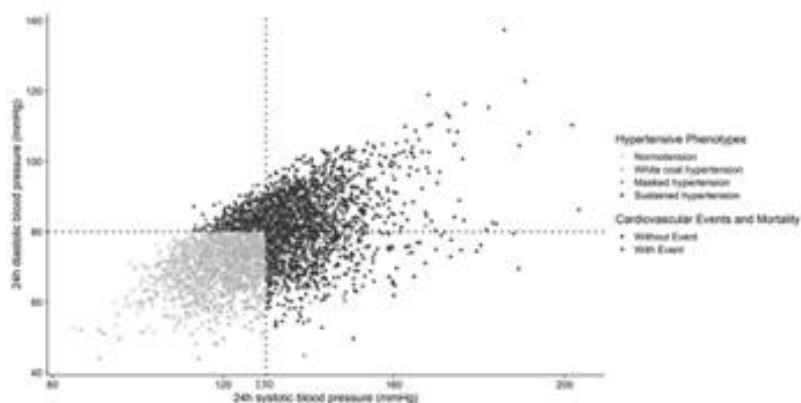
Hypertension phenotypes	Model 1 <sup>a</sup>		Model 2 <sup>b</sup>	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Normotension	Reference	–	Reference	–
White coat hypertension	0.949 (0.706–1.276)	0.729	0.848 (0.601–1.197)	0.349
Masked hypertension	1.171 (0.806–1.701)	0.408	1.151 (0.792–1.673)	0.461
Sustained hypertension	1.260 (0.966–1.643)	0.088	1.116 (0.794–1.567)	0.528

Hazard ratios were estimated for each blood-pressure phenotype, with normotension as reference.

HR Hazard ratio, CI Confidence interval.

<sup>a</sup>Model 1 was adjusted for age, sex, smoking status, diabetes, dyslipidemia.

<sup>b</sup>Model 2 was additionally adjusted for office systolic and diastolic blood pressures.

**Fig. 2** Hypertensive phenotypes and cardiovascular morbidity and mortality distribution.

is relevant and may justify the indication of interventions with antihypertensive drugs to decrease the patient's risk.

In our experience, and in contrast with other studies [33–35], no hypertensive phenotype has been associated with the combined variable (cardiovascular morbidity and mortality). Because these are

dichotomous variables, and because patients at lower baseline cardiovascular risk than in other cohorts were included, likely a longer follow up period might have been appropriate to allow for a higher incidence of events. On the other hand, the initial classification of patients into hypertensive phenotypes may have induced subsequent

antihypertensive treatment changes that we were unable to analyze and that may partially explain why we found no association between phenotypes and cardiovascular events. The hypothetical closer monitoring of high-risk patients after the ABPM information could explain an improved prognosis, as has been shown before [36].

We must also recognize some limitations in our study. All procedures were standardized, but the participation of such a large number of researchers, may have involved some variability in performance and, in some cases, loss of follow-up. However, the high number of patients has allowed us to select patients based on quality criteria. Regarding follow-up purposes, event data were automatically collected from hospital admission records or electronic medical records. There could be, however, some events that were not recorded and were therefore not evaluated in our study. On the other hand, there is the possibility of a selection bias, as the data came from electronic records. Thus, normotensive patients included may have a higher cardiovascular risk than that expected, as the doctor might have suspected that and hence ordered ABPM. In this sense, because normotensive patients are a reference in regression analysis, it may have been more difficult to find significant differences between phenotypes in terms of cardiovascular events. However, the study presented herein is a real clinical practice study, with patient recruitment according to general ABPM indications as set forth by guidelines recommendations. We cannot extrapolate the results beyond patient populations treated with sociodemographic similarities. Finally, data regarding antihypertensive treatment were collected only at the time the patient underwent ABPM. Possible changes in such treatment, including initiation, interruption up- or down-titration, addition or substitution were not recorded during the follow-up. These changes may possibly impact the risk of cardiovascular events and thus, could be able to eventually modify the relationship between BP measurements and outcome.

The results of this study emphasize, firstly, the importance of 24-hour BP, which is clearly higher than office BP to predict the occurrence of events. And secondly, results emphasize the independent prognostic relevance of nighttime systolic BP. In summary and to conclude, it would be advisable to make 24-hour ABPM a much more widely used procedure and more readily accessible than it currently is for most hypertensive patients cared for in primary care centers [37].

### Summary

What is known about this topic?

- Ambulatory BP measured by ABPM has a better association with cardiovascular morbidity and mortality than office BP.
- Most studies have been performed using heterogeneous patient samples coming from clinical trials, meta-analysis, cohorts, or from population random sampling and included different proportions of patients with a history of underlying cardiovascular disease.

What this study adds

- 24-hour BP and nighttime systolic blood pressure are independent variables associated with cardiovascular events and all-cause mortality also in patients without cardiovascular disease, attended in homogeneous conditions of routine clinical practice.
- The results of this study emphasize the importance of 24-hour BP, which is clearly higher than office BP to predict the occurrence of cardiovascular events.
- The study also demonstrates the independent prognostic relevance of nighttime systolic BP.

### DATA AVAILABILITY

The data are not publicly available because of ethical restrictions related to protecting patient confidentiality.

### REFERENCES

1. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz JJ, Leon-Muñoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60:898–905.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
3. Williams B, Manca G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analysis, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–95.
5. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Ohara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45:240–5.
6. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation*. 2005;111:1777–83.
7. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156–61.
8. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. ABP, An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793–801.
9. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Syst-Eur Investigators. *JAMA*. 1999;282:539–46.
10. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407–15.
11. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, CARDIORISC Event Investigators. ABPM and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens*. 2012;30:713–9.
12. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens*. 2007;25:1554–64.
13. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kiyuya M, et al. International Database on ABP in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on ABPM in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension*. 2012;59:564–71.
14. Investigators ABC-H, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332–40.
15. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2019;322:409–20.
16. Wing LMP, Chowdhury EK, Reid CM, Bellin LI, Brown MA, ANBP2 Management Committee. Night-time ambulatory blood pressure is the best pretreatment blood pressure predictor of 11-year mortality in treated older hypertensives. *Blood Press Monit*. 2018;23:237–43.
17. Li Y, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Hansen TW, Boggia J, et al. International Database on Ambulatory and Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Opposing Age-Related Trends in Absolute and Relative Risk of Adverse Health Outcomes Associated With Out-of-Office Blood Pressure. *Hypertension*. 2019;74:1333–42.
18. Rahman M, Wang X, Bundy JD, Charleston J, Cohen D, Cohen J, et al. CIRC Study Investigators. prognostic significance of ambulatory bp monitoring in ckd: a

- report from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2609–21.
19. Karlo K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Night-time blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation*. 2020;142:1810–20.
  20. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977–84.
  21. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62–68.
  22. Vinyoles E, Felp A, Pujol E, de la Sierra A, Dura R, del Rey RH, et al. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438–45.
  23. Vinyoles E, Rodríguez-Blanco T, de la Sierra A, Felp A, Banegas JR, de la Cruz JJ, et al. Isolated clinic hypertension: diagnostic criteria based on 24-h blood pressure definition. *J Hypertens*. 2010;28:2407–13.
  24. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *J Hypertens*. 1991;9:525–531.
  25. Ragazzo F, Saladini F, Palatini P. Validation of the Microlife WatchBP 03 device for clinic, home and ambulatory blood pressure measurement, according to the International Protocol. *Blood Press Monit*. 2010;15:59–62.
  26. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Position statement on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) by the Spanish Society of Hypertension (2019). *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36:199–212.
  27. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41:513–527.
  28. Maiques-Galán A, Villan-Alvarez F, Brotons-Culxart C, Torcal-Laguna J, Orozco-Beltrán D, Navarro-Paerel J, et al. Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. [Preventive cardiovascular recommendations]. *Aten Primaria*. 2007;39:15–26.
  29. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:29–37.
  30. CatSalut, CMBD. Generalitat de Catalunya. <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/registres-catalans/registres/cmbd/normativa-manual%9Bbloc/> (Website consulted on 3 August 2021).
  31. Gu-Mei G, Thijs L, Li Y, Asayama K, Boggia J, Hansen TW, et al. Outcome-driven thresholds for ambulatory pulse pressure in 9938 participants recruited from 11 populations. *Hypertension*. 2014;63:229–37.
  32. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219–29.
  33. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Ohara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508–15.
  34. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193–8.
  35. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24:52–58.

E. Vinyoles et al.

36. Stenestrand U, Wikman M, Fredrikson M, Nyström FH. Association between admission supine systolic blood pressure and 1-year mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute chest pain. *JAMA*. 2010;303:1167–72.
37. Martín-Ribó E, Pérula de Torres LA, Banegas JR, Lobos-Bejarano JM, Brotons Culxart C, García, et al. Knowledge, availability, and use of ambulatory and home blood pressure monitoring in primary care in Spain: The MAMPA study. *J Hypertens*. 2018;36:1051–8.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all the investigators of the Spanish Ambulatory Blood Pressure Registry. A list with their names is available at [www.cardiorisc.com/archivos/investigadores\\_CARDIORISC\\_SEH-LELHA.pdf](http://www.cardiorisc.com/archivos/investigadores_CARDIORISC_SEH-LELHA.pdf)

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

EV, CP, NS, MG, AS, LMR, JAD, MAM, JS were responsible for designing the protocol, writing the protocol, conducting the search, screening potentially eligible studies, interpreting results and writing the manuscript. AR was responsible for extracting and analyzing data, interpreting results, and creating 'Summary of findings' tables.

#### FUNDING

Supported by the Spanish Society of Hypertension and by an unrestricted grant from Lacer Laboratories, Spain. Specific funding for this analysis was obtained from a grant (PERIS SLT002/16/00061) from the Ministry of Health, Catalan Government (Generalitat de Catalunya).

#### COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

#### ETHICAL APPROVAL

This study was specifically approved by the IDIAP Jordi Gol Research Ethics Committee (resolution P17 / 078). All included patients signed the informed consent.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00679-9>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Ernest Vinyoles.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## **10.12. APÈNDIX: Suport, beques o premis concedits al projecte.**

Estudi derivat del projecte guanyador de l'ajut del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016-2020, concedit per la Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Resolució: SLT/2381/2016.

Projecte guanyador de l'Ajut XB de l'Institut Català de la Salut, Gerència Territorial de Barcelona: Beca per a la realització de Tesis Doctorals per a especialistes de recent titulació en Medicina Familiar i Comunitària (promoció 2015-2019), 6a Convocatòria, 2019.

Projecte guanyador de la Beca PREDOC: 20a convocatòria pública per a la realització del Doctorat per part dels professionals sanitaris de l'Àmbit d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut, concedida per l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, 2019.

Projecte guanyador de la 6a Beca per a la realització de la Tesi Doctoral entre els professionals d'Atenció Primària convocada per l'IDIAP Jordi Gol i promoguda per la Càtedra "UAB-Novartis" de docència i investigació en Medicina de Família, 2019.

Projecte guanyador de la beca: "Ayudas para la realización de tesis doctorales Isabel Fernández 2020", concedida per la Societat Espanyola de Medicina Familiar i Comunitària (SEMFYC), 2020.

Projecte guanyador del primer premi del Concurs Tesi en 4 minuts organitzat per l'Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, 2021.

Projecte finalista al Concurs Tesi en 4 minuts interuniversitari organitzat per la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació, 2021.

L'equip investigador ha disposat dels recursos infraestructurals, de suport tecnològic i logístic de l'IDIAP Jordi Gol.

