

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria



**TESIS DOCTORAL**

Estudio de biomarcadores en los reconocimientos médico-laborales previos a embarque en el servicio de sanidad marítima de Madrid

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**M<sup>a</sup> del Carmen Romero Paredes**

Directores

Fernando Bandrés Moya

Luis Reinoso Barbero

**Madrid, 2017**

© M<sup>a</sup> del Carmen Romero Paredes, 2016

Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria



***ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LOS  
RECONOCIMIENTOS MÉDICO-LABORALES  
PREVIOS A EMBARQUE EN EL SERVICIO  
DE SANIDAD MARÍTIMA DE MADRID***

Tesis doctoral  
M<sup>a</sup> del Carmen Romero Paredes

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria



***ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LOS  
RECONOCIMIENTOS MÉDICO-LABORALES PREVIOS A  
EMBARQUE EN EL SERVICIO DE SANIDAD MARÍTIMA  
DE MADRID***

M<sup>a</sup> del Carmen Romero Paredes

Dirección:

Fernando Bandrés Moya

Luis Reinoso Barbero

Madrid, 2015

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a los profesores Fernando Bandrés Moya y Luis Reinoso Barbero, que generosamente accedieron a dirigir esta tesis, por su disponibilidad y su paciencia durante el proceso de elaboración de este trabajo.

A la doctora María Fernanda González Gómez por su desinteresada colaboración en la interpretación de los datos estadísticos.

A Juana Lozano por su ayuda con las pruebas analíticas de laboratorio.

Y a mi familia, que me ha aportado la fuerza necesaria para llevar a cabo esta tesis.

## **ABREVIATURAS MÁS FRECUENTEMENTE UTILIZADAS**

ISM	Instituto Social de la Marina
RMPE	Reconocimiento médico previo a embarque
ECV	Enfermedad cardiovascular
FRCV	Factor de riesgo cardiovascular
OMS	Organización Mundial de la Salud
INSHT	Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
hs-PCR	Proteína C Reactiva ultrasensible
TSH	Hormona Estimulante del Tiroides
ACV	Accidente cerebrovascular
HTA	Hipertensión arterial

## ÍNDICE

Resumen .....	1
Summary .....	7
Introducción .....	12
- El trabajo en la mar .....	14
- Marco normativo de la salud laboral en España .....	15
- Enfermedad cardiovascular .....	21
- El riesgo cardiovascular en salud laboral .....	32
- Factores de riesgo cardiovascular .....	33
a) No modificables	
I) Edad y sexo .....	33
II) Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular ....	38
III) Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Genética .....	38
b) Modificables	
I) Hipertensión arterial .....	40
II) Dislipemia .....	43
III) Tabaco .....	47
IV) Sobrepeso y obesidad .....	50
V) Sedentarismo .....	53
VI) Diabetes mellitus .....	57
VII) Factores psicosociales .....	58
VIII) Otras patologías .....	60
- Biomarcadores emergentes en salud laboral .....	60
1. Hemoglobina glicosilada .....	63
2. Proteína C reactiva ultrasensible .....	66
3. Hormona Estimulante del Tiroides .....	68
4. Microalbuminuria .....	70

Justificación .....	72
Hipótesis .....	76
Objetivos .....	76
Material y Métodos .....	77
- Población estudiada .....	77
- Estudio realizado a la población .....	78
- Subpoblación .....	85
- Análisis estadístico .....	85
Resultados .....	86
Discusión .....	99
Conclusiones .....	108
Bibliografía .....	110

## RESUMEN

**Introducción:** La salud laboral tiene un gran impacto en la detección de factores de riesgo y prevención de enfermedades en los trabajadores. Por tanto, también tiene una repercusión importante en la salud pública en general. Se han llevado a cabo muchas mejoras en la salud poblacional a partir de los datos obtenidos en estudios realizados en diversos ámbitos laborales. En España, la salud de los trabajadores está protegida por el ordenamiento jurídico vigente, empezando por la Constitución y leyes como la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, la Ley 31/1995 de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales y la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública.

Cada ámbito laboral tiene sus peculiaridades, que en algunos casos pueden marcar importantes diferencias a la hora de aplicar los protocolos adecuados de promoción y vigilancia de la salud. Nuestro ámbito es el de los trabajadores del mar, regulado por su Régimen Especial de la Seguridad Social, que es gestionado por el Instituto Social de la Marina (ISM), tanto en los aspectos administrativos y de gestión, como en la asistencia sanitaria. Esta se lleva a cabo a través del Servicio de Sanidad Marítima, e incluye los aspectos asistencial y preventivo. El primero proporciona a los trabajadores del mar, cuando están en tierra, atención médica equivalente a la del resto de la población, y cuando se encuentran embarcados, a través de teleasistencia (Centro Radiomédico), los centros del ISM en el extranjero y los buques-hospital (Esperanza del Mar y Juan de la Cosa). El aspecto preventivo se

realiza a través de campañas de divulgación, estudios epidemiológicos, cursos de formación y, en especial, mediante los reconocimientos médicos previos a embarque.

**Justificación:** Las condiciones de trabajo a bordo de un buque difieren notablemente de las de otros trabajadores. Los marinos tienen que vivir y trabajar en el mismo recinto, a menudo en espacios reducidos, en un medio en constante movimiento, sometidos a condiciones meteorológicas que pueden ser adversas o incluso extremas. Los embarques de larga duración también implican un alejamiento de su entorno familiar y social. Se encuentran lejos de la costa y dispersos por todo el mapa geográfico, por lo que resulta muy difícil la prevención y el seguimiento de cualquier patología, así como el tratamiento de los problemas de salud que puedan presentarse en ellos a bordo.

En estas circunstancias, resulta imprescindible la labor preventiva y, en especial, destaca la importancia de los reconocimientos médicos previos a embarque (RMPE). Están regulados por el Real Decreto 1696/2007, de 14 de diciembre, tienen como finalidad la de procurar que el tripulante embarque en las condiciones físicas y psíquicas adecuadas a su puesto de trabajo, así como que su estado de salud no se pueda ver agravado por su trabajo a bordo, ni constituir un peligro para la salud de los demás tripulantes. Tienen carácter obligatorio para los trabajadores del mar y una vigencia máxima de dos años en el caso de individuos mayores de 21 años y menores de 50. En los menores de 21 y mayores de 50, es de un año.

Se han elaborado muchos estudios sobre salud laboral en España y estudios en marinos en otros países. Pero en España es llamativa la escasez de estudios en este sector.

**Hipótesis:** La introducción de criterios de mejora en la detección precoz de factores de riesgo cardiovascular en los protocolos de los reconocimientos médicos previos a embarque, dará lugar a la disminución del riesgo del desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los trabajadores del mar.

**Objetivos:**

1. En primer lugar, estudiar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en nuestra población en un período de tiempo.
2. De esta población, seleccionar una subpoblación con la finalidad de darle seguimiento en los reconocimientos médicos de los dos años siguientes.
3. A la vista de los resultados, plantearnos la introducción de criterios de mejora en los protocolos de los reconocimientos médicos previos a embarque, respecto a la detección precoz de los FRCV.
4. Analizar el beneficio que se derivaría de introducir algunos biomarcadores en dichos protocolos, concretamente: la Hemoglobina glicosilada, la Proteína C Reactiva ultrasensible, la Hormona Estimulante del Tiroides y la Microalbuminuria.

**Material y métodos:** La población estudiada se seleccionó de entre los pacientes que pasaron el reconocimiento médico previo a embarque en el Servicio de Sanidad Marítima de Madrid, durante el año 2011.

Los pacientes incluidos posteriormente en la subpoblación fueron evaluados también en 2012 y 2013.

Se realizó el RMPE según el protocolo establecido, introduciendo la determinación de los biomarcadores emergentes en los pacientes mayores de 50 años y en los menores de esa edad con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o diabetes mellitus.

Una vez recogidos, se realizó el análisis estadístico de los datos.

**Resultados:** La población estudiada fue mayoritariamente masculina (86,2% varones, 13,8% mujeres) y joven (44,9% mayores de 45 años; rango de edad de 23 a 66 años, media de 47,13 años).

Encontramos que la prevalencia de los factores de riesgo fue mayor en los pacientes de más edad. Y que los biomarcadores emergentes presentaron una prevalencia significativa en los pacientes seleccionados en los que se analizaron.

La subpoblación a la que se dio seguimiento en los dos años siguientes presentó una evolución favorable de los parámetros estudiados, después de haber recibido consejos generales sobre hábitos dietéticos y de actividad física.

**Discusión:** La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular hallados en nuestra población resultó semejante a la encontrada en otras poblaciones, con la excepción de la diabetes mellitus, mucho menor, ya que constituye un criterio de no aptitud para el embarque, según establece el Real Decreto.

Sin embargo, en nuestra población resulta mucho más preocupante, por la dificultad de promover hábitos de vida saludables en ellos y de poder darles el seguimiento adecuado.

**Conclusiones:** La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población de trabajadores del mar estudiada es semejante a la de la población general (con la excepción de la diabetes mellitus).

La subpoblación seleccionada evolucionó favorablemente después de haber recibido consejos generales sobre hábitos higiénico-dietéticos.

Resulta imprescindible la minuciosidad en la realización de la historia clínica y la exploración física durante el reconocimiento médico previo a embarque para detectar lo más precozmente posible los factores de riesgo cardiovascular y evitar la aparición de la enfermedad cardiovascular.

La introducción de la determinación de la HbA1c en los protocolos de los reconocimientos médicos previos a embarque en determinados casos es recomendable por su buena relación coste-efectividad.

## SUMMARY

**Introduction:** Occupational health has an important role in the detection of risk factors and prevention of illnesses among workers. Thus, it has a great effect on public health. Many scientific studies on occupational health have led to high improvements on populations' health. In Spain, workers' health is sheltered by the Law, beginning with the Spanish Constitution and other laws, as the General Law of Health (14/1986, 25<sup>th</sup> April); the Labor Risk Prevention Law (31/1995, 8<sup>th</sup> November) and the General Law of Public Health (33/2011, 4<sup>th</sup> October).

Each sphere of labor activity has its own peculiarities that can markedly affect the establishment of proper protocols of health promotion and surveillance. Our field is work on ships, regulated by an special Social Security Regime, managed through an organism named Instituto Social de la Marina (ISM), including both administration and health aspects. Health management is carried out by the Maritime Health Service, that provides medical care to seafarers on board, using telemedicine (Radio-medical Center), ISM's centers abroad and Hospital ships (Esperanza del Mar and Juan de la Cosa). Prevention is performed trough information campaigns, epidemiological research, occupational training and, especially trough pre-embarkation medical exams.

**Justification:** Maritime work is very different from other labor areas. Seafarers must live and work at the same place, often in reduced spaces, constantly waving, under adverse or extreme weather conditions. They spend long periods of time embarked, away from their families and social setting. Navigation offshore and all around the world, means that it is very difficult to provide proper medical care if necessary, as well as prevention and surveillance of common illnesses among seafarers.

In this situation, prevention activity becomes very important, particularly in pre-embarkation medical checkups. Their objective is to determine if physical and psychological conditions of seafarers are adequate to their work on board and represents no risk for their own health, other crew members' or passengers', according to the Spanish Real Decreto 1696/2007. Pre-embarkation exams are carried out by physicians of Maritime Health Service of the ISM. Seamen must be examined every two years, between 21 and 50, and every year if they are younger than 21 or older than 50.

Several scientific reports have been developed on occupational health in different workers populations in Spain and other countries. There are also many international reports about maritime occupational health but, unfortunately, there is lack of scientific studies on this issue in Spain.

**Hypothesis:** To introduce improvement criteria of early detection of risk factors in pre-embarkation medical checkups will lead to diminish the development of cardiovascular disease among seafarers.

**Objectives:**

1. To determine cardiovascular risk factors in our selected population for a certain period of time.
2. From this population, we selected a subgroup in order to follow up their evolution during two years.
3. To introduce some new ways to improve pre-embarkation medical exams protocols, in relation to early detection of cardiovascular risk factors among seafarers.
4. To determine some emergent biomarkers in occupational health to establish if this means some improvement of our protocols: Glycated hemoglobin, High sensitive C Reactive Protein, TSH hormone and Microalbuminuria.

**Patients and methods:** Patients were selected from all those who underwent pre-embarkation medical checkup in Maritime Health Service in Madrid during 2011.

Individuals included in the subgroup were followed up in 2012 and 2013.

Medical exams were carried out according to the established protocol, adding the determination of emerging biomarkers in those patients older than 50 years of younger if suffering from high blood pressure, hyperglycemia or dyslipidemia or obesity; also if having blood relatives with premature cardiovascular disease or diabetes mellitus.

All data collected were under proper statistical analyses.

**Results:** Along 2011 the population examined in our Maritime Service was mainly masculine (86,2% men, 13,8% women) and young (44,9% older than 45 years; age range 23 to 66 years, mean 47,13 years).

Prevalence of cardiovascular risk factors was higher as patients' age increases. Emerging biomarkers were significantly prevalent among selected individuals.

Subgroup followed up in 2012 and 2013 showed a favourable evolution of studied variables, after having received some medical advice on diet and physical activity in 2011.

**Discussion:** The prevalence of most of cardiovascular risk factors in our population was similar to other populations', except diabetes mellitus, much lesser, because it is considered as non fitness standard according to Spanish Law.

However, the prevalence of these risk factors in seafarers means higher risk because it is difficult to promote healthy life habits among them and to provide adequate follow up.

**Conclusion:** The prevalence of cardiovascular risk factors among seamen in our study was similar to general population's (except for diabetes mellitus).

Selected subgroup evolved positively after receiving general medical advice on healthy habits and diet.

It becomes necessary to be very careful during pre-embarkation medical exam in order to detect cardiovascular risk factors as early as possible and to prevent the development of cardiovascular disease.

The introduction of the determination of glycated hemoglobin in the protocols of pre-embarkation medical exams in some patients may be recommended, because its good cost-effectiveness relationship.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el lugar de trabajo es, en el siglo XXI, un entorno ideal para la promoción de la salud y las actividades de salud preventivas, debido a la influencia que el trabajo ejerce sobre la salud de los trabajadores, no solo en el aspecto físico, sino también psicológico, social y económico. Además, repercute en la salud de la familia del trabajador.

Por eso, la salud laboral se tiene en cuenta cada vez más no solo con la finalidad de prevenir los accidentes o enfermedades laborales, sino también para evaluar y mejorar la salud general de la población<sup>1</sup>.

La OMS define la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. De acuerdo con esto, la definición de la OMS de un entorno de trabajo saludable es: “Uno en el que los trabajadores y los empleadores colaboran en el proceso de mejora continua para proteger la salud, seguridad y bienestar de todos los trabajadores y la sostenibilidad del lugar de trabajo, basándose en los siguientes aspectos:

- el entorno físico
- el entorno psicosocial
- los recursos personales de salud en el lugar de trabajo (apoyando y estimulando estilos de vida saludables)

- los sistemas de participación en la comunidad para mejorar la salud de los trabajadores, sus familias y miembros de la comunidad.

La Red Europea para la Promoción de la Salud Laboral (*European Network for Workplace Health Promotion*), ha definido la promoción de la salud laboral como los esfuerzos conjuntos de los empresarios, los trabajadores y la sociedad para mejorar la salud y el bienestar de las personas en el trabajo.

En la mayoría de los países existen leyes que exigen a los empresarios garantizar un mínimo de protección a los trabajadores contra los riesgos laborales y se ha demostrado que las empresas que promueven y protegen la salud de los trabajadores obtienen muchos beneficios de ello (**Tabla 1**).

Para la empresa	Para los empleados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un buen programa de salud y seguridad laboral</li> <li>• Mejor imagen pública</li> <li>• Menor absentismo</li> <li>• Incremento de la productividad</li> <li>• Disminución de los costes de seguros de salud</li> <li>• Menos problemas legales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un entorno laboral más saludable y seguro</li> <li>• Mayor autoestima</li> <li>• Menor estrés en el trabajo</li> <li>• Incremento de la satisfacción laboral</li> <li>• Más conocimiento de protección de riesgos</li> <li>• Mejor estado de salud general</li> <li>• Mayor sensación de bienestar</li> </ul>

**Tabla 1. Beneficios de la promoción de la salud laboral<sup>2</sup>**

## **El trabajo en la mar**

El trabajo a bordo de un buque tiene unas características peculiares que pueden influir negativamente en la salud de los trabajadores. Entre ellas podemos mencionar los elementos físicos, como el movimiento del barco, las condiciones meteorológicas, en ocasiones extremas; el desarrollo de la actividad laboral y la residencia a bordo, a menudo en espacios reducidos; el alejamiento prolongado de su ambiente familiar y social; la importante carga física del trabajo a bordo y la dificultad o, en ocasiones la imposibilidad, de recibir atención médica adecuada en caso de accidente o enfermedad.

El Tribunal Supremo español estableció, en una Sentencia de 16 de julio de 2014, que las lesiones ocasionadas por la caída sufrida por un tripulante embarcado mientras veía una película en su tiempo de descanso, constituye un accidente de trabajo. Esto es debido a que, en el caso de los trabajadores del mar, “todas las dependencias del buque constituyen su lugar de trabajo y, al mismo tiempo, su domicilio; por lo que, aunque disfruten de períodos de descanso, están sujetos a una permanente disponibilidad, dependiendo de las contingencias que puedan surgir a bordo de un buque”. Las horas de descanso, en estos trabajadores, se consideran “horas de presencia”, según lo establecido por el artículo 115.3 de la Ley General de la Seguridad Social.

Anteriormente, el Tribunal Supremo ya había dictado otras sentencias en casos similares, como el de un marinero que falleció en su camarote mientras dormía (1983)<sup>3</sup>.

Por la especial dureza del trabajo a bordo y las condiciones en las que se desarrolla, precisa de una regulación particular, el Régimen Especial de la Seguridad Social de los Trabajadores del Mar. En España, cuenta actualmente con un número aproximado de 70.000 trabajadores afiliados. Está gestionado por el Instituto Social de la Marina.

### **Marco normativo de la salud laboral en España**

La legislación española reconoce el derecho de los trabajadores a la protección de su salud e integridad en el ámbito laboral, comenzando por la propia Constitución española que, en su artículo 40.2, encomienda a los poderes públicos velar por la seguridad e higiene en el trabajo.

Partiendo de este derecho, se han elaborado diversas leyes para llevar a cabo la mejora de las condiciones de trabajo y la prevención de las enfermedades que puedan derivarse de él, en consonancia también con las decisiones de la Unión Europea.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, estableció que las administraciones públicas desarrollaran diversas actuaciones en materia de protección, promoción y mejora de la salud laboral<sup>4</sup>.

En la Ley 31/1995 de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, se definieron las condiciones de trabajo como “todas aquellas características del

mismo que puedan tener una influencia significativa en la generación de riesgos para la seguridad y la salud del trabajador, incluidas las relativas a su organización y ordenación”<sup>5</sup>.

También cabe destacar la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública<sup>6</sup>, que reconoce que un alto nivel de salud se traduce en una mayor productividad, y que tiene como objetivo establecer las bases legales para que la población alcance y mantenga el mayor nivel posible de salud a través de distintas acciones de las Administraciones públicas, las cuales, en el ámbito de sus respectivas competencias, llevarán a cabo políticas preventivas (para reducir la incidencia y prevalencia de ciertas enfermedades y sus consecuencias), teniendo en cuenta todos los factores que influyen en la salud. La Ley considera de forma especial la salud laboral (artículos 32 y 33), y hace hincapié en la importancia que tiene el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la patología relacionada con el trabajo, así como la promoción de la salud integral de los trabajadores, con el fin de detectar precozmente los riesgos para su salud. También se refiere al fomento y desarrollo de entornos y hábitos de vida saludables.

Esto supone que existe una relación directa entre la salud laboral y la salud pública de modo que, cuanto mejor sea una, mejor será también la otra.

Teniendo en cuenta las particularidades del trabajo a bordo de los buques y sus potenciales riesgos para la salud de los tripulantes, se han ido

estableciendo también normativas específicas para proteger la salud de estos trabajadores.

La publicación del Real Decreto Ley 36/1978, de 16 de noviembre, estableció un nuevo sistema de gestión de la Seguridad Social, realizado por varios Organismos, entre ellos, el Instituto Social de la Marina (en adelante ISM), para la gestión de los asuntos relativos a los trabajadores del mar.

En la actualidad, el ISM es una Entidad de derecho público con personalidad jurídica propia, de ámbito nacional que actúa bajo la dirección y tutela del Ministerio de Empleo y Seguridad Social, adscrito a la Secretaría de Estado de la Seguridad Social. Tiene atribuidas las siguientes competencias:

- La gestión, administración y reconocimiento del derecho a las prestaciones del Régimen Especial de la Seguridad Social de los Trabajadores del Mar.
- En colaboración con la Tesorería General, la inscripción de empresas, afiliación, altas y bajas de trabajadores, recaudación y control de cotizaciones.
- La asistencia sanitaria de los trabajadores del mar y sus beneficiarios dentro del territorio nacional.
- La asistencia sanitaria de los trabajadores del mar a bordo y en el extranjero, utilizando sus propios medios, tales como el Centro Radio-Médico, Banco de Datos, Centros en el Extranjero, Buques Sanitarios y

otros que puedan implantarse, o acordando la evacuación y repatriación de trabajadores enfermos o accidentados.

- La información sanitaria a los trabajadores del mar, la educación y distribución de la Guía Sanitaria a bordo, la práctica de los reconocimientos médicos previos al embarque, la inspección y control de los medios sanitarios a bordo y de las condiciones higiénicas de las embarcaciones, y cualesquiera otras funciones de medicina preventiva y educación sanitaria que le puedan ser delegadas.
- La formación y promoción profesional de los trabajadores del mar, así como atender a su bienestar a bordo o en puertos (nacionales o extranjeros) y al de sus familias, en cumplimiento de la Recomendación 138 de la Organización Internacional del Trabajo.
- En cumplimiento del Convenio nº 9 de la Organización Internacional del Trabajo, promover en colaboración con el Instituto de Empleo, Servicio Público de Empleo Estatal, las acciones que competen a este, cuando se refieran a los trabajadores del mar, tanto en la gestión de las prestaciones de desempleo como en lo relativo a la colocación de la gente del mar.
- Realizar estudios, informar o proponer proyectos de normas o programas y participar en la elaboración de convenios internacionales que afecten al sector marítimo-pesquero<sup>7</sup>.

En 1973, la Orden de la Presidencia del Gobierno de 1 de marzo<sup>8</sup>, contemplando los principios establecidos por la Organización Internacional del

Trabajo en los Convenios 16, 73 y 113, sobre exámenes médicos a trabajadores del mar, atribuyó la realización de los reconocimientos médicos de aptitud para enrolarse en barcos, tanto de pesca como mercantes, a los servicios sanitarios del ISM; posteriormente, diversas disposiciones legales han ido reestructurando este organismo y sus servicios médicos.

Por último, el Real Decreto 1696/2007, de 14 de diciembre<sup>9</sup>, regula los reconocimientos médicos de embarque marítimo. Recoge los principios establecidos en los Reales Decretos 285/2002, de 22 de marzo, y 525/2002, de 14 de junio, que incorporan al ordenamiento jurídico español la Directiva 1999/63/CE del Consejo, de 21 de junio de 1999, relativa al Acuerdo sobre la ordenación del tiempo de trabajo de la gente de mar, así como las recomendaciones de la OMS para la realización de los reconocimientos médicos periódicos y previos al embarque, especialmente sobre requisitos mínimos, categoría y frecuencia, condiciones médicas de los trabajadores que deben ser consideradas para el trabajo en el mar y el derecho a la protección de la intimidad de los examinados.

La finalidad de los reconocimientos médicos previos a embarque (en adelante RMPE), es la de determinar que las condiciones psicofísicas del trabajador sean compatibles con las características de su trabajo a bordo y que no supongan un riesgo para su salud, para la del resto de la tripulación o, en su caso, del pasaje.

Según los últimos informes de gestión del ISM, en el año 2011 se realizaron 53.061 reconocimientos médicos previos a embarque en toda España; en 2012, 54.361; en 2013, 52.161; en 2014, 54.313 y entre enero y junio de 2015, 28.025<sup>10</sup>.

En España, la legislación vigente sobre salud laboral establece la vigilancia de la salud de los trabajadores como una obligación por parte del empresario, aunque voluntaria para el trabajador en la mayoría de los casos.

En el de la gente del mar, en cambio, la realización de los RMPE tiene carácter obligatorio y es uno de los requisitos exigidos para el enrole.

La vigencia máxima de la aptitud del RMPE es de dos años en los trabajadores mayores de 21 años y menores de 50 y de uno para los menores de 21 y para los mayores de 50. Aparte de esto, cualquier causa médica que lo justifique puede acortar el período de validez del reconocimiento para ejercer un mejor control o volver a evaluar alguna patología o factor de riesgo concreto. También pueden originar otras restricciones relativas al tipo de navegación, horarios de trabajo, etc.

El RMPE constituye, por tanto, una excelente ocasión para detectar precozmente problemas de salud en los trabajadores del mar, proporcionar recomendaciones sobre modificación del estilo de vida o indicar el tratamiento farmacológico necesario<sup>11</sup>. Según Tim Carter, del Centro de Medicina Marítima de la Universidad de Bergen, Noruega, “la principal forma que tienen los

profesionales de la salud para reducir los accidentes a bordo consiste en la aplicación de los criterios de aptitud durante los reconocimientos médicos de los marinos”<sup>12</sup>.

El Real Decreto establece también unos criterios clínicos para la valoración de la aptitud para el embarque, considerando especialmente 16 grupos de patologías que incluyen: determinadas enfermedades infecciosas, neoplasias, afecciones neurológicas, psiquiátricas, hematológicas, oculares, otorrinolaringológicas, digestivas, musculoesqueléticas, endocrinológicas y cardiovasculares. Concretamente, establece que serán considerados no aptos los enfermos de cardiopatía isquémica y la Diabetes Mellitus (aunque con algunas excepciones).

Para llevar a cabo la investigación de este trabajo, se escogió estudiar los factores de riesgo cardiovascular, por su elevada prevalencia en la población general y por la gravedad de las consecuencias que un evento cardiovascular podría tener a bordo de un buque.

### **Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la primera causa de muerte prematura en el mundo (el 30% de todas las muertes ocurridas en 2008 y el 31% en 2012, según la OMS<sup>13</sup>. En total, 17,5 millones de muertes, de las cuales 7,4 millones fueron causadas por coronariopatía y 6,7 millones por

accidente cerebrovascular (ACV). Tres cuartas partes de estas muertes ocurrieron en países en vías de desarrollo y subdesarrollados.

El 37% de los 16 millones de fallecimientos debidos a enfermedades no transmisibles por debajo de los 70 años de edad, fue debido a ECV.

En los últimos años, se ha observado una disminución de coronariopatía y de ACV en Europa Occidental y, en cambio, un aumento en los países de Europa del Este y también en España.

La ECV engloba una serie de patologías cardíacas y de los vasos sanguíneos:

- Coronariopatía
- Accidentes cerebrovasculares
- Arteriopatía periférica
- Cardiopatía de origen reumático (infección estreptocócica)
- Cardiopatía congénita
- Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

La coronariopatía y los ACV suelen presentarse como episodios agudos y se originan por la formación de placas de ateroma (aterosclerosis) en el interior de las arterias que irrigan el corazón y el cerebro. Los ACV también pueden deberse a hemorragia y a trombos.

En el año 2013, los 194 Estados miembros de la OMS acordaron promover un sistema global para reducir los riesgos evitables de las enfermedades no

transmisibles, tratando de disminuir las muertes prematuras por estas enfermedades en un 25% el año 2015, mediante unos objetivos concretos, la mayoría de los cuales se refieren específicamente a la ECV<sup>14</sup>.

#### Riesgo cardiovascular. Medición y abordaje.

La OMS establece que hasta un 80% de estos cuadros coronarios y cerebrovasculares se debe a los hábitos de vida incorrectos y que corrigiendo dichos hábitos, disminuye el riesgo de ECV<sup>15</sup>.

Los factores que influyen negativamente en la salud pueden ser de tipo genético y biológico, por una parte (HTA, dislipemia, diabetes mellitus), que frecuentemente están modulados por hábitos de comportamiento (dieta proaterogénica, sedentarismo, tabaco) los cuales, a su vez, están influenciados por factores externos, como el desarrollo económico, la política, la educación, etc<sup>16</sup>.

Por otra parte, se ha establecido que estos factores de riesgo cardiovascular también tienen una relación causal con el resto de las llamadas Enfermedades No Transmisibles (cáncer, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)<sup>17</sup>.

La aterosclerosis afecta a casi todo el árbol vascular y por esta razón, se la ha asociado también con la enfermedad neurodegenerativa, cuya principal

manifestación es la demencia<sup>18</sup>. Merchant et al. estudiaron, mediante técnicas de neuroimagen y tests cognitivos, a una población de personas mayores con perfil de riesgo cardiovascular alto y diferentes grados de alteración cognitiva, en los que el daño vascular se demostró más importante que el depósito de proteína beta-amiloide<sup>19</sup>. Esta asociación entre la demencia y los FRCV parece ser más fuerte en las edades medianas y no tanto en etapas más tardías de la vida, lo que indica que las intervenciones preventivas deberían empezar a aplicarse décadas antes del inicio de la enfermedad<sup>20</sup>.

Desde el punto de vista económico, la ECV tienen gran repercusión. Se calcula que, debido a la muerte prematura de muchas personas, las enfermedades no transmisibles, en particular la ECV y la diabetes, pueden reducir el Producto Interior Bruto hasta en un 6,77% en los países de ingresos bajos y medios<sup>21</sup>.

Se han hecho proyecciones sobre la mortalidad por coronariopatía isquémica y ACV que en el año 2020 serán, respectivamente, la primera y segunda causa de muerte, la primera y tercera causa de años de vida perdidos y la primera y la cuarta causa de de años de vida ajustados por discapacidad<sup>22, 23, 24</sup>.

Por tanto, es fundamental detectar la presencia de los factores de riesgo cardiovascular en personas aparentemente sanas.

A mediados del siglo pasado se empezó a considerar la importancia de determinados factores que aumentan el riesgo de aparición de las enfermedades cardiovasculares, lo cual ha ido dando lugar a la elaboración de

diversos sistemas de calibración del riesgo cardiovascular (Framingham, SCORE), con la finalidad de lograr una mejor y más precoz detección del mismo y poder prevenir la aparición de eventos cardiovasculares<sup>25, 26, 27</sup>.

Han resultado ser altamente coste-efectivos, ya que permiten que una población mayor se beneficie de las pautas de salud establecidas a partir de dichos factores<sup>28</sup>.

Las Guías Europeas<sup>29</sup> insisten en la importancia de desarrollar una estrategia de prevención porque:

1. La patología cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte prematura en Europa. También es una causa importante de incapacidad y ocasiona unos gastos sanitarios cada vez mayores.
2. La aterosclerosis se desarrolla durante años y cuando empieza a dar síntomas, generalmente ya está muy avanzada.
3. La muerte causada por patología cardiovascular se produce muchas veces de modo repentino y sin que haya tiempo para que se pueda tener acceso a la atención médica adecuada.
4. La mayor parte de los casos de enfermedad cardiovascular tiene una estrecha relación con estilos de vida que son modificables.

5. Se ha demostrado que la reducción de los factores de riesgo disminuye la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, especialmente en los pacientes de alto riesgo.

El objetivo fundamental de la prevención cardiovascular es reducir la mortalidad y la morbilidad en los pacientes de alto riesgo y ayudar a los de bajo riesgo a mantenerse ahí, mediante unos hábitos de vida adecuados.

Las guías internacionales sobre patología cardiovascular recomiendan el uso del sistema SCORE para determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes y la toma de decisiones clínicas.

El sistema SCORE estima el riesgo a 10 años de muerte por evento cardiovascular de cualquier clase cuyo origen sea la aterosclerosis, según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total en suero y el hábito tabáquico, en personas de entre 40 y 65 años. En la mayoría de los sistemas anteriores, como el Framingham, se consideraba únicamente el riesgo de coronariopatía.

Es una herramienta de fácil utilización, considera varios factores de riesgo y varias formas de enfermedad cardiovascular (no solamente coronariopatía) y establece el riesgo global, basado en varios factores; de esta forma, permite cierta flexibilidad en el manejo, pues si no se puede lograr el nivel ideal en un determinado factor de riesgo, se puede reducir el riesgo total disminuyendo otros. Si, por ejemplo, en un determinado paciente es difícil controlar por

completo la tensión arterial, se puede reducir el riesgo total disminuyendo más los niveles de colesterol o abandonando el hábito tabáquico.

En el sistema SCORE, se considera que un riesgo del 5% es alto riesgo de muerte cardiovascular en 10 años en individuos asintomáticos (recogido en las tres últimas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular<sup>30, 31, 32</sup>), y se recomienda intensificar las intervenciones clínicas preventivas a partir de dicho umbral.

La Guía Europea también señala que, en algunos casos, el riesgo real del paciente puede ser mayor del que se indica en las tablas, principalmente en:

- Sujetos sedentarios u obesos, especialmente con obesidad central, siendo mayor el riesgo del sobrepeso en las personas más jóvenes.
- Pacientes con una historia familiar importante de enfermedad cardiovascular prematura.
- Personas de bajo nivel social y de minorías étnicas.
- Pacientes con niveles bajos en sangre de HDL-colesterol, o con triglicéridos elevados.
- Pacientes asintomáticos con manifestaciones de aterosclerosis pre-clínica, como por ejemplo, un índice tobillo-brazo disminuido.
- Pacientes diabéticos. Las tablas SCORE solamente pueden utilizarse en diabetes tipo 1 sin afectación de órganos diana.

En la práctica clínica, las prioridades para intervenir son:

1. Riesgo muy alto:

- Pacientes con patología cardiovascular aterosclerótica diagnosticada.
- Diabetes mellitus (tipo 1 ó 2) con uno o más factores de riesgo cardiovascular o bien con algún órgano diana afectado.
- Patología renal severa.
- Riesgo  $\geq 10\%$  según el sistema SCORE.

2. Riesgo alto:

- Elevación importante de algún factor de riesgo cardiovascular como dislipemia familiar e hipertensión.
- Diabetes mellitus (tipo 1 ó 2) sin otros factores de riesgo cardiovascular ni afectación de órganos diana.
- Patología renal moderada.
- Riesgo SCORE entre 5 y 10%.

3. Riesgo moderado: entre 1 y 5% calculado según el sistema SCORE.

4. Riesgo bajo:  $< 1\%$  y sin factores que hagan subir este riesgo.

Sin embargo, casi el 90% de la población se encuentra en el grupo de riesgo bajo o moderado, que es en el que se produce la mayoría de los eventos cardiovasculares (55-80%)<sup>33, 34</sup>. Por consiguiente, resulta del máximo interés identificar a los sujetos considerados de bajo y sobre todo, de moderado riesgo,

para realizar intervenciones precoces que puedan disminuir su perfil de riesgo y, consecuentemente, la probabilidad de aparición de ECV<sup>35</sup>.

Para lograr que un individuo se mantenga en un riesgo bajo, se propugnan varias recomendaciones:

- No fumar
- Llevar una dieta sana
- Realizar actividad física moderada durante, al menos, 30 minutos al día.
- Mantener un IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup> y evitar la obesidad abdominal
- Controlar la cifra de T.A. < 140/90 mmHg
- Mantener en sangre un nivel de colesterol total < 190 mg/dL
- LDL-colesterol < 115 mg/dL
- Glucosa basal < 110 mg/dL

En los sujetos de alto riesgo, especialmente en los diabéticos, el control debe ser más estricto, con cifras de:

- T.A. por debajo de 130/80 mmHg si es posible
- Colesterol total < 175 mg/dL o incluso < 155 mg/dL
- LDL-colesterol < 100 mg/dL o de 80 mg/dL
- Glucosa basal < 110 mg/dL y HbA1c < 6.5%

Y, además, la terapia farmacológica en los pacientes de alto riesgo, en especial en los que ya presentan aterosclerosis cardiovascular.

En el proyecto SCORE se desarrollaron dos modelos, un para países en los que el riesgo es alto y otro para países en los que es bajo, entre los que se encuentra España. Las Guías Europeas de prevención recomendaron calibrar los modelos SCORE para cada país. Se han desarrollado versiones específicas de SCORE en varios de estos países, entre ellos el nuestro<sup>36, 37, 38</sup>.

En España se han realizado diversos estudios sobre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y patología cardiovascular en la población general. En uno de ellos, realizado por el Instituto de Salud Carlos III en colaboración con FUNSALUD y varios centros de salud<sup>39</sup>, se concluyó que: en los varones, el 42,5% de la incidencia ajustada de enfermedad coronaria se atribuyó al sobrepeso; el 33,9%, al tabaquismo; el 19,4%, a la hipercolesterolemia y el 15,5%, a la hipertensión. En las mujeres, el 36,5% de los casos de cardiopatía isquémica se atribuyó al sobrepeso, el 24,8%, a la diabetes y el 20,1%, a la hipercolesterolemia.

En otro estudio realizado en 2011 sobre 28.887 participantes de entre 35 y 74 años de 10 comunidades autónomas españolas, se observó que la prevalencia de HTA y dislipemia en la población española comprendida en esas edades fue superior al 40%; la de obesidad y consumo de tabaco mayor al 27% y la de diabetes, al 13% en la primera década del siglo XXI<sup>40</sup>.

Más investigaciones sobre el riesgo cardiovascular se han llevado a cabo en España, incidiendo en diversos aspectos, como la epidemiología en la población general española<sup>41, 42</sup> y también en regiones concretas<sup>43, 44</sup>.

Más recientemente, se ha elaborado una calibración del riesgo cardiovascular (ecuación ERICE)<sup>45</sup> específica para la población española, obtenida a partir del riesgo concurrente individual de los participantes en varias cohortes (11.800 personas), en el que se ha visto que la edad ha sido el principal factor de riesgo de eventos cardiovasculares. La presión arterial sistólica elevada, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el tratamiento antihipertensivo también han resultado ser factores predictores fuertemente asociados con el riesgo cardiovascular. En cambio, la contribución del colesterol total sérico fue pequeña, especialmente en los mayores de 70 años.

En el último congreso del *American College of Cardiology* (marzo de 2015), se ha presentado un estudio realizado sobre factores de riesgo y mortalidad por enfermedad cardiovascular en más de 18.000 individuos durante 40 años. Las conclusiones han sido que los sujetos que a los 45 años de edad presentaban los factores de riesgo obesidad, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus, sufrieron un infarto agudo de miocardio (IAM) entre 11 y 13 años antes que los que no tenían ninguno de esos factores. Los que tenían solo uno o dos de los factores, tuvieron IAM entre 3 y 11 años antes que los que no tenían ninguno. Estos tuvieron algún episodio de coronariopatía isquémica a los 80 años de promedio, en el caso de los varones, y a los 82 en el de las mujeres.

## **El riesgo cardiovascular en salud laboral.**

Diversos estudios internacionales han demostrado la importancia de detectar los factores de riesgo cardiovascular en los trabajadores de distintos sectores durante los reconocimientos médicos laborales<sup>46, 47</sup> y su repercusión en la disminución de la enfermedad cardiovascular<sup>48, 49</sup>.

En Estados Unidos se plantea la posibilidad de que las empresas ofrezcan incentivos en los seguros de salud a aquellos empleados que participen en iniciativas de salud y bienestar<sup>50</sup>.

En España, también se concede gran importancia a los estudios de salud laboral. Un estudio reciente sobre los índices de aterogenicidad en una muestra de 60.798 trabajadores de la zona mediterránea española, ha observado que los índices varían mucho en los distintos sectores laborales<sup>51</sup>. Otro ha establecido el efecto negativo del alcohol sobre todos los parámetros de riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico, también en una población de trabajadores<sup>52</sup>.

Algunos muestran los efectos beneficiosos de los exámenes médicos de salud laboral<sup>53, 54, 55</sup> y de las recomendaciones dadas por los médicos en este ámbito<sup>56, 57</sup>, también respecto a la información proporcionada sobre los factores de riesgo cardiovascular y su prevención.

Recientemente, el Estudio de la Salud de los Trabajadores de Aragón (Aragon Workers' Health Study), ha creado una base de datos de trabajadores voluntarios sanos de Aragón sobre la que realizar distintos estudios longitudinales de salud<sup>58</sup>.

### **Factores de riesgo cardiovascular:**

#### **a) No modificables:**

##### **l) Edad y sexo:**

La ECV afecta a los dos sexos, con mayor incidencia sobre las mujeres, especialmente los ACV (51% de las muertes en mujeres y el 42% en varones, comparado con el 19 y el 23%, respectivamente, de las muertes por cáncer. En algunos países, entre ellos España, la mortalidad por cáncer es superior a la de origen cardiovascular en varones). Tanto en hombres como en mujeres, una de cada 5 muertes en el último año se atribuyó a ECV.

En general, es mayor el riesgo cardiovascular cuanto mayor es la edad de las personas. En Europa, según la estadística de 2012, una de cada 3 muertes por debajo de los 65 años y el 37% por debajo de los 75 se debieron a ECV. Más de la mitad de las muertes por ECV ocurrieron en individuos de 65 a 74 años<sup>59</sup>.

El riesgo cardiovascular aumenta con la edad en todos los países, aunque existen diferencias geográficas importantes. Los países europeos con menor

tasa de fallecimientos por ECV son Dinamarca, Noruega, Francia, Portugal, Holanda y España. En el otro extremo, se encuentran países como Bielorrusia, Ucrania y la Federación Rusa, donde, por ejemplo, los varones de 50 a 54 años tienen mayor riesgo de muerte por coronariopatía que los de 75 a 79 en Francia<sup>60</sup>.

También hay diferencias por sexos y edades en diversos factores de riesgo cardiovascular, por lo que se tiende cada vez más a personalizar lo máximo posible, atendiendo a las diferencias en la incidencia de los FRCV.

La tensión arterial, por ejemplo, aumenta con la edad de forma lineal, aunque la presión sanguínea diastólica comienza después a disminuir a partir de los 45 años, lo que indica una menor distensibilidad de los vasos sanguíneos a partir de esa edad. Un meta-análisis reciente ha demostrado que los niveles elevados de presión sanguínea sistólica produce un efecto similar en ambos sexos en cuanto a eventos cardiovasculares<sup>61</sup>.

Entre hombres y mujeres hay diferencias en el sistema circulatorio que se atribuyen a factores hormonales y no hormonales. Antes de la menopausia, los estrógenos tienen un efecto protector, produciendo mediante varios mecanismos, una mayor distensibilidad en la Aorta y las arterias Carótidas. La menopausia, con la consiguiente disminución de los estrógenos, podría explicar la aceleración del riesgo cardiovascular en las mujeres al compararlas con los varones. Entre los factores no hormonales (considerados más importantes que los hormonales), están la menor complexión física de las mujeres, con menor

longitud del sistema circulatorio que podría ser causa también de las diferencias entre ambos sexos<sup>62</sup>.

También se postulan otros factores de riesgo cardiovascular exclusivos de las mujeres, que son la preeclampsia y la diabetes gestacional<sup>63</sup>.

Los mecanismos por los que las hormonas sexuales contribuyen a la regulación cardiovascular todavía están en estudio, pero de momento, varias investigaciones han demostrado la diferente interacción de las hormonas, estrógenos y andrógenos, en la expresión y actividad del sistema renina-angiotensina<sup>64</sup>.

Mediante técnicas de imagen, se ha visto que a pesar de que las mujeres tienen más FRCV que los hombres, sus lesiones en la coronariopatía isquémica, por ejemplo, son menos extensas y tienen menos rupturas de las placas de ateroma<sup>65, 66</sup> hasta después de la menopausia<sup>67</sup>.

La presencia de obesidad aumenta el riesgo cardiovascular, más en los varones que en las mujeres.

Además, en las personas obesas, se ha observado una remodelación de ambos ventrículos cardíacos de forma diferente según el sexo: en los varones, la remodelación de los dos ventrículos es concéntrica, lo cual se asocia a una mayor mortalidad de origen cardiovascular. En el caso de las mujeres, el patrón es mixto, concéntrico y excéntrico<sup>68, 69</sup>.

El tabaco resulta más perjudicial en las mujeres (occidentales, no en las asiáticas), mientras que los beneficios del abandono del hábito tabáquico son iguales en ambos sexos<sup>70</sup>.

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica y de ACV en las mujeres significativamente más que en los hombres<sup>71, 72</sup>.

Respecto al colesterol, los varones tienen niveles más elevados de c-LDL y más bajos de c-HDL entre los 20 y los 59 años. A partir de esa edad, el riesgo aterogénico total es mayor en las mujeres<sup>73</sup>.

Varios estudios sobre la presentación clínica y desenlace de los eventos cardiovasculares, han concluido que las mujeres presentan más síntomas atípicos de coronariopatía aguda que los hombres<sup>74</sup>. Además, se sabe que el infarto agudo de miocardio provoca una mortalidad mayor en las mujeres jóvenes que en los varones, aunque no está claro el por qué; sin embargo, sí se ha demostrado que las mujeres tardan más en ser diagnosticadas y en recibir tratamiento que, además, suele ser menos invasivo que en el caso de los varones, y sufren más complicaciones clínicas<sup>75</sup>. En el caso de los ACV, un estudio llevado a cabo en varios hospitales de Italia, demostró que tanto la gravedad como las secuelas fueron peores en las mujeres que, no obstante, eran de más edad que los varones (media de edad de 75.2 frente a 71.5)<sup>76</sup>.

En España, los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística en el año 2010 también indicaron que el número de fallecimientos por patología vascular aumenta con la edad, tanto en varones como en mujeres<sup>77</sup>.

En los tramos de edades equivalentes a los incluidos en este estudio (los de actividad laboral), las cifras de muertes ocasionadas por enfermedades cardiovasculares en el año 2013 en España fueron las que se muestran en la siguiente tabla. En todos los tramos de edad, fue mayor el número de fallecimientos por enfermedades cardiovasculares en varones, excepto en el de 25-29 años, en el que hubo más fallecimientos por enfermedades cerebrovasculares en mujeres (**Tabla 2**).

#### Defunciones según la Causa de Muerte 2013

##### Resultados nacionales

Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad.  
Unidades: defunciones

	EIDADES								
	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69
<b>054 Enfermedades hipertensivas</b>									
Hombres	0	1	3	8	15	33	57	96	160
Mujeres	0	0	2	2	5	15	22	33	83
<b>055 Infarto agudo de miocardio</b>									
Hombres	13	27	63	133	316	424	639	715	987
Mujeres	4	3	15	22	66	73	129	154	253
<b>056 Otras enfermedades isquémicas del cc</b>									
Hombres	3	11	29	73	168	299	422	537	714
Mujeres	2	2	6	14	25	47	60	103	174
<b>059 Enfermedades cerebrovasculares</b>									
Hombres	6	22	40	66	129	212	305	434	662
Mujeres	11	12	34	44	76	134	170	220	358
<b>060 Aterosclerosis</b>									
Hombres	0	0	0	0	0	1	10	13	11
Mujeres	0	0	0	0	1	1	2	5	5

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

**Tabla 2. Defunciones por ECV en España en 2013 por edades y sexo**

## II) Antecedentes personales de patología CV

Cualquier individuo en el que esté documentado el antecedente de ECV se considera como de muy alto riesgo, como refleja la última Guía Europea de Prevención Cardiovascular.

Después de un evento cardiovascular, el paciente corre un alto riesgo de recurrencia y de muerte por esta causa y precisa tratamiento farmacológico<sup>78</sup>.

## III) Antecedentes familiares de patología cardiovascular. Genética

La última Guía Europea recomienda investigar la presencia de aterosclerosis o de los factores de riesgo cardiovascular más importantes (HTA, DM, hiperlipidemia) en todos los familiares directos de cualquier enfermo cuya patología cardiovascular haya aparecido antes de los 55 años en varones o de los 65 años en las mujeres, por la probada existencia de factores hereditarios.

En los últimos años se han realizado estudios de asociación de genoma completo (*Genome-Wide Association Studies*) que han identificado nuevas variantes genéticas asociadas a diferentes enfermedades, como la ECV<sup>79, 80, 81, 82, 83, 84</sup>, tanto en el caso de la coronariopatía isquémica como en el de los ACV<sup>85, 86, 87, 88, 89</sup>.

Algunas variantes genéticas están relacionadas con algún factor de riesgo cardiovascular clásico (HTA<sup>90, 91, 92</sup>, obesidad<sup>93</sup>, hipercolesterolemia<sup>94, 95</sup>, hipertrigliceridemia<sup>96</sup>), pero otras son independientes de ellos. En España, se

realizó un estudio de los datos *in silico* del *Wellcome Trust Case Control Consortium*, seleccionando nueve variantes genéticas que tenían una asociación probada con el aumento de riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes mellitus, HTA, hipercolesterolemia). Esto permitió crear una puntuación de riesgo genético de cardiopatía isquémica que se asocia con la presencia de la enfermedad. Dado que cada individuo posee dos copias de cada variante, puede ser heterocigoto, homocigoto o no tener ninguno de los alelos que sea de riesgo. El número total de posibles alelos de riesgo en un determinado individuo será, por tanto, de 18. Los resultados de este estudio indican claramente que el riesgo es mayor cuanto mayor es el número de alelos de riesgo presentes y, además, el riesgo es aditivo, con una relación de tipo lineal; es decir, que el riesgo acumulativo es el total del riesgo que comporta cada una de las variantes individuales<sup>97</sup>.

El descubrimiento de estas variantes genéticas asociadas independientemente con la ECV permitirá mejorar el manejo de estos pacientes al identificar nuevos mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, así como nuevas dianas terapéuticas, proporcionando el fármaco adecuado a la dosis correctas para cada individuo y otros beneficios, como el desarrollo de vacunas a partir de la secuencia de ADN, por ejemplo. Además, estas variantes podrían utilizarse como biomarcadores para mejorar la capacidad de predicción de riesgo cardiovascular, aportando información adicional a la de los factores de riesgo clásicos<sup>98</sup>.

Por otra parte, se han producido avances en la transcriptómica en relación a la enfermedad cardiovascular. En un estudio reciente, se ha demostrado que hay transcritos (ARN mensajero) específicos de sangre periférica que participan en la patogenia de la enfermedad coronaria y sus factores de riesgo. Se observó que los transcritos inflamatorios derivados de las plaquetas se asociaban al índice de masa corporal elevado<sup>99</sup>.

Además, se está avanzando en el campo de los micro-ARN (pequeños ARN que regulan negativamente la expresión génica mediante la supresión de la traducción a proteínas). La expresión de muchos micro-ARN puede reflejar determinadas enfermedades y puede resultar útil para definir mejor la enfermedad cardiovascular.

## **b) Modificables:**

### **l) HTA**

La tensión arterial elevada es un factor de riesgo conocido para la enfermedad cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres<sup>100, 101</sup>. Suele aumentar con la edad, en general es más alta en los varones y en personas obesas<sup>102</sup>.

A menudo, las personas hipertensas tienen también otros factores de riesgo cardiovascular (como diabetes, resistencia a la insulina, dislipemia) y algún daño en órganos diana. La suma de todos estos factores hace que las

personas con HTA vean aumentado su riesgo cardiovascular total, aunque el incremento de su tensión arterial sea leve o moderado.

Según se recoge en las Guías Europeas de prevención cardiovascular, la clasificación de los niveles de tensión arterial (sin tratamiento farmacológico) es la siguiente (**Tabla 3**):

<b>Categoría</b>	<b>TAS (mmHg)</b>		<b>TAD (mmHg)</b>
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HT sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

**Tabla 3. Clasificación de la HTA**

En todos los niveles de elevación de la T.A. se ha demostrado un mayor riesgo de mortalidad por ECV (de cualquier clase)<sup>103</sup>. También en el caso de la hipertensión sistólica aislada<sup>104</sup>.

En el contexto del riesgo cardiometabólico, se ha visto que el aumento de la presión arterial provoca también el desarrollo de esteatosis hepática<sup>105</sup>.

La mortalidad por coronariopatía y por ACV se incrementa de forma lineal y progresiva al aumentar la presión arterial.

En el año 2003, el 7º *Informe del Comité Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la HTA* introdujo el concepto de “Prehipertensión”, para los pacientes con valores de tensión arterial por encima de la óptima que, sin ser hipertensos aún, desarrollarán HTA en un elevado porcentaje de casos<sup>106</sup>. Varios meta-análisis recientes han demostrado que el riesgo de coronariopatía isquémica y el de ACV aumenta significativamente con cifras de T.A. de 135/85 a 139/89<sup>107, 108, 109</sup>, consideradas como prehipertensión de rango elevado, especialmente en los países occidentales. En el caso del ACV, el incremento del riesgo también se ha observado en rangos más bajos de prehipertensión (120-129/80-84)<sup>110</sup>.

La prehipertensión, sin embargo, no se considera como un factor de riesgo cardiovascular, sino más bien un marcador de riesgo, sobre todo en las poblaciones de Europa y Estados Unidos<sup>111</sup>. Esto significa, en la práctica, que las personas a las que se detecta prehipertensión deben recibir un seguimiento

médico y consejos sobre modificación del estilo de vida. La recomendación de empezar el tratamiento farmacológico es cuando la tensión arterial sea  $\geq 140/90$  en pacientes menores de 60 años y  $\geq 150/90$  en mayores de 60 años, según el 8° Panel<sup>112</sup>, aunque hay cierta controversia en este punto, a la espera de nuevos estudios que aporten evidencias al respecto<sup>113</sup>.

Por todos los riesgos que supone, es muy importante en las consultas de atención primaria y en los reconocimientos médicos laborales, detectar y controlar a tiempo la elevación de la tensión arterial, especialmente en sus fases iniciales, para evitar su progresión a HTA y el desarrollo de la ECV<sup>114</sup>.

## II) Dislipemia

Es un importante factor de riesgo cardiovascular, especialmente la hipercolesterolemia. También el incremento del c-LDL y de los triglicéridos y el descenso del c-HDL en plasma constituyen factores independientes de riesgo cardiovascular.

El colesterol y los triglicéridos se unen a proteínas plasmáticas, formando lipoproteínas (c-LDL, c-HDL).

Los lípidos (sobre todo c-LDL) se acumulan en la íntima de los vasos sanguíneos y ahí comienza a formarse la placa de ateroma hasta llegar a ocupar gran parte de la luz del vaso o a ocluirlo por completo<sup>115</sup>; los niveles elevados de c-LDL ejercen, además, un efecto sinérgico con la hiperglucemia postprandial<sup>116</sup> y con la HTA<sup>117</sup> en el desarrollo de la ECV.

Las Guías Europeas de Cardiología recomiendan realizar la determinación del perfil lipídico en todos los varones mayores de 40 años y en las mujeres mayores de 50 ó postmenopáusicas<sup>118</sup>.

También en adultos jóvenes (30-40 años) se ha demostrado que la hiperlipidemia aumenta el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular de forma proporcional al incremento de las cifras de colesterol. Incluso con discretas o moderadas elevaciones de colesterol no-HDL, el riesgo aumenta. Según este criterio, se está preconizando incluirlos en los programas de prevención primaria<sup>119</sup>.

En el caso de la Hipercolesterolemia Familiar, que se transmite de forma autosómica dominante (aunque no solamente por un gen), la elevación del c-LDL es importante y se consideran pacientes de alto riesgo cardiovascular. Si no reciben tratamiento, el riesgo de desarrollar ECV es 20 veces mayor en ellos que en la población general. Sin embargo, se insiste poco en su diagnóstico. Solamente en algunos países como Holanda, Reino Unido y España se han implantado programas de screening que están dando muy buenos resultados en la identificación de los casos de Hipercolesterolemia Familiar<sup>120, 121</sup>. Con frecuencia, La Hipercolesterolemia Familiar se asocia a otras alteraciones como diabetes mellitus tipo 2, HTA y obesidad central. Precisan tratamiento farmacológico con estatinas (o combinación de fármacos), con el objetivo de que las cifras de c-LDL sean < 100 mg/dL o < 70 mg/dL si hay ECV o DM<sup>122</sup>.

El colesterol HDL se ha asociado inversamente a la patología cardiovascular, de modo que el riesgo es mayor si el HDL-colesterol es bajo<sup>123</sup>, en ambos sexos, en todas las edades y en todos los niveles de riesgo<sup>124</sup>. Sin embargo, en la actualidad, esta hipótesis está siendo discutida y no se conocen los mecanismos por los que pueda ejercer un efecto protector frente a la aterosclerosis<sup>125</sup>.

El papel de los triglicéridos ha sido investigado durante años. Los estudios más recientes han determinado la asociación de aumentos moderados de la cifra de triglicéridos con el incremento del riesgo cardiovascular<sup>126</sup>. En su origen se encuentra la interacción entre factores genéticos (poligénico) y ambientales<sup>127</sup>,<sup>128</sup>. Algunos estudios apuntan a una mayor efectividad de la cifra postprandial de triglicéridos como marcador del riesgo cardiovascular<sup>129, 130</sup>, aunque no se emplea en la práctica clínica.

En el estudio ENRICA, realizado en España sobre un total de 11.554 individuos, el 50,5% presentaba elevación del colesterol total, el 44%, de las cifras de c-LDL y el 25,5%, descenso de las de c-HDL. El 23,2% de los varones y el 11,7% de las mujeres, presentaron cifras de triglicéridos elevadas<sup>131</sup>

La Lipoproteína a y el cociente Apolipoproteína B/apolipoproteína A1 son también buenos marcadores del riesgo cardiovascular, aunque en la práctica clínica no se utilizan tanto dado que no constituyen dianas terapéuticas y que su determinación no es tan asequible para muchos médicos.

El tratamiento de la dislipemia para mantener las cifras de lípidos dentro de los límites normales es uno de los principales objetivos, tanto en la prevención primaria como secundaria. Y, por tanto, la determinación de los lípidos en los exámenes médicos de salud laboral es imprescindible.

El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) han publicado una nueva Guía, en la que establece que el tratamiento con estatinas debería extenderse a todos los individuos  $\geq 21$  años, que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- ECV diagnosticada.
- c-LDL  $> 190$  mg/dL.
- Diabetes mellitus (personas de 40-75 años) con cifras de c-LDL de 70-189 mg/dL.
- Riesgo cardiovascular  $\geq 7.5\%$  según la escala SCORE<sup>132</sup>.

Esta nueva guía ha recibido críticas por varios motivos, como que:

- Muchas personas mayores de 65 años tendrán un riesgo  $\geq 7,5\%$  independientemente de sus niveles de colesterol.
- Por el contrario, no es posible encontrar sujetos menores de 40 años con un riesgo de 7,5% (en el sistema SCORE no se cuenta antes de esa edad), por lo que no se estudiará sus niveles de colesterol. Sin embargo, respecto a otros factores de riesgo cardiovascular, sí se les dan los consejos o, en su caso, la medicación para ayudarle, por ejemplo, a abandonar el hábito tabáquico<sup>133, 134</sup>.

### III) Tabaco

Existe abundante documentación que prueba los efectos adversos que el tabaco ejerce sobre la salud. Estos efectos dependen de la cantidad de tabaco que se fuma a diario y de la antigüedad en el hábito. Además, el tabaco posee un efecto sinérgico con otros factores de riesgo cardiovascular, como la edad, el sexo, la HTA y la diabetes.

Según la OMS, la prevalencia global del hábito tabáquico en el mundo en las personas mayores de 15 años de edad en 2012, era del 36,1% en varones y del 6,8% en las mujeres. En Europa es algo más alta, 39% en hombres y 19,3% en mujeres. En España, ese mismo año era del 33,7% en varones y 28% en las mujeres<sup>135</sup>.

Se considera que el tabaco es el causante del 50% de las muertes evitables que se producen en los fumadores, la mitad de ellas debidas a ECV.

Mirando la tabla SCORE se puede comprobar que el riesgo de sufrir un evento cardiovascular fatal es aproximadamente el doble en fumadores que en no fumadores. Incluso, un individuo que tenga una cifra de colesterol total en sangre de 310 mg/dL puede tener un riesgo hasta 10 veces menor que otro que tenga una cifra de 190 mg/dL pero que sea varón, hipertenso y fumador.

El efecto nocivo del tabaco está en relación directa con la dosis y con el tiempo de duración del hábito. El consumo de cualquier tipo de tabaco y en cualquiera

de sus formas (cigarrillo, cigarro puro, pipa...) tiene efectos dañinos para la salud cardiovascular. Y también afecta a las personas no fumadoras que inhalan el humo de los fumadores<sup>136</sup>.

Proporcionalmente, el riesgo es mayor en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia puede ser debida a que las mujeres metabolizan la nicotina más deprisa que los hombres, especialmente si están tomando fármacos anticonceptivos, según se recoge en la última Guía Europea de Prevención Cardiovascular.

Se ha demostrado relación causal directa entre el tabaco y la coronariopatía (incluyendo IAM y muerte súbita), accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica y aneurismas de Aorta abdominal. Los efectos nocivos del tabaco incluyen disfunción endotelial (por disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico), inflamación (con el consiguiente aumento de formación de placas de ateroma), resistencia a la insulina, dislipemia, alteraciones hemodinámicas e hipercoagulabilidad<sup>137, 138, 139</sup>.

Un estudio realizado sobre una población de 24.389 hombres y 35.078 mujeres demostró que el hábito tabáquico está asociado a una mayor prevalencia de Síndrome Metabólico, independientemente del sexo y del Índice de Masa Corporal. Todos los fumadores presentaron niveles más bajos de HDL-c y mayores de triglicéridos y de perímetro abdominal<sup>140</sup>.

Recientemente, se han publicado también sus efectos adversos sobre el Sistema Nervioso Autónomo (tanto en fumadores como en no fumadores expuestos al humo del tabaco), en el que provoca un aumento de la actividad simpática, que contribuye al aumento del riesgo de fibrilación auricular, de arritmias ventriculares, de muerte súbita y de infarto agudo de miocardio<sup>141</sup>.

En los cigarrillos hay muchas sustancias tóxicas implicadas en la patogénesis de la ECV. Los efectos del tabaco sobre la aparición y desarrollo de la ECV se producen fundamentalmente por tres de las sustancias que se encuentran en él<sup>142</sup>:

- La nicotina: actúa en el cerebro como un agente simpaticomimético (uniéndose a los receptores colinérgicos nicotínicos). Estimula la liberación de catecolaminas, que aumentan la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la contractilidad del miocardio, lo que aumenta el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno. La nicotina también produce vasoconstricción, actuando sobre los receptores alfa-adrenérgicos y ocasionando disfunción endotelial. Todo esto provoca un descenso del flujo sanguíneo tanto coronario como cerebral.
- El monóxido de carbono (producido por la combustión y presente en el humo del tabaco). Se une a la hemoglobina desplazando al oxígeno que llega en menor cantidad a los órganos del cuerpo. Esto produce una isquemia relativa, que puede ocasionar eventos más graves. Por otra parte, como respuesta a la hipoxemia, se incrementa la masa de glóbulos rojos produciendo hiperviscosidad de la sangre, lo cual contribuye a la hipercoagulabilidad en los fumadores.

- Altos niveles de gases oxidantes (como óxidos de nitrógeno y radicales libres): presentes en el humo del tabaco. Inducen inflamación, disfunción endotelial y oxidación de los lípidos, que son mediadores en la patogénesis de la ECV. Estos gases también contribuyen a la activación plaquetar, la trombogénesis y al incremento del fibrinógeno en el plasma.

En la práctica clínica, el médico siempre debe recomendar al paciente el abandono del hábito tabáquico y apoyarlo durante el proceso. Existen varios estudios que demuestran el efecto beneficioso que tiene para la salud el dejar de fumar<sup>143, 144</sup> y la importancia de las campañas de salud pública para trabajar sobre este tema<sup>145, 146</sup>.

#### IV) Sobrepeso y obesidad

La OMS define el sobrepeso y la obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”.

La prevalencia estimada para España en 2010 por la OMS fue del 62% de sobrepeso (67,7% en varones y 56,6% en mujeres) y el 26,6% de obesidad (26,5% en varones y 26,7% en mujeres).

A nivel mundial, sus estimaciones más recientes recogen que:

- La prevalencia mundial de la enfermedad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014.

- En 2014, el 39% de las personas adultas de 18 años o más, tenían sobrepeso y el 13% eran obesas<sup>147</sup>.

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas. En el mundo, se ha producido un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos que son ricos en grasa, sal y azúcares pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes, y, por otra parte, un descenso en la actividad física. La obesidad es un factor de riesgo que puede y debe ser modificado. La OMS ha desarrollado una Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud, para apoyar políticas y medidas orientadas a promover dietas sanas e incrementar la actividad física en toda la población.

Diversos estudios han demostrado que la obesidad se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>148</sup> y por todo tipo de enfermedades<sup>149, 150</sup>.

El exceso de peso tiene importantes efectos negativos sobre el metabolismo<sup>151</sup>. Se considera un factor de riesgo cardiovascular que además, también ejerce un efecto causal en otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus tipo 2<sup>152, 153, 154, 155, 156</sup>. También se ha demostrado que se asocia frecuentemente a la apnea obstructiva del sueño que, a su vez, repercute en la enfermedad cardiovascular<sup>157</sup>.

El riesgo es mayor cuanto mayor es el exceso de grasa y cuanto más tiempo se haya estado expuesto a este factor<sup>158</sup>.

Por otra parte, numerosos estudios han puesto de manifiesto la importancia de la distribución de la grasa corporal, especialmente su acumulación en el abdomen, que constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente<sup>159, 160</sup>. Esta obesidad central está relacionada con exceso de grasa visceral, que parece ser la grasa metabólicamente más activa y que se relaciona con un gran número de anomalías metabólicas, como la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, HTA y alteraciones del perfil lipídico (con aumento de triglicéridos y LDL-colesterol y disminución de HDL-colesterol)<sup>161, 162</sup>.

La obesidad produce en el organismo cierto grado de inflamación crónica, estrés oxidativo y disfunción endotelial que aumenta el riesgo cardiovascular. La obesidad, asociada a otros trastornos, como la intolerancia a la glucosa, la dislipemia y la elevación de la presión arterial, constituye el grupo de alteraciones metabólicas englobadas bajo el nombre de Síndrome Metabólico<sup>163, 164</sup>.

Los criterios para la identificación del Síndrome Metabólico, con el aumento de riesgo cardiovascular que supone, son la presencia de al menos tres de las condiciones<sup>165</sup> recogidas en la **Tabla 4**.

En España, el estudio DARIOS publicado en 2012, determinó la prevalencia del Síndrome Metabólico en el 31% (32% en varones y 29% en mujeres)<sup>166</sup>.

Perímetro de cintura	≥ 102 cm en varones u 88 en mujeres
Triglicéridos en suero	≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en varones o 50 mg/dl en mujeres o tratamiento farmacológico
Presión arterial	≥ 130 mmHg/85 mmHg o tratamiento farmacológico
Glucosa en suero	≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico

**Tabla 4. Factores que constituyen el Síndrome Metabólico**

#### V) Sedentarismo

Se refiere a la actividad física que realiza un individuo. Puede definirse siguiendo distintos criterios, como el tiempo dedicado a realizar actividad física, el gasto energético producido o, por el contrario, considerando el tiempo que pasa sentado o recostado.

Se considera que una persona sedentaria es la que realiza menos de 30 minutos de actividad física moderada durante la mayoría de los días de la semana.

La OMS considera que el sedentarismo es la cuarta causa de mortalidad en el mundo (después de la HTA, el tabaco y la hiperglucemia).

La inactividad física puede contribuir a un mayor índice de obesidad<sup>167</sup> y se asocia a un mayor riesgo cardiovascular y a una mayor mortalidad por cualquier causa<sup>168, 169, 170</sup>.

Un estudio realizado en España sobre una población perteneciente a la cohorte del *Aragon Workers' Health Study*, muestra que los trabajadores varones más sedentarios presentan peor perfil metabólico, con marcadores más altos de resistencia a la insulina e inflamación<sup>171</sup>. Además, este y otros estudios han evidenciado que, independientemente de la actividad física realizada, existe una asociación directa entre el tiempo que un individuo pasa sentado y la alteración de los marcadores inflamatorios y de resistencia a la insulina<sup>172, 173</sup>. Otra investigación reciente ha establecido también una relación causal entre el tiempo pasado en posición tumbado con un incremento de mortalidad por ECV y por cualquier causa, incluso entre sujetos físicamente activos<sup>174</sup>.

Para detectar el sedentarismo se suelen emplear métodos subjetivos, como la entrevista personal o los cuestionarios de actividad física validados y también métodos objetivos, como los podómetros, que ofrecen mediciones de los pasos dados, y los acelerómetros, que miden la frecuencia, duración e intensidad de la actividad física realizada (y, por tanto, se puede estimar el gasto energético).

El gasto energético se puede expresar de distintas formas, entre ellas mediante el número de MET (*metabolic energy turnover*) asociados a la actividad realizada. Un MET se define como 1kcal/kg/min y equivale al gasto energético en reposo por minuto. También equivale a la cantidad de oxígeno necesaria para mantener durante un minuto las funciones metabólicas del organismo con el individuo en reposo y sentado (3,5 ml/kg/min). Actualmente se utiliza como referencia el compendio de actividades físicas elaborado por Ainsworth en

2011, en el que a cada tipo de actividad física se le asigna un número de MET<sup>175</sup>.

Si se determina la presencia de sedentarismo en los pacientes, se debe dar el consejo oportuno para incrementar la actividad física.

La Guía Europea de Prevención Cardiovascular reconoce que la actividad física regular y el ejercicio físico de tipo aeróbico disminuyen significativamente (20-30%) el riesgo de muerte por cualquier tipo de patología cardiovascular en sujetos sanos, tanto en hombres como en mujeres y en todas las edades.

Entre los efectos beneficiosos del ejercicio físico aeróbico practicado con regularidad, está el de facilitar que el oxígeno se utilice de forma más eficaz en el trabajo muscular y, por otra parte, que disminuya la demanda de oxígeno para realizar el mismo trabajo. También se ha demostrado que produce una mejor perfusión del miocardio, aumentando el diámetro interior de las arterias Coronarias, incrementando la microcirculación y mejorando la función endotelial.

También hay evidencias de sus efectos antitrombóticos en caso de rotura de una placa de ateroma, como el incremento del volumen plasmático, la disminución de la viscosidad sanguínea y de la agregación plaquetaria, junto con una mayor capacidad trombolítica.

La actividad física ha demostrado también efectos beneficiosos sobre muchos de los factores de riesgo cardiovascular ya establecidos, como por ejemplo la tensión arterial, controlando las cifras en sujetos normotensos y ayudando a reducirlas en los que ya presentan HTA; sobre la obesidad, contribuyendo en gran medida a controlar el peso corporal; sobre la dislipemia, aumentando el HDL-colesterol y sobre el metabolismo de la glucosa, disminuyendo el riesgo de la aparición de diabetes mellitus.

Por último, la Guía Europea de Prevención Cardiovascular recoge que el entrenamiento físico hace que el miocardio aumente su tolerancia a la isquemia, debido a la isquemia transitoria que se da durante el ejercicio. Esto hace que el miocardio esté preparado para soportar una isquemia más prolongada que, en caso de producirse, tendría un menor efecto nocivo sobre él y habría menos riesgo de que se originase una taquiarritmia ventricular letal.

Recientemente, se ha publicado un estudio que establece que realizar un ejercicio equivalente a un paseo a paso ligero durante 20 minutos al día puede disminuir significativamente (entre el 16 y el 30%) el riesgo de muerte prematura de una persona<sup>176</sup>.

Los beneficios de la actividad física son mayores que los posibles perjuicios, en general lesiones musculoesqueléticas leves. Para evitarlas, se debe recomendar comenzar la actividad física de forma moderada e ir aumentando gradualmente la intensidad<sup>177</sup>.

## VI) Diabetes mellitus

La prevalencia de la diabetes se ha incrementado en todo el mundo en las últimas décadas<sup>178</sup>. Se estima que entre 2010 y 2030 aumentará un 20% en los países desarrollados y un 69% en los países en vías de desarrollo<sup>179</sup>, con el problema que esto supone para la salud de los individuos y la gran carga económica para los sistemas sanitarios.

Se calcula que la diabetes acorta la vida de un paciente de 50 años en unos 6 y, aproximadamente, el 58% de este efecto se debe al incremento de la ECV<sup>180</sup>.

Los pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) con algún otro FRCV presente o con afectación de algún órgano diana, se consideran de muy alto riesgo cardiovascular, según la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Los diabéticos que no presentan otros FRCV ni daño en órganos diana, son de alto riesgo cardiovascular.

El riesgo cardiovascular se incrementa desde que empieza a alterarse el metabolismo de la glucosa, antes de que se presente la diabetes mellitus.

La diabetes tipo 2 generalmente se asocia al Síndrome Metabólico, por lo que el riesgo cardiovascular total en la diabetes se incrementa debido a la interacción de todos los factores que lo constituyen<sup>181</sup>.

Según el R.D. 1696/2007, que regula los Reconocimientos Médicos Previos a Embarque, las personas con diabetes mellitus se considerarán no aptas para trabajar a bordo de buques. Excepcionalmente, se podrá autorizar el embarque, siempre que el paciente tenga un control metabólico adecuado (con informe favorable del especialista), sea consciente y buen conocedor de su patología y el manejo de la misma, y pueda seguir los cuidados necesarios a bordo. Por todos estos motivos, no es habitual encontrar enfermos de diabetes mellitus entre nuestros pacientes.

En el grupo estudiado para este trabajo, se han incluido individuos en activo, de edades entre los 22 y los 66 años de edad. De ellos, ninguno era diabético. Algunos presentaron discretas elevaciones de la glucemia basal y, en un caso, intolerancia a la glucosa, sin que existiera en el momento del reconocimiento médico, diagnóstico de diabetes mellitus.

## VII) Factores psicosociales

Los factores psicosociales también tienen efectos sobre la patología cardiovascular<sup>182, 183</sup>. La Guía Europea de Prevención Cardiovascular y diversas investigaciones han destacado que:

- El nivel socio-económico bajo, con menor educación, peor trabajo, ingresos más bajos, vivienda de peor calidad y en peores zonas<sup>184</sup>, inciden en un incremento de la mortalidad en general y por ECV en particular<sup>185, 186, 187, 188, 189</sup>.

- El estrés en el trabajo hace que aumente el riesgo cardiovascular<sup>190, 191</sup>, elevando la presión arterial<sup>192</sup> y también hace que los trabajadores adopten peores hábitos de vida<sup>193</sup>, dieta más incorrecta, hábito tabáquico<sup>194</sup>, mayor consumo de alcohol<sup>195</sup>, con las consecuencias de desarrollo de obesidad, diabetes, etc.<sup>196, 197, 198</sup>.
- También influyen negativamente la depresión y la ansiedad<sup>199</sup>, el tipo de personalidad hostil o la ira, con tendencia a la agresividad y a las malas relaciones en su entorno o a la inhibición social<sup>200</sup>.

Todos estos factores contribuyen a aumentar el riesgo de desarrollar ECV y, si se presenta, empeoran su curso clínico y su pronóstico<sup>201, 202</sup> y dificultan la adhesión del paciente al tratamiento farmacológico<sup>203, 204</sup> y a un estilo de vida saludable.

En la mayoría de los casos, coinciden todos los factores psicosociales de riesgo en las mismas personas o grupos. Por ejemplo, los individuos (tanto los hombres como las mujeres) de nivel socioeconómico bajo y con estrés crónico, tienen más posibilidad de sufrir depresión, angustia y aislamiento social. Además, son más frecuentes en ellos los malos hábitos de vida, como el tabaco, la comida menos equilibrada, el sedentarismo y menor adherencia a los consejos y tratamientos médicos. La Guía Europea recoge que en personas con depresión o con estrés crónico, se han visto alteraciones en el Sistema Nervioso Autónomo en el eje hipotálamo-pituitario y en otros marcadores endocrinos que alteran los procesos de hemostasis y de inflamación, la función endotelial y la vascularización del miocardio.

Por todo ello resulta imprescindible indagar en la entrevista médica acerca de la situación psicosocial del paciente.

#### VIII) Otras patologías

Según las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular, algunas enfermedades se asocian a la ECV, como:

- la gripe
- la enfermedad renal crónica
- la apnea obstructiva del sueño
- la disfunción eréctil
- algunas enfermedades autoinmunes: psoriasis, artritis reumatoide y L.E.S.
- la periodontitis
- la afectación vascular después de tratamiento con radioterapia y después de un trasplante de corazón.

#### **Biomarcadores emergentes de riesgo cardiovascular en salud laboral**

En la actualidad, se conoce muy bien la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica, que se desarrolla de forma progresiva en distintas fases, y que supone disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo, proteólisis y la trombosis, que pueden provocar Síndrome Coronario Agudo o Accidente Cerebrovascular, ocasionando la muerte del paciente o dejándole graves secuelas.

Es decir, que la enfermedad cursa durante mucho tiempo de modo subclínico y siguen dándose con frecuencia eventos isquémicos agudos en sujetos aparentemente sanos.

Por esta razón, se insiste cada vez más en la importancia de la prevención de la enfermedad cardiovascular, detectando y evitando lo más precozmente posible los factores de riesgo, empleando todos los medios disponibles, por ejemplo, las técnicas de imagen (Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada) para diagnosticar la existencia y alcance de la aterosclerosis.

En esta misma dirección de la detección precoz y la prevención, se han descubierto diversos marcadores en la sangre, que están implicados en las distintas fases del desarrollo y rotura de la placa de ateroma. Por ejemplo:

- En la fase de disfunción endotelial: se han detectado varias moléculas de adhesión, entre las que destaca la ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) y otras, como la VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) y las selectinas E y P, aunque sin que su valor pronóstico haya sido confirmado hasta el momento.
- En la inflamación se producen:
  - Citoquinas: las más conocidas son las alfa, como las interleucinas (la interleucina 6 se ha evaluado en algunos estudios como predictor de fallecimiento por coronariopatía), y beta, como la MCP-1 (*monocyte chemoattractan protein-1*), cuyo valor diagnóstico y pronóstico también se ha estudiado en diferentes investigaciones.

- Proteína C reactiva (PCR): es, sin duda, el marcador inflamatorio más conocido. Diversos estudios han demostrado que la concentración en sangre de este marcador tiene un valor predictor de eventos cardiovasculares.
- Respecto al estrés oxidativo, la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA2) es una lipasa independiente del calcio secretada por leucocitos y asociada con las LDL circulantes y los macrófagos en la placa de ateroma. Junto con la PCR es el predictor de riesgo cardiovascular mejor estudiado.
- En la inestabilidad y rotura de la placa de ateroma, parece que el factor más importante es la acción de varias enzimas proteolíticas, de entre las que las metaloproteinasas (MMP) han sido las más estudiadas, estableciéndose su asociación con los eventos cardiovasculares.
- El sistema CD40/CD40L también está relacionado con la inestabilidad de la placa de ateroma<sup>205</sup>.

La investigación continúa, con el fin de descubrir nuevos mediadores involucrados en la enfermedad cardiovascular mediante, por ejemplo, la genómica y la proteómica, que pueden ser herramientas fundamentales para la identificación de genes y proteínas que impliquen una mayor predisposición a sufrir eventos cardiovasculares.

De todos los nuevos biomarcadores que han sido estudiados en los últimos años, se optó por incluir en este trabajo la determinación, en los casos seleccionados, de los siguientes:

- La Glicohemoglobina (HbA1c), como marcador de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono
- La Proteína C Reactiva ultrasensible (hs-PCR), como marcador de la inflamación.
- La Microalbuminuria, como indicador del daño orgánico provocado por la inflamación y la disfunción endotelial.
- La hormona TSH, propugnada por diversos estudios como indicador de riesgo cardiovascular cuando se encuentra en valores superiores o inferiores a los normales.

Todo ellos cumplen los requisitos de un marcador ideal: específico, sensible, predictor, sólido (rápido, simple y económico), estable (iguales concentraciones a cualquier hora del día), no invasivo y válido tanto en modelos animales/celulares como en humanos, han sido estudiados ampliamente, de ellos se han demostrado muchas evidencias en cuanto a su importancia como factores predictores de riesgo cardiovascular<sup>206</sup>, y resultan fácilmente accesibles en la práctica clínica habitual.

#### 1. Hemoglobina glicosilada (Glicohemoglobina, HbA1c)

Mide los niveles de glucosa en la sangre durante las 8-12 semanas anteriores a su determinación.

Los valores de la glucosa en la sangre sufren variaciones por lo que, además de su valor basal, es necesario medir los niveles a largo plazo, mediante la Glicohemoglobina.

La Asociación Americana de Diabetes y la OMS consideran imprescindible la determinación de la Hemoglobina Glicosilada, junto con la glucemia basal y la sobrecarga oral de glucosa, en el diagnóstico de diabetes mellitus. Se considera positivo cuando su valor es  $\geq 6,5\%$  (aunque valores inferiores no excluyen la presencia de Diabetes)<sup>207, 208</sup>.

También se ha determinado su importancia como marcador en la evolución, el pronóstico<sup>209, 210</sup> y en el tratamiento de la diabetes mellitus<sup>211, 212, 213, 214</sup>.

Como biomarcador tiene muchas ventajas, ya que no necesita ninguna preparación ni dieta previa por parte del paciente; solo hace falta una muestra de sangre (frente a la sobrecarga oral de glucosa) y su determinación en el laboratorio resulta fácil. Se considera que en un paciente bien controlado, la determinación de la hemoglobina glicosilada debe realizarse cada seis meses y cada tres en los pacientes peor controlados o en los que se introducen modificaciones en su tratamiento<sup>215</sup>.

También tiene algunas limitaciones, como que no resulta fiable en situaciones en las que la vida media de los eritrocitos está acortada, como en las anemias (en la anemia ferropénica, la HbA1c resulta falsamente elevada, mientras que en una hemorragia aguda, anemia hemolítica o transfusión reciente, la cifra de HbA1c aparecerá más baja de lo que está en realidad)<sup>216</sup>.

Se ha demostrado una asociación significativa entre los niveles elevados de HbA1c y una mayor complejidad y gravedad de la patología coronaria, incluso

en personas no diabéticas<sup>217, 218, 219</sup>, en investigaciones que observaron niveles más altos de HbA1c que en sujetos sanos, aunque inferiores a los de los diabéticos. Se considera que el valor de HbA1c a partir del cual resulta predictor de coronariopatía isquémica, es el de 5,7%<sup>220</sup>. Es un estado considerado como “prediabetes”, en los que los niveles de HbA1c son inferiores a 6,5%, pero superiores a los de los individuos sanos (y generalmente, con glucemias basales de entre 100 y 125 mg/dl)<sup>221, 222, 223, 224</sup>. En estos pacientes es muy importante introducir modificaciones en los hábitos de vida para evitar la instauración de la diabetes<sup>225</sup>.

Cuando se decidió incluir la HbA1c en este trabajo, había suficientes evidencias en estudios sobre población general de su utilidad como biomarcador de riesgo cardiovascular, su asociación con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluidos los ACV<sup>226</sup>, en individuos no diabéticos<sup>227, 228, 229, 230</sup>, su valor predictor de mortalidad por cualquier causa, también la de origen cardiovascular en personas no diabéticas que tienen un riesgo cardiovascular intermedio-alto<sup>231</sup>. Se conocía que hay mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los sujetos con niveles de HbA1c cercana al 6,0% y aún más en los que tenían niveles de 6,0-6,4%<sup>232</sup>; que los niveles de HbA1c son significativamente ( $p < 0.001$ ) superiores en sujetos no diabéticos con patología cardiovascular (5.80 +/- 0.20%), que en los individuos sanos (4.32 +/- 0.34%)<sup>233</sup>. Se habían encontrado evidencias de mayor calcificación en las arterias coronarias en mujeres con niveles más altos de HbA1c<sup>234</sup>, así como de una menor distensibilidad de la pared aórtica y una mayor masa del ventrículo izquierdo en sujetos no diabéticos<sup>235</sup>. También se había demostrado que la

asociación entre HbA1c y enfermedad cardiovascular es mayor si además existe inflamación, con aumento de la hs-PCR<sup>236</sup>.

Últimamente se están investigando y empleando otros biomarcadores que complementan la información obtenida de la HbA1c para el control de la glucemia y para predecir las complicaciones cardiovasculares de la diabetes, como la Albúmina Glicosilada, la Fructosamina y el 1,5-anhidroglucitol<sup>237, 238, 239, 240, 241</sup>.

## 2. Proteína C reactiva ultrasensible (hs-PCR)

La Proteína C reactiva está formada por 5 subunidades, es producida por el hígado, pero también por los leucocitos y los adipocitos.

Se sabe que el daño tisular, las infecciones, las inflamaciones y la mayor parte de las formas no fisiológicas de estrés, se asocian al aumento de los valores de PCR circulante.

En algunas situaciones clínicas, como sepsis, trauma agudo o necrosis tisular, en personas con enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, linfoma y otras, se producen elevaciones importantes de PCR. Como marcador de ECV, sus incrementos son mucho más pequeños. Por eso se determina mediante un examen más sensible (hs-PCR).

La hs-PCR es el marcador de inflamación más conocido y más estudiado en el campo de las enfermedades cardiovasculares. Su posible utilidad clínica se

debe a su valor predictor de enfermedad coronaria en la población aparentemente sana y también en los pacientes de alto riesgo<sup>242, 243, 244</sup>.

Se trata de un marcador que aporta información independiente y tiene una aceptable relación coste-efectividad, una estandarización adecuada, un punto de corte validado, una alta sensibilidad, así como estabilidad y condiciones de almacenamiento sencillas<sup>245</sup>.

Los valores elevados de hs-PCR se han asociado a un mayor riesgo de coronariopatía isquémica y de ACV<sup>246, 247, 248</sup> y a mayor mortalidad por cualquier causa<sup>249</sup>.

También se ha demostrado que las estatinas<sup>250</sup> y la actividad física<sup>251, 252</sup> pueden disminuir su concentración en sangre lo que, a su vez, se asocia a menor número de eventos cardiovasculares.

Diversos estudios sugieren que los individuos que tienen valores de hs-PCR superiores a la media tienen también mayor índice de masa corporal y de obesidad abdominal, así como mayor prevalencia de diabetes y síndrome metabólico; también hay mayor número de fumadores entre ellos<sup>253, 254, 255, 256</sup>.

### 3. Hormona Estimulante del Tiroides (TSH)

La función tiroidea está estrechamente relacionada con el corazón. Y la disfunción tiroidea tiene efectos negativos sobre la salud cardíaca, especialmente por la alteración del perfil lipídico<sup>257</sup>.

Los pacientes con hipertiroidismo suelen presentar taquicardia, sudoración, nerviosismo, ansiedad e insomnio. Tienen mayor riesgo de mortalidad por patología cardiovascular (en ellos, la primera causa de muerte es el fallo cardíaco<sup>258</sup>), con mayor incidencia de fibrilación auricular e hipertrofia del ventrículo izquierdo, incluyendo la disfunción diastólica<sup>259</sup>. Mediante técnicas de imagen, se ha comprobado la presencia de alteraciones en la función e hipertrofia del ventrículo izquierdo, alteración de la función diastólica en ambas aurículas y fallo cardíaco con y sin alteración de la fracción de eyección en pacientes hipertiroides<sup>260</sup>. El riesgo de mayor morbilidad cardiovascular permanece en el tiempo, incluso después de haber corregido el hipertiroidismo<sup>261</sup>. También tienen menor densidad ósea y mayor riesgo de fracturas<sup>262</sup>.

El hipotiroidismo, por su parte, suele ir asociado a niveles elevados de colesterol total, LDL-c, triglicéridos y otros lípidos asociados a la patología cardiovascular<sup>263</sup>.

Cuando la disfunción tiroidea no presenta síntomas, sino que es subclínica, aparecen niveles alterados de la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) en la sangre, disminuidos en el caso del hipertiroidismo subclínico y elevados en el

del hipotiroidismo, con cifras normales de las hormonas T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> en ambos casos.

Existen numerosas evidencias de que la alteración de los niveles de la TSH en sangre (tanto elevados como disminuidos), está relacionada con el riesgo de enfermedad cardiovascular, en comparación con los individuos con cifras normales de TSH<sup>264</sup>.

El hipertiroidismo subclínico parece tener relación con una discreta elevación de la mortalidad cardiovascular, que aumenta con la edad y con los niveles muy bajos de TSH, especialmente cuando las cifras son < 0,10 mIU/L<sup>265, 266</sup>.

El hipotiroidismo subclínico, por su parte, se ha asociado específicamente con alteración del perfil lipídico (aumento de triglicéridos, índice aterogénico, disminución del HDL-c)<sup>267, 268</sup>, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, aterosclerosis coronaria<sup>269, 270, 271</sup>, mayor riesgo de eventos isquémicos, muerte por coronariopatía isquémica y muerte por fallo cardíaco, sobre todo en pacientes con cifras de TSH ≥ 10.0 mIU/L<sup>272, 273</sup>.

Un estudio reciente estableció, mediante el análisis de los datos obtenidos de fuentes oficiales (hospitales, registros de mortalidad, etc) que, en España, hay más de 2 millones de personas con hipotiroidismo subclínico, que sufren alrededor de 12.608 eventos cardíacos y 1.388 muertes al año por esa causa. Además, siguiendo la metodología de la OMS, calcularon que entre un 1,6 y un 7,3% de los DALYs por patología cardiovascular se puede atribuir al

hipotiroidismo subclínico<sup>274</sup>. Los DALYs (Disability Adjusted Life Years), son los años potenciales de vida perdidos más los años vividos con discapacidad; es un indicador que permite medir las pérdidas de salud que representan para una población, la mortalidad prematura y la discapacidad asociadas a una enfermedad<sup>275</sup>.

#### 4. Microalbuminuria

Se define como la excreción de entre 30 y 300 mg de albúmina al día. Si la cifra es menor de 30 mg, es negativo; si es mayor de 300, ya se trata de macroalbuminuria. Se halla mediante análisis de orina de 24 horas o bien obteniendo el cociente albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina (preferentemente, la primera de la mañana). Se puede expresar en distintas unidades.

La microalbuminuria es un marcador de daño renal, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por lo que se recomienda que se mida periódicamente en ellos para prevenir el desarrollo de la ECV<sup>276, 277, 278</sup> y en pacientes con HTA, incluso en aquellos casos en los que la tensión arterial está bien controlada<sup>279</sup> y supone un riesgo mucho más elevado en los hipertensos con resistencia al tratamiento<sup>280</sup>.

Refleja un trastorno generalizado de la función endotelial, que está presente en las fases más precoces de la enfermedad ateromatosa, por lo que también es considerada como marcador independiente de la enfermedad cardiovascular en la población general<sup>281</sup>. También se considera útil como marcador del

tratamiento farmacológico<sup>282, 283</sup>. Su reducción (especialmente por inhibidores del sistema renina-angiotensina), ha mostrado menor progresión de la enfermedad renal y reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>284</sup>.

Es un marcador relativamente fácil y barato de analizar y, dada su implicación en la patología renal y en la enfermedad cardiovascular, muchos autores recomiendan su determinación en la prevención primaria de estas patologías<sup>285, 286, 287, 288</sup>.

En España, un estudio poblacional ha demostrado mayor prevalencia de microalbuminuria a mayor edad. También, la asociación significativa de niveles de microalbuminuria elevados con diabetes mellitus, HTA, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y algunos hábitos de vida, como el tabaquismo y la actividad física<sup>289</sup>.

Actualmente, continúa la investigación sobre nuevos marcadores para detectar precozmente y evitar la progresión de la nefropatía diabética, como los exosomas<sup>290</sup>, transferrina, inmunoglobulina G y M, ceruloplasmina<sup>291</sup>, hs-troponina I<sup>292</sup>, etc.

## JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), dependiente del Ministerio de Empleo y Seguridad Social, en su Informe de 2013 sobre el estado de la seguridad y salud laboral en España<sup>293</sup>, recoge que en cuanto a siniestralidad laboral, la pesca destaca como una de las actividades más peligrosas, habiéndose encontrado que:

- El Índice de incidencia (número de accidentes que se producen en un período determinado por cada 100.000 trabajadores afiliados con la contingencia de accidentes de trabajo y enfermedad profesional cubierta) es, actualmente, más del doble que en el resto de las actividades.
- La gravedad de los accidentes (con baja en jornada de trabajo), incluyendo los mortales, es el triple en la pesca que en el resto de actividades.
- El riesgo de accidente por las denominadas “formas no traumáticas” (engloba infartos de miocardio y ACV, producidos a causa del trabajo o como consecuencia del agravamiento por el trabajo de alguna lesión anterior del trabajador), en la pesca es cuatro veces mayor que en el resto de las actividades. El INSHT sugiere que este mayor riesgo “puede relacionarse tanto con los estilos de vida como con el envejecimiento de los trabajadores del sector o con los tiempos de trabajo que incluyen períodos prolongados e ininterrumpidos en el centro de trabajo”.

Incluso ha puesto en marcha un portal del sector marítimo pesquero, en el que se recogen los estudios y novedades en materia de seguridad e higiene y prevención de riesgos laborales a bordo<sup>294</sup>.

La mayor parte de la siniestralidad laboral en esta población se debe al propio trabajo a bordo, en tareas rutinarias, como el manejo de maquinaria, las maniobras de pesca, el procesamiento de las capturas, etc., que generalmente ocasionan patología musculoesquelética de diversa gravedad.

Los hundimientos, incendios, colisiones, abordajes pueden provocar numerosas víctimas a bordo aunque, afortunadamente, no son los casos más habituales.

Los accidentes y enfermedades a bordo tienen, además del impacto directo sobre la salud de los trabajadores, una gran repercusión negativa sobre la productividad de las empresas pesqueras y navieras.

Por todas estas razones, cada vez es mayor el interés en aumentar la seguridad laboral en los trabajadores del mar y evitar los riesgos derivados de esta actividad, y se están poniendo en marcha actividades y programas que implican a todos los estamentos del sector: armadores, patrones, mecánicos y marineros.

Durante las últimas décadas, se han llevado a cabo estudios sobre los factores de riesgo cardiovascular y su prevalencia en los trabajadores del mar en otros países<sup>295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303</sup>.

También se han realizado estudios de mortalidad. Por ejemplo, sendos estudios en marinos británicos y daneses a bordo de buques mercantes, mostraron que el 36-42% de los fallecimientos que se produjeron entre 1980 y 1990 fue por causas naturales (no accidentales). Y entre ellas, las que ocuparon el primer lugar, fueron las enfermedades cardiovasculares que originaron el 55-70% de las muertes<sup>304, 305, 306, 307</sup>.

En España es muy escasa la literatura sobre salud laboral en los trabajadores del mar<sup>308</sup>. Al realizar una búsqueda en PubMed, apenas aparecieron 9 trabajos publicados entre los años 1953 y 2001; otro de 2011 y otro de 2012. De todos ellos, solo 4 fueron publicados en revistas nacionales.

Por otra parte, está demostrado que la intervención médica en las primeras horas resulta crucial en los casos de patología cardiovascular aguda<sup>309, 310, 311, 312</sup>. Sin embargo, el trabajo a bordo de un buque implica frecuentemente el alejamiento de tierra lo que, en el caso de que suceda un evento cardiovascular grave, supondrá una mayor dificultad para proporcionar el tratamiento adecuado a tiempo. En un estudio realizado en Polonia sobre más de 11.000 marinos, se comprobó que solamente el 25% de los que habían sufrido un infarto de miocardio seguían vivos un año después. Esto suponía una clara diferencia respecto a los trabajadores polacos en tierra, por lo que se pudo

concluir que los eventos cardiovasculares a bordo tienen peor pronóstico que los que ocurren en tierra<sup>313</sup>. La mortalidad en las primeras horas tras un evento cardiovascular se produjo en el 50% de los casos, mientras que en los pacientes tratados en tierra fue de un 8% en los casos de infarto agudo de miocardio y de un 30% en los de ACV<sup>314</sup>.

Aunque la incidencia a bordo no difiere mucho de la incidencia en tierra, la mortalidad producida por un evento cardiovascular (la principal causa de muerte no traumática a bordo) es mayor, y esto se atribuye precisamente a la dificultad para acceder al tratamiento médico adecuado<sup>315</sup>.

Por tanto, resulta de gran interés conocer el riesgo cardiovascular de los trabajadores del mar, ya que gran parte de los factores de riesgo conocidos pueden evitarse o disminuirse con las medidas de prevención adecuadas y también debido a la especial gravedad que, como hemos visto, un evento cardiovascular a bordo puede tener para la vida del paciente<sup>316</sup>.

No se puede afirmar con rotundidad que los resultados de los estudios científicos realizados en otros ámbitos laborales sobre los factores de riesgo cardiovascular, se puedan extrapolar al marítimo. Y, por ello, es necesario realizar más estudios en este sector, especialmente en los países con mayor flota pesquera, como España, para conocer mejor los patrones de enfermedad a bordo, las patologías que se deben al estilo de vida peculiar de los trabajadores del mar y las formas más eficaces de prevenirlas y mejorar la salud de esta población.

## **HIPÓTESIS**

De todas estas premisas, surge el planteamiento de que añadir criterios de mejora en los protocolos actuales de los reconocimientos médicos previos a embarque, introduciendo cambios en los criterios de exploración clínica y de estudio de los biomarcadores, dará lugar a una disminución del riesgo cardiovascular en los trabajadores del mar.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos que se marcaron para llevar a cabo este trabajo fueron:

1. Estudiar los factores de riesgo cardiovascular presentes en una población seleccionada de trabajadores del mar en un período concreto de tiempo, el año 2011.
2. Seleccionar una subpoblación de trabajadores para hacerles un seguimiento de factores de riesgo cardiovascular durante al menos dos años.
3. Establecer criterios de mejora de los reconocimientos médicos previos a embarque en relación a la detección precoz de factores de riesgo cardiovascular y a la prevención de la enfermedad cardiovascular.

4. Analizar la importancia de incorporar biomarcadores emergentes en salud laboral y en riesgo cardiovascular a los protocolos de los reconocimientos médicos previos a embarque, concretamente: Hemoglobina glicosilada, Proteína C Reactiva ultrasensible, Hormona Estimulante del Tiroides y Microalbuminuria.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **POBLACIÓN ESTUDIADA**

Se desarrolla un estudio poblacional descriptivo con los trabajadores del mar que pasaron el Reconocimiento Médico Previo a Embarque en el Servicio de Sanidad Marítima de Madrid durante el año 2011, con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

#### Criterios de inclusión:

- Trabajador que acude a reconocimiento médico previo a embarque.
- Edad comprendida entre los 18 y los 66 años.
- Conformidad con su inclusión en este estudio, expresado mediante la firma del consentimiento informado, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos.

### Criterios de exclusión:

- Haber padecido un evento cardiovascular en los últimos 5 años.
- Presentar, en el momento de acudir a reconocimiento médico previo a embarque algún proceso infeccioso o inflamatorio agudo.

La población total estudiada fue de 334 trabajadores.

También se recabó la autorización del Instituto Social de la Marina para utilizar los datos de los pacientes, con las garantías de confidencialidad y disociación de datos que establece la Ley<sup>317</sup>.

## **ESTUDIO REALIZADO A LA POBLACIÓN**

### a) Historia clínica, incluyendo:

- La edad.
- El sexo.
- La raza.
- El puesto de trabajo a bordo: se suele tener en cuenta para valorar algunas patologías, en función del tipo de trabajo y turnos que deba realizar el trabajador.
- Antecedentes personales de patología cardiovascular.
- Antecedentes familiares de patología cardiovascular: pacientes con algún familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura o con HTA o diabetes mellitus.

- Hábitos:

\* Tabaco: tipo de tabaco y unidades consumidas al día.

\* Dieta: se preguntó de forma general si el paciente consideraba que su dieta habitual era “equilibrada” o “no equilibrada”.

\* Ejercicio físico habitual: La OMS da las siguientes recomendaciones, según las evidencias científicas actuales, para los individuos de entre 18 y 64 años de edad que no presenten patologías que los incapaciten o las mujeres en el embarazo y el puerperio:

- Deben realizar semanalmente al menos 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada (entre 3 y 6 METs) o 75 minutos de actividad aeróbica intensa (más de 6 METs), o la combinación equivalente de ambas.
- Se debe repartir el tiempo semanal en fracciones de al menos 10 minutos de duración.
- Aumentando el tiempo de actividad física, hasta 300 minutos de actividad moderada, 150 de actividad intensa o la combinación equivalente de ambas, se aumenta también el beneficio para la salud.
- A la vez también es deseable realizar ejercicios de flexibilidad y estiramientos de todos los grupos musculares posibles, dos o tres veces por semana<sup>318</sup>.

En esas edades, se considera la intensidad de la actividad física (o gasto energético) ligera de 2,0 a 3,9 METs; moderada, de 4,0 a 5,9 y vigorosa, de 6,0 a 8,4 METs<sup>319</sup>.

En el estudio de la actividad física en nuestra población, se incluyó la realizada en su puesto de trabajo, ya que existen notables diferencias entre ellos, y la realizada en su tiempo de ocio. En general, el capitán y los oficiales de puente suelen realizar trabajos más sedentarios que el personal de cubierta, pescadores o el personal de fonda (cocinero, pinches, camareros).

Para cuantificar la actividad física, se utilizó el “Compendio de Actividades Físicas” de Ainsworth, que asigna un número de METs a cada tipo de actividad y se calculó el número total de METs a la semana. Según este cálculo, se asignó a cada paciente a uno de los siguientes grupos de actividad física: “sedentarismo”, “actividad física ligera”, “moderada”, “intensa”.

b) Exploración física completa, incluyendo los valores numéricos de:

- Tensión arterial: mediciones realizadas con tensiómetro de columna de mercurio y estetoscopio Littman. En todos los casos, se determinó la presión arterial dos veces seguidas con el paciente sentado, anotándose la media de las dos cifras.

- Medición de la grasa corporal: el Índice de Masa Corporal (IMC), ha sido muy utilizado en las últimas décadas. Se halla dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Según el IMC, la OMS define:

- sobrepeso: IMC 25-29,9
- obesidad: IMC  $\geq$  30.

El IMC presenta algunas limitaciones para medir la grasa corporal. La principal es que no puede diferenciar entre la masa muscular y la grasa, por lo que, por ejemplo, sujetos con una masa muscular importante y poca grasa serán diagnosticados de sobrepeso. Por otra parte, el IMC tampoco tiene en cuenta la distribución de la grasa corporal, con lo que pacientes con leve sobrepeso pueden tener, sin embargo, un riesgo cardiovascular importante.

Por estas razones, además del Índice de Masa Corporal (IMC), se utilizan otros índices para la valoración de la obesidad, como son el perímetro de la cintura, el índice cintura/cadera y el índice cintura/talla.

También se puede medir la grasa corporal mediante técnicas de imagen (ultrasonidos, TAC, etc.), que son más precisas, pero que se utilizan menos en la práctica clínica por su mayor coste y menor accesibilidad.

En la actualidad, el método más aceptado para la clasificación del sobrepeso y la obesidad sigue siendo el propuesto por el Panel de expertos sobre la obesidad del NHLBI (*American National Heart, Lung and Blood Institute*), en el que se recomienda el uso del perímetro de cintura como un indicador adicional de los factores de riesgo metabólico, dentro de cada categoría del IMC<sup>320</sup>.

La manera adecuada de medir el perímetro de la cintura es hacerlo en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el anterosuperior de la cresta ilíaca, con el paciente en bipedestación.

Los valores del perímetro abdominal asociados a mayor riesgo cardiovascular son: 102 cm en varones y 88 cm en mujeres. Estos rangos son los recomendados para individuos caucásicos, sin que existan evidencias que respalden el uso de valores diferentes para hispanos, negros o indios americanos. Solamente se recomiendan otros rangos para población asiática.

En este estudio no se ha incluido ningún paciente de raza asiática.

La metodología empleada fue:

\* Índice de masa corporal: se halló midiendo y pesando al paciente, vestido con ropa ligera, en báscula romana con tallímetro incorporado de la marca "Seca", modelo 713.

\* Perímetro abdominal: se realizó midiéndolo con un metro en un punto intermedio entre la última costilla y la cresta ilíaca.

c) Cálculo del número total de factores de riesgo cardiovascular presentes en cada paciente.

d) Cálculo del riesgo SCORE de cada trabajador, utilizando las tablas elaboradas para ello, que consideran los factores de riesgo: tensión arterial, colesterol total y hábito tabáquico en hombres y en mujeres entre 40 y 65 años.

e) Determinaciones de laboratorio incluidas en el protocolo de los reconocimientos médicos previos a embarque: se realizó la extracción de sangre tras 9 horas de ayuno. El método utilizado en cada caso fue:

- Glucemia basal: se realizó la medición mediante la técnica Hexoquinasa. El resultado se expresa en mg/dl. Se consideran elevados los valores iguales o superiores a 100 mg/dl.
- Colesterol total: colesterol oxidasa, esterasa peroxidasa. También expresado en mg/dl. Se toman como elevados los valores superiores a 200 mg/dl.
- HDL-colesterol: método directo. Colesterol esterasa, colorimétrico. En este caso, se señalan como factor de riesgo los valores inferiores a 40 mg/dl en varones y a 50 mg/dl en mujeres.
- LDL-colesterol: calculado. Elevados los valores superiores a 180 mg/dl.
- Triglicéridos: lipasa, glicerol kinasa, colorimétrico. Se toma como valor elevado a partir de 150 mg/dl.
- Ácido Úrico: método enzimático, uricasa. Elevado a partir de 7 mg/dl.

Mediante la exploración física minuciosa y la determinación de los parámetros bioquímicos, se estudió también la presencia de Síndrome Metabólico en los pacientes.

f) Marcadores “emergentes” de riesgo cardiovascular: se estudiaron en los sujetos mayores de 50 años y en los menores de 50 años que presentaban alguno de los factores de riesgo cardiovascular: HTA, hiperglucemia, dislipemia u obesidad, o bien antecedentes familiares (familiar de primer grado con ECV

prematura o con diabetes mellitus). Fueron determinados mediante las siguientes técnicas:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): método por HPLC-Calibración NGSP (DCCT). Se expresa en %. Se considera que está presente como factor predictor de riesgo cardiovascular desde 5,7%.
- Proteína C-reactiva ultrasensible (hs-PCR): análisis realizado por inmunoturbidimetría, expresada en mg/dl. Su valor normal es de hasta 0.500 mg/dl.
- TSH: método por quimioluminiscencia. Expresado en microUI/ml. Los valores normales se encuentran comprendidos entre 0.550 y 4.780 microUI/ml.
- Microalbuminuria: método por inmunoturbidimetría. Se expresa en mg/L. Su valor normal es menor 30 mg/L.

El precio total de la analítica del protocolo del reconocimiento médico previo a embarque fue de 7,40 euros por paciente y el de cada parámetro añadido:

- HbA1c: 2,25 euros
- TSH: 5 euros
- hs-PCR: 1,50 euros
- Microalbuminuria: 0,30 euros.

e) Electrocardiograma en reposo. Realizadas las 12 derivaciones: I, II, III, aVF, aVL, aVR y precordiales V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> con electrocardiógrafo modelo Pagewriter Trim II de la marca Philips.

## **SUBPOBLACIÓN**

Al avanzar la investigación, se observó que había una elevada prevalencia de exceso ponderal y de hipercolesterolemia en nuestra población. Dado que, según las normas de los RMPE, los pacientes tienen que volver en uno o dos años, se decidió seleccionar una subpoblación, formada por aquellos individuos que presentaban un IMC > 24.91, darles unas indicaciones y consejos dietéticos generales (disminuir ingesta de grasas e hidratos de carbono y realizar ejercicio físico aeróbico 20-30 minutos diarios) y volver a evaluarlos en los años 2012 y 2013, comprobando en ellos la evolución de los factores: IMC, perímetro abdominal y colesterol total. Debido a las dificultades de seguimiento por las condiciones de trabajo descritas, la subpoblación a la que se pudo dar seguimiento estuvo finalmente formada por 74 pacientes (n'= 74),

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se estudió la distribución de los factores de riesgo en la población, y la posible asociación estadística entre algunas de las variables recogidas. Para dicho estudio, las variables cuantitativas fueron recodificadas y categorizadas según criterios de riesgo. Se utilizó la Chi-cuadrado de Pearson, el estadístico exacto de Fisher (para analizar la relación entre variables categóricas), y la Odds Ratio. Algunas variables fueron dicotomizadas y se buscó la asociación con otras, analizando la Odds Ratio, obtenida mediante Regresión logística binaria. Para el estudio de la asociación entre algunas de las variables cuantitativas se realizaron pruebas de Regresión lineal y Correlación.

Para llevar a cabo este análisis, se utilizó el programa SSPS Statistics 21.

## RESULTADOS

En la descripción de nuestra población encontramos los siguientes resultados:

### 1. Sexo:

La población total fue de 334 individuos (n= 334), de los que 288 (86,2%) eran hombres y 46 (13,8%), mujeres.

### 2. Edad:

La edad que hemos tomado como valor límite de riesgo ha sido 45 años, por ser España uno de los países considerados de bajo riesgo en el sistema SCORE. En nuestra población, 150 individuos (44,9%) tenían 45 años o más en el momento de acudir al Reconocimiento Médico. El resto, 184 (55,1%), eran menores de esa edad.

El rango de edades fue de 23 a 66 años, con una media de 47,13.

### 3. Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular:

En el grupo de pacientes incluidos en este estudio, solamente uno había presentado un evento cardiovascular, concretamente un infarto agudo de miocardio en 1993, sin ninguna secuela, con una recuperación completa de la función hemodinámica cardíaca y habiendo llevado vida completamente normal desde entonces.

4. Antecedentes familiares: hubo 128 pacientes (38,3%) con algún familiar de primer grado con ECV prematura o diabetes mellitus.

5. Actividad física:

En esta población, se determinó sedentarismo en un solo paciente (0,3%); el 75,1% (251 individuos) realizaba una actividad física ligera; el 22,5% (75 pacientes), moderada y el 2,1% (7 pacientes), intensa.

6. Tensión arterial (T.A.):

El número de pacientes con T.A. en cifras de riesgo fue de 134 (40,1%) y los de T.A. normal, 200 (59,9%).

7. Glucemia basal de riesgo ( $\geq 100$  mg/dl):

296 pacientes (88,6%), presentaron cifras normales de glucemia basal, y en 38 de ellos (11,4%), los niveles en el momento del análisis para el Reconocimiento Médico, eran de riesgo.

8. Índice de Masa Corporal:

127 pacientes (38,0%) estaban en su peso normal ( $IMC \leq 24.9$ ); 149 (44,6%) presentaban sobrepeso ( $IMC 24,91-29,9$ ) y 58 (17,4%), obesidad ( $IMC \geq 30$ ).

9. Perímetro de cintura:

244 individuos (73,1%), estaban dentro de los valores normales y 84 (25,1%) superaban dichos valores.

Todos los pacientes incluidos en este estudio eran de raza caucásica, hispanos y negros. No se ha incluido ningún paciente de raza asiática.

10. Colesterol total:

Resultó mayor o igual a 200 mg/dl en 166 pacientes (49,7%) y menor de esa cifra en 168 individuos (50,3%).

11. Colesterol-HDL:

Dentro de los valores normales: 270 pacientes (80,8%). En niveles de riesgo: 59 (17,7%).

12. Colesterol-LDL:

22 pacientes (6,7%) presentaron cifras elevadas de c-LDL, mientras que en 307 eran normales.

13. Triglicéridos:

Cifras normales en 262 individuos (78,4%) y elevadas en 72 (21,6%).

14. Hábito tabáquico:

El número de pacientes no fumadores fue de 222 (66,5%) y 112 (33,5%) el de fumadores.

15. Síndrome Metabólico:

Presente en 48 pacientes (14,4%).

No presente en 285 (85,3%).

16. Número total de factores de riesgo cardiovascular por paciente:

113 individuos (33,8%), no presentaban ningún factor de riesgo; 106 (31,7%), un factor; 68 (20,4%), dos factores; 29 (8,7%), tres factores; 14 (4,2%), cuatro y 4 pacientes (1,2%), cinco.

17. Clasificación según el sistema SCORE:

132 pacientes (39,5%) presentaron riesgo 0%; 98 (29,3%), riesgo del 1%; 50 (15,0%), del 2%; 28 (8,4%), tenían un riesgo del 3%; 8 (2,4%), del 4%; 7 (2,1%), del 5%; 1 paciente (0,3%), tenía un riesgo del 6%; 4 pacientes (1,2%), riesgo del 7% y 5 pacientes (1,5%), presentaban un riesgo del 8%.

18. Parámetros emergentes en salud laboral:

- a) HbA1c: se midió en 172 pacientes y resultó superior a 5,7% en 61 de ellos (35,5%).
- b) La hs-PCR, medida en 167 casos; fue de riesgo en 19 (11,4%).
- c) TSH, determinada en 170 pacientes, fue patológica en 8 casos (4,7%).
- d) Microalbuminuria, analizada en 167 pacientes, tuvo un valor considerado de riesgo en 9 de ellos (5,4%).

Al separar los dos subgrupos de pacientes (mayores de 50 años y menores con antecedentes personales o familiares), encontramos una prevalencia superior en el primero, aunque sin significación estadística (**Tabla 5**).

La distribución por sexos de los biomarcadores emergentes tampoco mostró asociación significativa (**Tabla 6**).

<i>BIOMARCADOR</i>	<i>Pacientes ≥ 50 años</i>			<i>Pacientes 18-49 años (y FRCV)</i>			<i>P</i>
	<i>N</i>	<i>Riesgo</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>Riesgo</i>	<i>%</i>	
<i>HbA1c</i>	118	47	39,8	54	14	25,9	> 0,05
<i>hs-PCR</i>	114	14	12,3	53	5	9,4	> 0,05
<i>TSH</i>	117	7	6	53	1	1,9	> 0,05
<i>Microalbuminuria</i>	114	8	7	53	1	1,9	> 0,05

**Tabla 5. Biomarcadores en los dos subgrupos**

<i>BIOMARCADOR</i>	<i>Hombres</i>			<i>Mujeres</i>			<i>P</i>
	<i>N</i>	<i>Riesgo</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>Riesgo</i>	<i>%</i>	
<i>HbA1c</i>	159	58	36,5	13	3	23,1	> 0,05
<i>hs-PCR</i>	154	17	11,25	13	2	15,38	> 0,05
<i>TSH</i>	157	8	5,1	13	0	0	> 0,05
<i>Microalbuminuria</i>	154	8	5,19	13	1	7,69	> 0,05

**Tabla 6. Parámetros emergentes en ambos sexos**

Sí se observó, en cambio, una mayor prevalencia de cifras de riesgo de tensión arterial, triglicéridos, IMC  $\geq 25$  y riesgo cardiovascular total  $> 5\%$  (según el sistema SCORE), entre los hombres frente a lo observado entre sus compañeras ( $p < 0,05$ ) (Tablas 7 y 8).

<i>FRCV</i>	<i>Riesgo hombres %</i>	<i>Riesgo mujeres %</i>	<i>P</i>
<i>Tensión arterial</i>	44,8	10,9	<b>&lt;0,05</b>
<i>Glucemia basal</i>	12,5	4,3	>0,05
<i>Índice de Masa Corporal</i>	65,3	41,3	<b>&lt;0,05</b>
<i>Perímetro abdominal</i>	25,2	28,3	>0,05
<i>Colesterol total</i>	51,4	39,1	>0,05
<i>c-HDL</i>	19,4	8,9	>0,05
<i>c-LDL</i>	7,4	2,2	>0,05
<i>Triglicéridos</i>	23,6	8,7	<b>&lt;0,05</b>
<i>Síndrome Metabólico</i>	15,3	8,7	>0,05
<i>Hábito tabáquico</i>	33,7	32,6	>0,05
<i>Actividad física<sup>a</sup></i>	75	78,3	>0,05

<sup>a</sup> Se consideró de riesgo en los casos de sedentarismo y actividad física moderada.

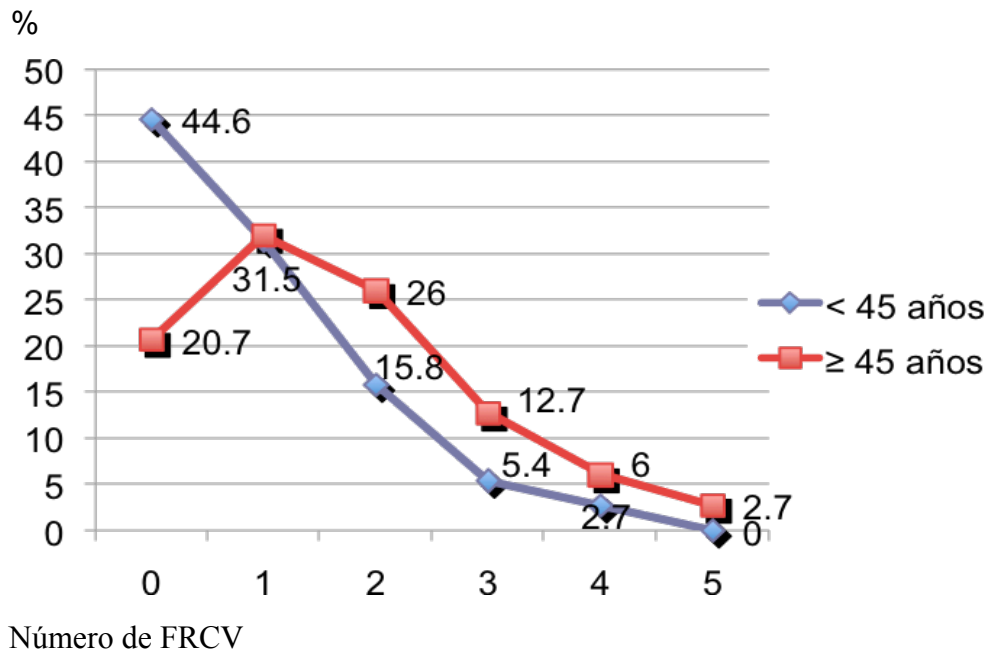
**Tabla 7. Distribución de los FRCV por sexos**

<i>SCORE</i>	<i>Hombres %</i>	<i>Mujeres %</i>	
<i>No riesgo</i>	32,4	84,8	
<i>Moderado (1-4%)</i>	61,7	15,2	
<i>Elevado (&gt;5%)</i>	8,5	0	<b>P&lt; 0,05</b>

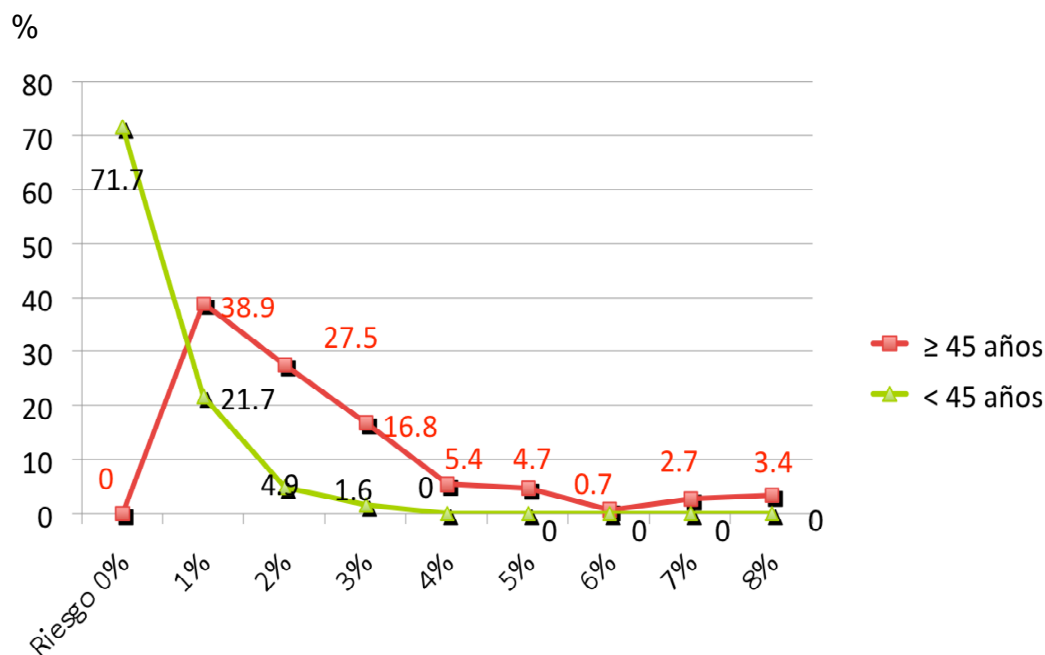
**Tabla 8. Riesgo SCORE por sexos**

Resultó llamativo que, de los pacientes considerados de riesgo SCORE elevado, 7 de ellos (2,1%) tenían un riesgo del 5%; 1 paciente (0,3%), riesgo del 6%; 4 individuos (1,2%), del 7% y 5 pacientes (1,5%), presentaban un riesgo del 8%.

Tomando en cuenta las edades de los pacientes, se observó que los valores de riesgo de tensión arterial, IMC, glucemia basal, colesterol total, tabaquismo, sedentarismo y presencia de Síndrome metabólico, se encontraban en mayor proporción entre la población con 45 años y más, frente a la menor de 45 años ( $p < 0,05$ ), así como el número total de FRCV y el riesgo SCORE  $> 5\%$  (**Figuras 1 y 2**). Sin embargo, no se apreciaron diferencias en los valores de c-HDL, c-LDL, ni triglicéridos.



**Figura 1. Número de FRCV por edades**



**Figura 2. Riesgo SCORE por edades**

Al analizar la relación de las diversas variables entre sí, se encontró asociación estadística entre el IMC elevado y cifras de riesgo de tensión arterial y colesterol total ( $p < 0,01$ ). Por otro lado, entre los trabajadores que tenían el IMC elevado se observaron mayores proporciones de perímetro abdominal aumentado, glucemia basal superior a 100mg/dl y triglicéridos en cifras de riesgo, que aquellas observadas en los trabajadores con IMC normal ( $p < 0,01$ ).

**(Figura 3)**

Asimismo, se halló asociación entre la presencia de perímetro abdominal de riesgo y cifras de riesgo de tensión arterial y de colesterol total (el 56% y el 66,7%, respectivamente) ( $p < 0,01$ ). Además, entre los trabajadores que tenían perímetro abdominal elevado, se observaron proporciones mayores de

glucemia basal  $>100\text{mg/dl}$  y de triglicéridos en cifras de riesgo, que las observadas en los trabajadores con perímetro de cintura saludable ( $p<0,01$ ).

**(Figura 4)**

Por otro lado, el 100% de los pacientes que presentaron un perímetro abdominal de riesgo se encontraban en el grupo de IMC no saludable.

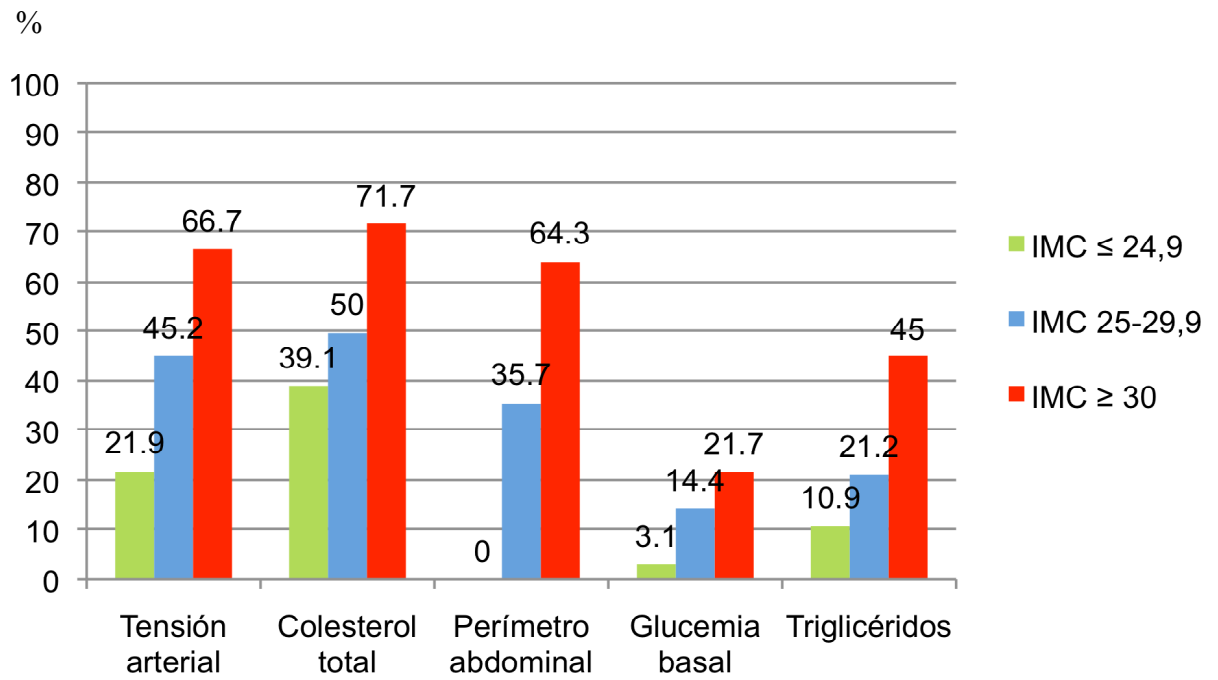
Ni el IMC elevado ni el perímetro abdominal de riesgo presentaron relación estadísticamente significativa con la presencia de Síndrome Metabólico, el aumento de c-LDL ni con cifras bajas de c-HDL.

La tensión arterial elevada se asoció significativamente a valores de riesgo de IMC, perímetro abdominal ( $p< 0,01$ ) y presencia de Microalbuminuria ( $p< 0,05$ ).

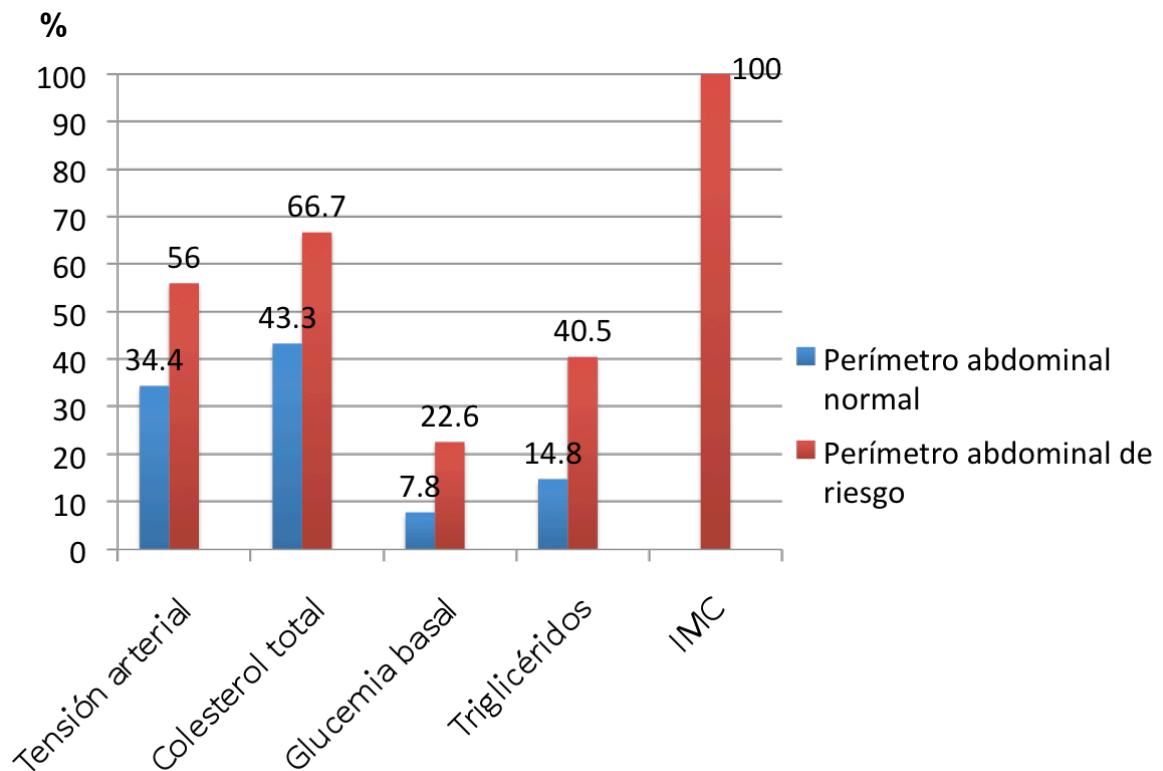
La glucemia basal de riesgo, a elevación de: IMC, perímetro abdominal, hemoglobina glicosilada y presencia de Síndrome Metabólico ( $p< 0,01$ ).

El colesterol total en cifras de riesgo presentó asociación significativa con cifras de riesgo de IMC y perímetro abdominal ( $p< 0,01$ ).

El Síndrome Metabólico mostró relación estadísticamente significativa con el aumento de triglicéridos ( $p< 0,01$ ), pero no con el aumento de colesterol total, c-LDL, ni con el descenso de c-HDL.



**Figura 3. Relación IMC con otras variables**



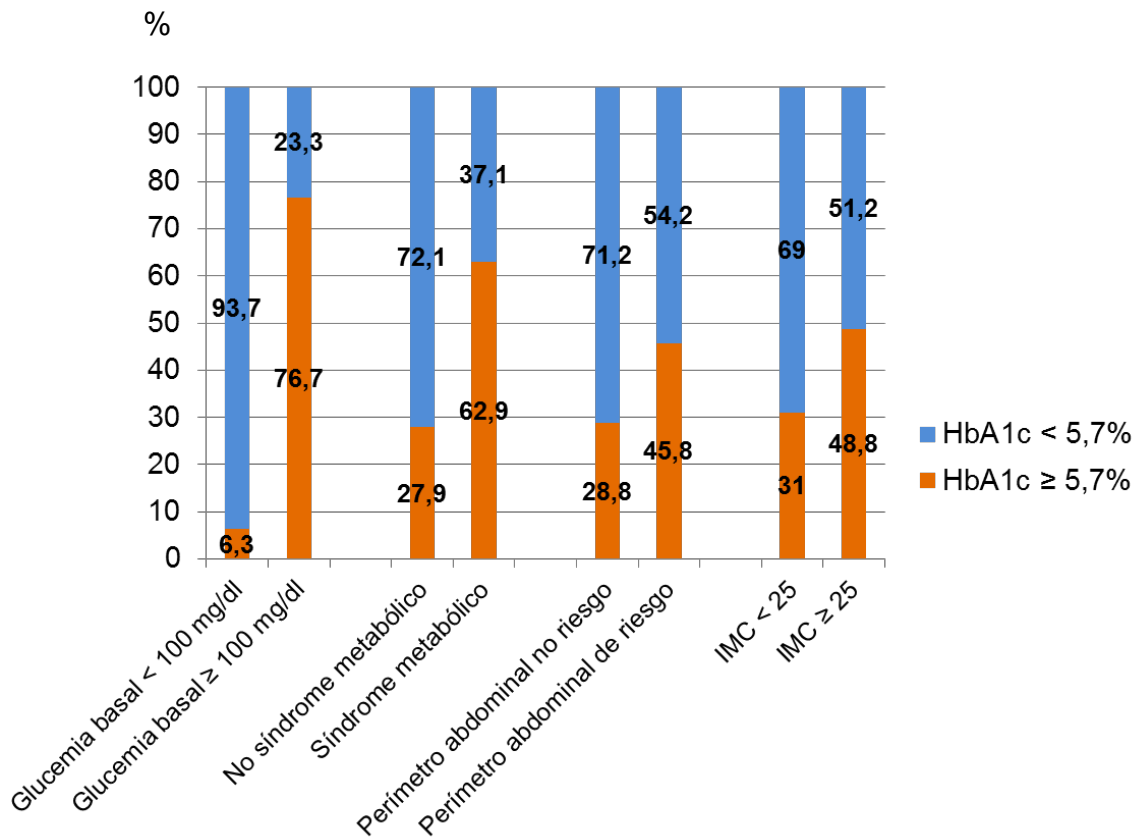
**Figura 4. Relación perímetro abdominal con otras variables**

La presencia de antecedentes familiares tampoco mostró asociación significativa con ninguna otra variable.

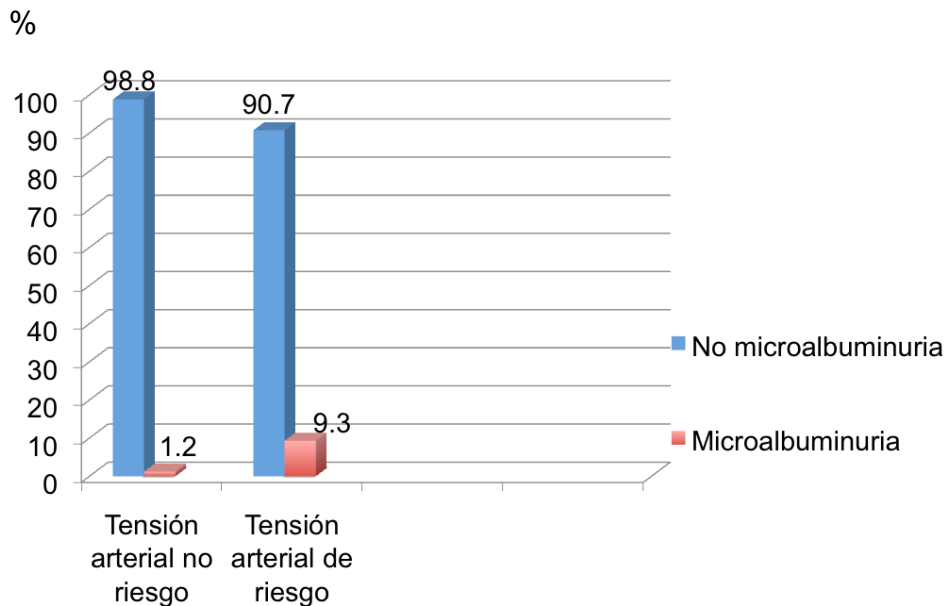
Entre los parámetros emergentes en salud laboral, la HbA1c superior a 5,7% mostró mayor prevalencia entre los pacientes con valores de riesgo de glucemia basal y con síndrome metabólico ( $p < 0,01$ ). También se observó mayor prevalencia de HbA1c elevada ( $p < 0,05$ ) en los individuos con sobrepeso y obesidad (aunque la mayoría de los pacientes con  $IMC \geq 25$  presentaron valores normales de HbA1c), y en los pacientes que presentaban perímetro abdominal en cifras de riesgo, aunque fue mayor la frecuencia de valores normales de perímetro abdominal en la población estudiada (**Figura 5**).

Por otra parte, la presencia de Microalbuminuria, que resultó positiva en 9 casos, mostró mayor prevalencia en pacientes con la tensión arterial elevada ( $p < 0,05$ ) (**Figura 6**).

No se halló relación significativa entre la TSH ni la hs-PCR con otras variables.



**Figura 5. Asociación Hemoglobina glicosilada y otros parámetros**



**Figura 6. Asociación Microalbuminuria-tensión arterial**

### **EVOLUCIÓN DE LA SUBPOBLACIÓN DURANTE LOS AÑOS 2012 Y 2013**

Los 74 pacientes a los que se pudo dar seguimiento, que presentaban sobrepeso u obesidad en el reconocimiento médico de 2011 y que habían recibido unas recomendaciones generales sobre modificación de sus hábitos de vida, fueron reevaluados en los siguientes reconocimientos médicos, que tuvieron lugar durante los años 2012 y 2013, observando que:

Respecto al Índice de Masa Corporal, se produjo una mejoría en 31 pacientes (41,9%); el perímetro abdominal disminuyó en 46 individuos (62,2%) y el colesterol total, en 37 (50%). La evolución de estas variables no presentó relación estadísticamente significativa con el sexo ni con la edad. Solamente se encontró relación significativa entre la mejoría del perímetro abdominal y la presencia de antecedentes familiares de patología cardiovascular ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Nos encontramos ante un grupo de población que, en principio, es sana ya que acuden a reconocimiento médico previo a embarque. En ese momento no pueden encontrarse en situación de Baja Médica. Además, el paciente acude porque piensa embarcar a corto o medio plazo y percibe que su estado de salud es suficientemente bueno como para desempeñar su trabajo a bordo y, por tanto, para obtener la aptitud médica correspondiente.

Esto puede suponer un sesgo en cuanto a los resultados obtenidos del análisis de la muestra y su posible extrapolación a otros grupos poblacionales. Pero es precisamente eso lo que identifica a este grupo de trabajadores, al que se ha tratado de evaluar para conocer mejor su estado de salud cardiovascular y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Se trata de una población mayoritariamente masculina (86,2%) y joven (el 55,1% son menores de 45 años). Ambas características son las que cabría esperar, debido a la peculiaridad de sus condiciones laborales y coincide con los datos publicados en otros estudios sobre trabajadores del mar en otros países<sup>295-302</sup>.

La desproporción entre el número de varones y de mujeres en nuestro grupo hace que sean poco valorables las diferencias halladas en la distribución de los factores de riesgo cardiovascular entre sexos, no obstante.

En cambio, sí se ha podido determinar en nuestra población que, igual que en otras poblaciones, el riesgo cardiovascular total aumenta con la edad<sup>45, 59-61, 77</sup>.

De los factores de riesgo cardiovascular considerados más importantes, la tensión arterial en cifras de riesgo estaba presente en el 40,1% de los pacientes estudiados. Una prevalencia similar se ha encontrado en investigaciones sobre otras poblaciones, como es el caso de un estudio español realizado en 2011 sobre 28.887 individuos procedentes de 10 comunidades autónomas<sup>40</sup>.

Sin embargo, apenas hay casos de diabetes mellitus entre los pacientes incluidos en este trabajo, debido a que dicha patología se considera causa de no aptitud según el Real Decreto regulador de los reconocimientos médicos previos a embarque; solo se autoriza el embarque en casos especiales, en los que haya un buen control metabólico, tratamiento adecuado a bordo, buen manejo y conocimiento diabetológico por parte del paciente y posibilidad de mantener unos horarios adecuados de sueño-vigilia, dieta correcta y ejercicio físico ajustado a la dosis terapéutica. Además, el trabajador deberá aportar un informe favorable del especialista<sup>9</sup>.

Respecto a la dislipemia, en nuestro estudio se detectó el colesterol total en cifras de riesgo en el 49,7% de los casos; el c-LDL elevado en el 6,7% y las cifras de c-HDL por debajo de las cifras normales, en el 17,7%. Los triglicéridos aparecieron elevados en el 21,6% de los pacientes. Comparando estas cifras con el estudio ENRICA<sup>131</sup>, se aprecia que hay mucha similitud en la prevalencia

de la hipercolesterolemia (el 50,5% presentaba elevación del colesterol total) y del descenso del c-HDL (25,5%); algo menos en el del aumento de las cifras de c-LDL (44%). También se asemeja bastante el resultado de las cifras de triglicéridos (el 23,2% de los varones y el 11,7% de las mujeres presentaron cifras de triglicéridos elevadas en dicho estudio).

Una reciente investigación en buques de bandera alemana detectó una tensión arterial elevada en el 49,7% y cifras de riesgo de triglicéridos en el 41,6% de hipertrigliceridemia en los trabajadores a bordo<sup>303</sup>.

La prevalencia del sobrepeso en nuestra población fue del 44,6% y la de la obesidad, del 17,4%. En total, el porcentaje de individuos que presentaban un exceso ponderal en nuestro estudio, fue del 62%, cifras inferiores a las que recoge la OMS para la población general española en 2010 (62% de sobrepeso y el 26,6% de obesidad<sup>147</sup>). Al comparar los datos de nuestra población con los de estudios sobre trabajadores del mar en otros países, encontramos que, en el estudio de Hansen et al., se observó que en 2010, el 70,5% de los marinos daneses varones presentaba sobrepeso u obesidad<sup>298</sup>, mientras que en el de Nas et. al sobre marinos turcos en 2012 (también varones), fue de 52,1%<sup>302</sup>.

El Síndrome Metabólico se encontró en el 14,4% de los individuos, que es una prevalencia mucho menor que la establecida en otros grupos de población en España (31%)<sup>166</sup> y en trabajadores del mar de otros países (25,9% en varones daneses)<sup>298</sup>.

El hábito tabáquico se halló en el 33,5%, que coincide con la prevalencia estimada por la OMS para España en varones<sup>135</sup>. Aunque en la población femenina general española, la prevalencia es un poco más baja (28%), en nuestra población no hemos encontrado diferencias significativas por sexos debido, posiblemente, a la diferencia de número de individuos de uno y otro sexo. En el mencionado estudio alemán de Oldenburg, la prevalencia del tabaquismo se situó en el 37,3%.

La asociación de variables en un mismo paciente es similar a la distribución en otras poblaciones, según los estudios científicos publicados<sup>116, 117, 140, 154, 160</sup>.

Respecto al riesgo cardiovascular total según el sistema SCORE, 17 individuos superaban el 5%, considerado como “riesgo elevado” (que supone el 5,1% de la muestra). En otras investigaciones, se ha encontrado que el 10% de la población se encuentra en el rango de riesgo superior al 5%<sup>33-35</sup>.

En conjunto, se observa que en nuestra población hay un claro predominio de los factores de riesgo debidos a hábitos incorrectos y que, por tanto, son modificables.

Respecto a los biomarcadores emergentes en salud laboral, la prevalencia de cifras de riesgo de la HbA1c en nuestra población fue semejante a la publicada en estudios sobre otras poblaciones<sup>207, 211, 217</sup>.

Es muy significativo el hecho de que, en 37 de los 60 casos que presentaron cifras de riesgo de HbA1c tenían valores de glucemia basal  $< 100$  mg/dl, como también aparece en otras investigaciones<sup>220</sup>. Este dato es importante, porque si no se hubiera analizado, no se habría detectado el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Por otra parte, 38 de los 334 pacientes tuvieron cifras de glucemia basal  $\geq 100$  mg/dl. A 34 de ellos se les hizo la determinación de HbA1c, resultando que solo en 9 casos fue  $< 5,7\%$ .

También resulta interesante la asociación de valores de riesgo de hemoglobina glicosilada y mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular: glucemia basal elevada, sobrepeso, obesidad, perímetro abdominal elevado y presencia de Síndrome metabólico, hallazgos que también aparecen en la literatura<sup>156, 163, 160</sup>.

Teniendo en cuenta las evidencias sobre el valor predictor de la HbA1c en muchas investigaciones<sup>207-241</sup> y los resultados obtenidos en nuestra población, consideramos conveniente introducir su determinación como parte del protocolo de los reconocimientos médicos en los pacientes mayores de 50 años de edad. Su buena relación coste-eficacia lo hace especialmente recomendable.

La introducción de los nuevos marcadores en salud laboral hs-PCR, TSH y microalbuminuria no han resultado de mucho valor en nuestra población, por lo

que no parece que se deban incluir en la analítica de rutina en los reconocimientos médicos previos a embarque. Tal vez la microalbuminuria en aquellos pacientes con tensión arterial elevada, ya que su elevación en estos pacientes ha presentado una relación estadísticamente significativa y además, su coste es muy bajo. En otras poblaciones, se recomienda analizarla por estas mismas razones<sup>252-268</sup>.

Debido a la peculiaridad del trabajo a bordo, con los riesgos que implica, y que a menudo los trabajadores del mar no tienen contacto con otros médicos en tierra, es muy importante aprovechar la ocasión del reconocimiento médico previo a embarque, que es obligatorio para ellos, para realizar una valoración minuciosa de los pacientes, detectar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y proponerles las acciones preventivas necesarias para evitar eventos cardiovasculares graves<sup>316</sup>.

Esta valoración preventiva implicará, además de una mejora en la salud de nuestra población, un ahorro en gastos de hospitalización, repatriación, rescate a bordo, pérdida de días de trabajo y una prolongación de la vida laboral de los tripulantes en buenas condiciones de salud<sup>314</sup>.

Hemos comprobado que el protocolo establecido para la realización de los reconocimientos médicos previos a embarque en el Servicio de Sanidad Marítima del Instituto Social de la Marina en España resulta muy eficaz para detectar los factores de riesgo cardiovascular presentes en nuestra población.

Cabe destacar la gran utilidad la medición del perímetro de cintura que se realiza de forma sistemática (constituye un campo de obligada cumplimentación en la Historia Clínica informatizada de Sanidad Marítima), ya que hay muchos casos en los que el Índice de Masa Corporal no corresponde a exceso grasa corporal, sobre todo si se trata de personas muy corpulentas, característica frecuente entre los trabajadores del mar.

La anamnesis sobre hábitos de vida en el programa informático SANIMAR Pros@, establecido para elaborar la historia clínica en todos los centros de Sanidad Marítima, permite cuantificar y detallar algunos de estos parámetros, como el número de cigarrillos, los gramos de alcohol y las drogas de abuso. En cambio, respecto a los hábitos alimentarios, el programa SANIMAR solamente admite especificar si el paciente refiere que sigue una dieta equilibrada o no equilibrada, dejando al criterio del facultativo incluir otros datos en forma de texto libre. Probablemente, esto suponga que no se realice un interrogatorio exhaustivo sobre tipos de alimentos y cantidades diarias incluidas en su dieta.

Sin embargo, en la subpoblación a la que se dio seguimiento en los sucesivos reconocimientos, se observó una mejoría en los parámetros de Índice de Masa Corporal y perímetro abdominal, aunque solo habían recibido unas indicaciones generales sobre modificación de hábitos de vida.

Podría resultar interesante y ser un elemento de calidad añadido, el introducir en los Reconocimientos Médicos Previos a Embaque un cuestionario sobre ingesta de alimentos, la composición de la dieta habitual, cantidades, etc. para

valorar con mayor precisión si el paciente tiene un hábito dietético incorrecto y poder darle las recomendaciones adecuadas para corregirlo. Mediante futuras investigaciones se podrá determinar si esta medida resulta eficaz en la prevención y el control del sobrepeso, la obesidad y los factores de riesgo asociados a ellos.

### **Fortalezas y debilidades de este estudio**

Resulta novedoso, dado que existen muy pocos estudios sobre la salud de los trabajadores del mar en España.

Puede ser útil para considerar la posibilidad de extrapolar los resultados de investigaciones en otras poblaciones acerca de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular.

Los resultados sobre la inclusión de los nuevos biomarcadores en salud laboral podrán aplicarse en la práctica clínica de los reconocimientos médicos previos a embarque, repercutiendo en una mejora de la calidad de los mismos.

Por otra parte, este estudio puede presentar sesgos derivados del pequeño tamaño de la muestra estudiada, la desproporción entre sexos y el hecho de que todos los casos procedan de un único centro de Sanidad Marítima.

Será necesario realizar más estudios sobre muestras de mayor tamaño y que incluyan pacientes de varios centros de Sanidad Marítima.

Un aspecto particular que cada vez está cobrando más importancia es el de valorar el perfil psicológico de los trabajadores previamente al embarque, para poder prevenir los riesgos derivados del estrés psicológico, que en el caso de los trabajadores del mar es especialmente elevado.

Entre los posibles factores de riesgo cardiovascular, hay algunos que están muy relacionados con las condiciones a bordo: el estrés, la dieta y la dificultad para realizar ejercicio físico.

Tal vez desde el servicio de Sanidad Marítima se podrían poner en marcha campañas de información dirigidas a que las compañías navieras se implicaran en proporcionar dietas adecuadas a bordo, posibilidades de practicar ejercicio físico, y establecimiento de turnos de trabajo que permitan un tiempo suficiente de descanso y sueño, para ayudar a la mejora de la salud cardiovascular de la población embarcada.

## CONCLUSIONES

1. En la muestra de trabajadores del mar estudiada, hemos encontrado en ellos que la prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular es semejante a la hallada en otras poblaciones, excepto en el caso de la Diabetes Mellitus, que en los individuos incluidos en este trabajo es mucho menor, debido a que se considera como criterio de no aptitud para el trabajo a bordo de un buque.

2. El seguimiento de la subpoblación de individuos a los que dimos recomendaciones higiénico-dietéticas saludables en 2011, se llevó a cabo en 74 pacientes en los años 2012 y 2013, observándose en ellos una evolución favorable del índice de masa corporal, el perímetro abdominal y el colesterol total.

Consideramos que supondría un incremento en la labor preventiva de la enfermedad cardiovascular en los trabajadores del mar el introducir recomendaciones más exhaustivas sobre dieta y hábitos de vida saludables en los protocolos de los reconocimientos médicos previos a embarque.

3. Pensamos que los protocolos diseñados por el Instituto Social de la Marina para la realización de los reconocimientos médicos previos a embarque están suficientemente protocolizados en cuanto al desarrollo de una exploración física y una historia clínica minuciosas en este colectivo que, junto con los biomarcadores permiten establecer criterios objetivos de riesgo cardiovascular en este grupo de trabajadores, en razón de los exigentes criterios de aptitud.

4. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos y los resultados publicados en otros estudios, pensamos que es recomendable introducir la determinación de la HbA1c en los pacientes mayores de 50 años y en los menores de esa edad con antecedentes personales o familiares de patología cardiovascular en los protocolos de los reconocimientos médicos previos a embarque.

5. La introducción del análisis de la Microalbuminuria también es aconsejable en los pacientes con HTA establecida (o en tratamiento farmacológico).

6. Los resultados obtenidos en los marcadores hs-PCR y TSH no han tenido ninguna significación en nuestro trabajo.

Como última reflexión, se puede afirmar que los exámenes de salud laboral, concretamente en la población de los trabajadores del mar, suponen una medida muy importante y eficaz en la detección precoz de factores de riesgo y en la prevención de algunas patologías que, de otro modo, tardarían más tiempo en ser diagnosticadas y tratadas, posiblemente en estadios más avanzados, con mayor deterioro del estado general del paciente y, tal vez, la imposibilidad de evitar complicaciones graves.

Aunque excede los límites de esta tesis, sería muy interesante calcular el ahorro efectivo que se logra a través de la medicina laboral, en vidas humanas, en morbilidad y en coste económico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> [http://www.who.int/occupational\\_health/healthy\\_workplaces/en/](http://www.who.int/occupational_health/healthy_workplaces/en/) Página consultada el 24 de febrero de 2015.
- <sup>2</sup> [http://www.who.int/occupational\\_health/topics/workplace/en/index1.html](http://www.who.int/occupational_health/topics/workplace/en/index1.html) Página consultada el 24 de febrero de 2015.
- <sup>3</sup> <http://www.poderjudicial.es/search/index.jsp>. Página visitada el 27 de abril de 2015.
- <sup>4</sup> Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, BOE núm. 102, de 29 de abril de 1986.
- <sup>5</sup> Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE núm. 269, de 10 de noviembre de 1995.
- <sup>6</sup> Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. BOE núm. 240, de 5 de octubre de 2011.
- <sup>7</sup> [http://www.seg-social.es/Internet\\_1/LaSeguridadSocial/HistoriadelaSegurid47711](http://www.seg-social.es/Internet_1/LaSeguridadSocial/HistoriadelaSegurid47711). Página consultada el 26 de febrero de 2015.
- <sup>8</sup> Orden de Presidencia de Gobierno, de 1 de marzo , sobre reconocimientos médicos y certificados de aptitud para el trabajo a bordo de embarcaciones pesqueras y mercantes. BOE núm. 56, de 6 de marzo de 1973.
- <sup>9</sup> Real Decreto 1696/2007, de 14 de diciembre, por el que se regulan los reconocimientos médicos de embarque marítimo. BOE núm. 313, de 31 de diciembre de 2007.
- <sup>10</sup> [http://www.seg-social.es/Internet\\_1/Estadistica/Documentacion/Memorias/index.htm](http://www.seg-social.es/Internet_1/Estadistica/Documentacion/Memorias/index.htm). Página visitada por última vez el 5 de agosto de 2015.
- <sup>11</sup> Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.
- <sup>12</sup> Carter T., Mapping the knowledge base for maritime health: 4 safety and performance at sea. *In Marit Health*, 2011;62,4:236-244.
- <sup>13</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Acceso a la página el día 13 de marzo de 2015.
- <sup>14</sup> World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases 2014.
- <sup>15</sup> <http://www.who.int/features/qa/27/es/>. Página consultada el 21 de marzo de 2015.
- <sup>16</sup> Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):724–730.
- <sup>17</sup> Kelly B, Ostapkovich KC, Weinberger C, Fuster V. Potential for global progress in control of chronic diseases: a turning point in 2011. *Global Heart*. 2011;6:127–32.

- 
- <sup>18</sup> Exalto LG, van der Flier WM, van Boheemen CJ, Kappelle LJ, Vrenken H, Teunissen C, et al. The metabolic syndrome in a memory clinic population: Relation with clinical profile and prognosis. *J Neurol Sci.* 2015 Feb 9. pii: S0022-510X(15)00070-2. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.004. [Epub ahead of print]
- <sup>19</sup> Marchant NL, Reed BR, Sanossian N, Madison CM, Kriger S, Dhada R, et al. The aging brain and cognition contribution of vascular injury and A $\beta$  to mild cognitive dysfunction. *JAMA Neurol.* 2013;70:488–95.
- <sup>20</sup> Castellano JM, Peñalvo JL, Bansilala S, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular en tres etapas de la vida: nunca es demasiado pronto, nunca demasiado tarde. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(9):731–737.
- <sup>21</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/> Página consultada el 21 de marzo de 2015.
- <sup>22</sup> Atun R, Jaffar S, Nishtar S, Knaul FM, Barreto ML, Nyirenda M, et al. Improving responsiveness of health systems to non-communicable diseases. *Lancet.* 2013;381:690–7.
- <sup>23</sup> Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet.* 2011;377:1438–47.
- <sup>24</sup> Wurie HR, Cappuccio FP. Cardiovascular disease in low- and middle-income countries: an urgent priority. *Ethn Health.* 2012;17:543–50.
- <sup>25</sup> Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease- Six-Year Follow-up Experience. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1961;55(1):33-50.
- <sup>26</sup> Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, et al. Low Risk-Factor profile and Long-term Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality and Life Expectancy. *JAMA* 1999;282(21):2012-18.
- <sup>27</sup> 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;24:987-1003.
- <sup>28</sup> Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, et al. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ.* 2006;332:659-662.
- <sup>29</sup> European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012;33:1635-1701.
- <sup>30</sup> DeBacker P, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2003). Third Joint Task force of European and other Societies on CVD Prevention in Clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardio Prev Reh.* 2003;10 Suppl 1:1-78.
- <sup>31</sup> Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysent G, Burell G, Cifkova R, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (versión 2007). Fourth Joint

---

Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 2007;28:2375-2414.

<sup>32</sup> Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 2012;33:1635-1701.

<sup>33</sup> Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación 2011;64:385-94.

<sup>34</sup> Sposito AC, Avarenga BF, Alexandre AS, Araújo ALR, Santos SN, Andrade JM, et al. Most of the patients presenting myocardial infarction would not be eligible for intensive lipid-lowering based on clinical algorithms or plasma C-reactive protein. *Atherosclerosis*, 2011;214:148-50.

<sup>35</sup> Amor AJ, et al. Estimación del riesgo cardiovascular en España según la guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev. Esp Cardiol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.05.023>

<sup>36</sup> Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:435-43.

<sup>37</sup> Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(5):476-85.

<sup>38</sup> Kotseva K. Prevención cardiovascular (VII). Políticas preventivas globales. Estrategias a escala europea y mundial. *Rev Esp Cardiol*, 2008;61(9):960-70.

<sup>39</sup> Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Barrio JL, Damián J, Álvarez R, Marín A et al. Coronary Disease Risk Attributable to Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Population. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-6.

<sup>40</sup> Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp de Cardiología* 2011;64(4):295-304

<sup>41</sup> Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2013 Nov-Dec;25(5):211-7. doi: 10.1016/j.arteri.2013.10.006. Epub 2013 Nov 12.

<sup>42</sup> López-Suárez A, Bascañana-Quirell A, Elvira-González J, Beltrán-Robles M, Aboza-Lobatón A, Solís-Díaz R. Community-based incidence rate of cardiovascular disease and mortality in 50-75 year old adults. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013 Aug-Sep;213(6):278-84. doi: 10.1016/j.rce.2013.01.007. Epub 2013 May 14.

<sup>43</sup> Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al., en nombre del grupo del estudio Di@bet.es. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):442-448.

- 
- <sup>44</sup> Escribano Hernández A, Vega Alonso AT, Lozano Alonso JE, Alamo Sanz R, Castrodeza Sanz JJ, Lleras Muñoz S; Estudio del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León. Dislipidemias y riesgo cardiovascular en la población adulta de Castilla y León. *Gac Sanit*. 2010;24(4):282–287.
- <sup>45</sup> Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al., en nombre del grupo de estudio ERICE. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:205-15.
- <sup>46</sup> Gray BJ, Bracken RM, Thomas M, Williams SP, Rice S, Stephens JW. 'Prosiect Sir Gâr': workplace-based cardiovascular disease and diabetes risk assessments. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(7):549-56.
- <sup>47</sup> Gray BJ, Bracken RM, Turner D, Morgan K, Mellalieu SD, Thomas M, et al. Prevalence of undiagnosed cardiovascular risk factors and 10-year CVD risk in male steel industry workers. *J Occup Environ Med*, 2014;56(5):535-9.
- <sup>48</sup> Guazzi M, Faggiano P, Mureddu GF, Faden G, Niebauer J, Temporelli PL. Worksite health and wellness in the European union. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014;56(5):508-14.
- <sup>49</sup> Kwak L, Hagströmer M, Jensen I, Karlsson ML, Alipour A, Elinder LS. Promoting physical activity and healthy dietary behavior: the role of the occupational health services: a scoping review. *J Occup Environ Med*, 2014;56(1):35-46.
- <sup>50</sup> Cahalin LP, Myers J, Kaminsky L, Briggs P, Forman DE, Patel MJ, et al. Current trends in reducing cardiovascular risk factors in the United States: focus on worksite health and wellness. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014;56(5):476-83.
- <sup>51</sup> López González ÁA, Rivero Ledo YI, Vicente Herrero MT, Gil Llinás M, Tomás Salvá M, Riutord Fe B. Atherogenic indices in workers of different occupational sectors of the Spanish Mediterranean area. *Clin Investig Arterioscler*. 2014 Dec 23. pii: S0214-9168(14)00147-8.
- <sup>52</sup> Vicente-Herrero MT, López González ÁA, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Capdevila-García L, Terradillos-García MJ, Aguilar-Jiménez E. Cardiovascular risk parameters, metabolic syndrome and alcohol consumption by workers. *Endocrinol Nutr*. 2015 Feb 25. pii: S1575-0922(15)00027-3. doi: 10.1016/j.endonu.2015.01.002. [Epub ahead of print]
- <sup>53</sup> Fernández-Montero A, Olmo-Jimenez JM, Olmo N, Bes-Rastrollo M, Moreno-Galarraga L, Moreno-Montañés J, et al. The impact of computer use in myopia progression: A cohort study in Spain. *Prev Med*. 2015 Feb;71:67-71. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.12.005.
- <sup>54</sup> Abellán Torró R, Merelles Tormo A. Use of data display screens and ocular hypertension in local public sector workers. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2014 Oct-Dec;17(4):196-203. doi: 10.12961/aprl.2014.17.4.04.
- <sup>55</sup> Rodríguez-Jareño MC, et al. How much do workers' health examinations add to health and safety at the workplace? Occupational preventive usefulness of routine health examinations. *Gac Sanit*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.11.001>.
- <sup>56</sup> Donoso LM, Demerouti E, Garrosa Hernández E, Moreno-Jiménez B, Carmona Cobo I. Positive benefits of caring on nurses' motivation and well-being: A diary study about the role of emotional regulation abilities at work. *Int J Nurs Stud*. 2015 Jan 12. pii: S0020-7489(15)00003-6. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.01.002.

- 
- <sup>57</sup> Reinoso-Barbero L, Díaz-Garrido R, Reyes-García R, Fernández-Fernández M, Garrido-Astray MC, Muñoz-Ruipérez C. Anorexia nervosa in a worker: a case report. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2015 Jan-Mar;18(1):17-8. doi: 10.12961/apr.2015.18.1.04.
- <sup>58</sup> Casasnovas JA, Alcalde V, Guallar E, León M, Ordovás JM, Pocoví M, et al. 4828-8-Aragon Workers' Health Study: descripción de la cohorte. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl 3:93.
- <sup>59</sup> European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*.
- <sup>60</sup> Nichols M, Townsend N, Scarborough P, and Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu299.
- <sup>61</sup> Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2394-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001624. Epub 2013 Jul 2.
- <sup>62</sup> Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD. Hypertension and Vascular Dynamics in Men and Women With Metabolic Syndrome. *JACC*, 2013. Vol. 61, No. 1:12–9.
- <sup>63</sup> Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015 Jan 28. pii: S0021-9150(15)00061-1. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027. [Epub ahead of print]
- <sup>64</sup> Maric-Bilkan C, Manigrasso MB. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system. *Gend Med*. 2012 Aug;9(4):287-91. doi: 10.1016/j.genm.2012.06.005. Epub 2012 Jul 12.
- <sup>65</sup> Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar;5(3 Suppl):S62-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.02.003.
- <sup>66</sup> Otaki Y, Gransar H, Cheng VY, Dey D, Labounty T, Lin FY, et al. Gender differences in the prevalence, severity, and composition of coronary artery disease in the young: a study of 1635 individuals undergoing coronary CT angiography from the prospective, multinational confirm registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec 23. pii: jcu281. [Epub ahead of print].
- <sup>67</sup> Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations. *Atherosclerosis*. 2015 Mar; 239(1):260-267. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.017. Epub 2015 Jan 20.
- <sup>68</sup> Rider OJ, Lewandowski A, Nethononda R, Petersen SE, Francis JM, Pitcher A, et al. Gender-specific differences in left ventricular remodelling in obesity: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(4):292-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs341. Epub 2012 Oct 10.
- <sup>69</sup> Rider OJ, Lewis AJ, Lewandowski AJ, Ntusi N, Nethononda R, Petersen SE, et al. Obese subjects show sex-specific differences in right ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec 31;8(1). pii: e002454. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002454. Print 2015 Jan.

- 
- <sup>70</sup> Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2821-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002342. Epub 2013 Aug 22.
- <sup>71</sup> Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014 Aug;57(8):1542-51. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6. Epub 2014 May 25.
- <sup>72</sup> Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014 Jun 7;383(9933):1973-80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4. Epub 2014 Mar 7.
- <sup>73</sup> Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, Toth PP, Nasir K, Michos ED, et al. Narrowing sex differences in lipoprotein cholesterol subclasses following mid-life: the very large database of lipids (VLDL-10B). *J Am Heart Assoc*. 2014 Apr 22;3(2):e000851. doi: 10.1161/JAHA.114.000851.
- <sup>74</sup> Canto JG, Canto EA, Goldberg RJ. Time to standardize and broaden the criteria of acute coronary syndrome symptom presentations in women. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):721-8. doi: 10.1016/j.cjca.2013.10.015. Epub 2013 Oct 25.
- <sup>75</sup> Izadnegahdar M, Norris C, Kaul P, Pilote L, Humphries KH. Basis for sex-dependent outcomes in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):713-20. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.020. Epub 2014 Jan 24.
- <sup>76</sup> Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M, Monaco S, Torgano G, Anticoli S, et al. Women Stroke Association (WSA). Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med*. 2013 Mar;24(2):167-71. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.004. Epub 2012 Nov 17.
- <sup>77</sup> <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>. Página consultada el 13 de marzo de 2015.
- <sup>78</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/> Página consultada el 21 de marzo de 2015.
- <sup>79</sup> Hsu J, Smith JD. Genome-wide studies of gene expression relevant to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2012 May;27(3):210-3. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283522198.
- <sup>80</sup> Lee JY, Lee BS, Shin DJ, Woo Park K, Shin YA, Joong Kim K, et al. A genome-wide association study of a coronary artery disease risk variant. *J Hum Genet*. 2013 Mar;58(3):120-6. doi: 10.1038/jhg.2012.124. Epub 2013 Jan 31.
- <sup>81</sup> Prins BP, Lagou V, Asselbergs FW, Snieder H, Fu J. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond. *Atherosclerosis*. 2012 Nov;225(1):1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.015. Epub 2012 May 23.
- <sup>82</sup> CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al.; DIAGRAM Consortium; CARDIOGENICS Consortium, Doney AS, El Mokhtari N, Eriksson P, Fischer K, Fontanillas P, Franco-Cereceda A, et al.; MuTHER Consortium, Nikus K, Peden JF, Rayner NW, Rasheed A, Rosinger S, Rubin D, et al.; Wellcome Trust Case Control Consortium, Wells GA, Wild PS, Yang TP, Amouyel P,

---

Arveiler D, Basart H, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013 Jan;45(1):25-33. doi: 10.1038/ng.2480. Epub 2012 Dec 2.

<sup>83</sup> Grallert H, Dupuis J, Bis JC, Dehghan A, Barbalic M, Baumert J, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *Eur Heart J.* 2012 Jan;33(2):238-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehr372. Epub 2011 Oct 14.

<sup>84</sup> Krarup NT, Borglykke, Allin KH, Sandholt CH, Justesen JM, Andersson EA, et al. A genetic risk score of 45 coronary artery disease risk variants associates with increased risk of myocardial infarction in 6041 Danish individuals. *Atherosclerosis* 240 (2015): 305-10.

<sup>85</sup> Foroughi Asl H, Talukdar HA, Kindt AS, Jain RK, Ermel R, Ruusalepp A, et al.; CARDIoGRAM Consortium, Schunkert H, Samani NJ, Brønne I, Erdmann J, Melander O, Qi J, Ivert T, et al. Expression Quantitative Trait Loci Acting Across Multiple Tissues Are Enriched in Inherited Risk for Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Jan 11. pii: CIRCGENETICS.114.000640. [Epub ahead of print]

<sup>86</sup> Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, et al.; METASTROKE Consortium; CARDIoGRAM Consortium; C4D Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014 Jan;45(1):24-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002707. Epub 2013 Nov 21.

<sup>87</sup> Lövkvist H, Sjögren M, Höglund P, Engström G, Jern C, Olsson S, et al. Are 25 SNPs from the CARDIoGRAM study associated with ischaemic stroke? *Eur J Neurol.* 2013 Sep;20(9):1284-91. doi: 10.1111/ene.12183. Epub 2013 Apr 30.

<sup>88</sup> Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, Rayaprolu S, Brott TG, Wszolek ZK, et al. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):300-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x. Epub 2012 Aug 6.

<sup>89</sup> Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7):e100239. doi: 10.1371/journal.pone.0100239. eCollection 2014.

<sup>90</sup> Cabrera CP, Ng FL, Warren HR, Barnes MR, Munroe PB, Caulfield MJ. Exploring hypertension genome-wide association studies findings and impact on pathophysiology, pathways, and pharmacogenetics. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2015 Mar;7(2):73-90. doi: 10.1002/wsbm.1290. Epub 2015 Feb 6.

<sup>91</sup> Zhao Q, Kelly TN, Li C, He J. Progress and future aspects in genetics of human hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013 Dec;15(6):676-86. doi: 10.1007/s11906-013-0388-6.

<sup>92</sup> Greaney JL, Matthews EL, Wenner MM. Sympathetic Reactivity in Young Women with a Family History of Hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Feb 13:ajpheart.00867.2014. doi: 10.1152/ajpheart.00867.2014. [Epub ahead of print]

<sup>93</sup> Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 2015;518:187-196. doi: 10.1038/nature 14132.

- 
- <sup>94</sup> Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea AM, Crespo M, Ballester A, Rubio MV, et al. Atherosclerosis progression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia in clinical practice. *J Clin Lipidol.* 2014 Jul-Aug;8(4):373-80. doi: 10.1016/j.jacl.2014.06.002. Epub 2014 Jun 11.
- <sup>95</sup> Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Aug;103(2):118-23. Epub 2014 Jul 15.
- <sup>96</sup> di Giuseppe R, Pechlivanis S, Fisher E, Arregui M, Weikert B, Knüppel S, et al. Microsomal triglyceride transfer protein -164 T > C gene polymorphism and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Potsdam case-cohort study. *BMC Med Genet.* 2013 Jan 29;14:19. doi: 10.1186/1471-2350-14-19.
- <sup>97</sup> Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Sentí M, Jiménez-Conde J, Marrugat J, et al. Efecto aditivo de diferentes variantes genéticas en el riesgo de cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(8):925-33.
- <sup>98</sup> Roberts R. Estudios de asociación de genoma completo: no hay que juzgar un libro por la portada. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(8):890-2.
- <sup>99</sup> Freedman JE, Larson MG, Tanriverdi K, O'Donnell CJ, Morin K, Hakanson AS, et al. Relation of platelet and leukocyte inflammatory transcripts to body mass index in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;122:119-29.
- <sup>100</sup> Ripley TL, Brenner M, Finks S, Hough A, McConnell KJ, Parker M, et al. Key Articles and Guidelines in the Management of Hypertension: 2015 Update. *J Pharm Pract.* 2015 Feb 8. pii: 0897190014568382. [Epub ahead of print]
- <sup>101</sup> Reibis RK, Huber M, Karoff M, Kamke W, Kreutz R, Wegscheider K, et al. Target organ damage and control of cardiovascular risk factors in hypertensive patients : Evidence from the multicenter ESTher registry. *Herz.* 2015 Jan 30. [Epub ahead of print]
- <sup>102</sup> Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, et al. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Dec. Report No.: 13-05194-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
- <sup>103</sup> Lotfaliany M, Akbarpour S, Mozafary A, Boloukat RR, Azizi F, Hadaegh F. Hypertension phenotypes and incident cardiovascular disease and mortality events in a decade follow-up of a Middle East cohort. *J Hypertens.* 2015 Feb 19. [Epub ahead of print].
- <sup>104</sup> Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated Systolic Hypertension in Young and Middle-Aged Adults and 31-Year Risk for Cardiovascular Mortality: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Feb 3;65(4):327-35. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.060.
- <sup>105</sup> Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015 Feb 27. [Epub ahead of print]
- <sup>106</sup> Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection,

---

Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.

<sup>107</sup> Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jul 15;112(2):266-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.023. Epub 2013 Apr 19.

<sup>108</sup> Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2014 Feb;167(2):160-168.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.023. Epub 2013 Nov 6.

<sup>109</sup> Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S, et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):703-16.

<sup>110</sup> Huang Y, Cai X, Li Y, Su L, Mai W, Wang S, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology*. 2014 Apr 1;82(13):1153-61. doi: 10.1212/WNL.0000000000000268. Epub 2014 Mar 12.

<sup>111</sup> Habib GB, Virani SS, Jneid H. Is 2015 the Primetime Year for Prehypertension? Prehypertension: A Cardiovascular Risk Factor or Simply a Risk Marker? *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001792 doi: 10.1161/JAHA.115.001792.

<sup>112</sup> James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidencebased guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.

<sup>113</sup> Fuchs FD, Bandeira de Mello R, Costa Fuchs S. Preventing the Progression of Prehypertension to Hypertension: Role of Antihypertensives. *Curr Hypertens Rep* (2015) 17:505 DOI 10.1007/s11906-014-0505-1.

<sup>114</sup> Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension-prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Feb 17. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17. [Epub ahead of print]

<sup>115</sup> Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):607-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61009-6.

<sup>116</sup> Ding C, Hsu SH, Wu YJ, Su TC. Additive effects of postchallenge hyperglycemia and low-density lipoprotein particles on the risk of arterial stiffness in healthy adults. *Lipids Health Dis*. 2014 Nov 27;13:179. doi: 10.1186/1476-511X-13-179.

<sup>117</sup> Kovács KR, Bajkó Z, Szekeres CC, Csapó K, Oláh L, Magyar MT, et al. Elevated LDL-C combined with hypertension worsens subclinical vascular impairment and cognitive function. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Aug;8(8):550-60. doi: 10.1016/j.jash.2014.04.007. Epub 2014 Apr 26.

<sup>118</sup> Reiner Z, Catapano AI, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-1818.

- 
- <sup>119</sup> Navar-Boggan A.M.; Peterson E.D.; D'Agostino R.B.; Neely B.; Sniderman A.D.; Pencina M.J.. Hyperlipidemia in Early Adulthood Increases Long-Term Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2015;131:451-458.
- <sup>120</sup> Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, Wilemon K, Genest J, Sperling LS, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. *Am Heart J*. 2014 Dec;168(6):807-11. doi: 10.1016/j.ahj.2014.09.001. Epub 2014 Sep 16.
- <sup>121</sup> Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, Gingell R, Townsend D, Ashfield-Watt P, et al. Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolaemia (FH) genetic testing in Wales. *Atherosclerosis* 240 (2015): 190-96.
- <sup>122</sup> Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, Díaz-Díaz JL, González N, Gijón-Conde T, et al. Familial combined hyperlipidemia: Consensus document. *Semergen*. 2014 Oct;40(7):374-80. doi: 10.1016/j.semerg.2014.07.007. Epub 2014 Aug 11.
- <sup>123</sup> Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304-314.
- <sup>124</sup> Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-616.
- <sup>125</sup> Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):618-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61217-4.
- <sup>126</sup> Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):626-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
- <sup>127</sup> Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015 Feb;36(1):131-47. doi: 10.1210/er.2014-1062. Epub 2015 Jan 2.
- <sup>128</sup> Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 16;64(23):2525-40. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.042.
- <sup>129</sup> Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
- <sup>130</sup> Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglycerid tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-13.
- <sup>131</sup> Guallar-Castillón, P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(6):551-558.
- <sup>132</sup> Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(15):960-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehu107. Epub 2014 Mar 17.

- 
- <sup>133</sup> López-Jiménez F, Simha V, Thomas RJ, Allison TG, Basu A, Fernandes R, et al. A summary and critical assessment of the 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: filling the gaps. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1257-78.
- <sup>134</sup> Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, Sr., Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med.* 2014;370:1422-1431.
- <sup>135</sup> <http://apps.who.int/gho/data/view.main.1805?lang=en>. Página visitada por última vez el 31 de julio de 2015.
- <sup>136</sup> Chen W, Yun M, Fernández C, Li S, Sun D, Lai C, et al. Secondhand smoke exposure is associated with increased carotid artery intima-media thickness: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 2015; 240 (2015) 374-379
- <sup>137</sup> Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Global Heart*, 2012;(2)7: 113-120.
- <sup>138</sup> Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol*, 2013;10(4):219-30.
- <sup>139</sup> Lanza GA, Spera FR, Villano A, Russo G, Di Franco A, Lamendola P, et al. Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation. *Atherosclerosis*, 2015; 240: 330-332.
- <sup>140</sup> Slagter S, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RPF, Muller Kobold AC, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Medicine*, 2013;11:195 <http://www.biomedicalcentral.com/1741-7015/11/195>
- <sup>141</sup> Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse Effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the Autonomic Nervous System. *J Am Coll Cardiol*, 2014(64);16:1740-50.
- <sup>142</sup> Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*, 2013;34:3259-67.
- <sup>143</sup> McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. *Manual of Smoking Cessation*. Oxford: Blackwell Publishers; 2006.
- <sup>144</sup> Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, for the Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Www.thelancet.com*. Published online october 27, 2012
- <sup>145</sup> Meyers DG, Neuberger Js, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1249-55.
- <sup>146</sup> Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative smoking bans for reducing secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD005992.
- <sup>147</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> Página visitada por última vez el 31 de julio de 2015.

- 
- <sup>148</sup> Sabah KM, Chowdhury AW, Khan HI, Hasan AT, Haque S, Ali S, et al. Body mass index and waist/height ratio for prediction of severity of coronary artery disease. *BMC Res Notes*. 2014 Apr 17;7:246. doi: 10.1186/1756-0500-7-246.
- <sup>149</sup> Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
- <sup>150</sup> Bombelli M, Facchetti R, Fodri D, Brambilla G, Sega R, Grassi G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the cardiovascular risk and all-cause death in a general population: data from the PAMELA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Jul;23(7):650-6. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.004. Epub 2012 May 26.
- <sup>151</sup> Lang PO, Trivalle C, Vogel T, Proust J, Papazian JP. Markers of metabolic and cardiovascular health in adults: Comparative analysis of DEXA-based body composition components and BMI categories. *J Cardiol*. 2015 Jan;65(1):42-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.03.010. Epub 2014 Apr 29.
- <sup>152</sup> Kappus RM, Fahs CA, Smith D, Horn GP, Agiovlasitis S, Rossow L, et al. Obesity and overweight associated with increased carotid diameter and decreased arterial function in young otherwise healthy men. *Am J Hypertens*. 2014 Apr;27(4):628-34. doi: 10.1093/ajh/hpt152. Epub 2013 Sep 18.
- <sup>153</sup> Gupta S. Obesity and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in Delaware. *Del Med J*. 2014 Jan;86(1):13-20.
- <sup>154</sup> Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 11;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184.
- <sup>155</sup> de Mutsert R, Sun Q, Willett WC, Hu FB, van Dam RM. Overweight in early adulthood, adult weight change, and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and certain cancers in men: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2014 Jun 1;179(11):1353-65. doi: 10.1093/aje/kwu052. Epub 2014 Apr 30.
- <sup>156</sup> Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, et al. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2014 Mar;15(3):202-14. doi: 10.1111/obr.12129. Epub 2013 Oct 25.
- <sup>157</sup> Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045. Epub 2013 Jun 12.
- <sup>158</sup> Reis JP, Allen N, Gunderson EP, Lee JM, Lewis CE, Loria CM, et al. Excess body mass index- and waist circumference-years and incident cardiovascular disease: The CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Mar 9. doi: 10.1002/oby.21023. [Epub ahead of print].
- <sup>159</sup> Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 3;62(10):921-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.027. Epub 2013 Jul 10.
- <sup>160</sup> Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 9;64(10):997-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.057.

- 
- <sup>161</sup> Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest*. 2013 Jul-Aug;36(7):537-43. doi: 10.3275/8943. Epub 2013 Apr 23.
- <sup>162</sup> Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016. Epub 2013 Oct 24.
- <sup>163</sup> Wang Y, Yu Q, Chen Y, Cao F. Pathophysiology and therapeutics of cardiovascular disease in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4799-805.
- <sup>164</sup> Scarpellini E, Tack J. Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. *Dig Dis*. 2012;30(2):148-53. doi: 10.1159/000336664. Epub 2012 Jun 20.
- <sup>165</sup> Reinoso-Barbero L, Capapé-Aguilar A, Díaz-Garrido R, Santiago Dorrego C, Gómez-Gallego F, Bandrés Moya F. Predicción del riesgo cardiovascular y su relación con el síndrome metabólico y los niveles de marcadores serológicos emergentes en vigilancia de la salud de los trabajadores. *Arch Prev Riesgos Labor* 2014;17:91-96.
- <sup>166</sup> Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosúa R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241-8. - Vol. 65 Núm.03.
- <sup>167</sup> Hansen BH, Holme I, Anderssen SA, Kolle E. Patterns of objectively measured physical activity in normal weight, overweight, and obese individuals (20-85 years): a cross-sectional study. *PloS One*, 2013;8(1):e53044.
- <sup>168</sup> Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015;162(2):123-32.
- <sup>169</sup> Shuval K, Finley CE, Barlow CE, Gabriel KP, Leonard D, Kohl HW. Sedentary behavior, cardiorespiratory fitness, physical activity, and cardiometabolic risk in men: the cooper center longitudinal study. *May Clin Proc*. 2014;89(8):1052-62.
- <sup>170</sup> Hallal PC, Lee IM. Prescription of physical activity: an undervalued intervention. *The Lancet*, Volume 381, Issue 9864, pages 356-357, 2 February 2013.
- <sup>171</sup> León-Latre M, Moreno-Franco B, Andrés-Esteban EM, Ledesma M, Lacraustra M, Alcalde V, et al., en representación de los investigadores del Aragon Workers' Health Study. Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):449-455.
- <sup>172</sup> Dempsey Pc, Owen N, Biddle SJ, Dunstan DW. Managing sedentary behavior to reduce risk of diabetes and cardiovascular disease. *Curr Diab Rep*, 2014;14(9):522.
- <sup>173</sup> Zimmermann Verdejo M, González Gómez MF, Galán Labaca I. Cardiovascular risk profiles by occupation in Madrid region, Spain *Rev Esp Salud Publica*. 2010 May-Jun;84(3):305-20.
- <sup>174</sup> Holtermann A, Mork PJ, Nilsen TI. Hour lying down per day and mortality from all-causes and cardiovascular disease: the HUNT Study, Norway. *Eur J Epidemiol*, 2014;29(8):559-65.

- 
- <sup>175</sup> Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett Jr DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1575–81.
- <sup>176</sup> Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2015. doi: 10.3945/ajcn.114.100065.
- <sup>177</sup> Garber C, Blissmer B, Deschenes M, Franklin B, Lamonte M, Lee I, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1334-59.
- <sup>178</sup> P.Z. Zimmet, D.J. Magliano, W.H. Herman, et al. Diabetes: a 21st century challenge, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2 (2014) 56e64.
- <sup>179</sup> Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al., IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 94 (2011) 311e321.
- <sup>180</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, S.R. Seshasai, S. Kaptoge, A. Thompson, et al., Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death, *N Engl J Med.* 364 (2011) 829e841.
- <sup>181</sup> Taskinen M-R, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239:483-495.
- <sup>182</sup> Robertson T, Benzeval M, Whitley E, Popham F. The role of material, psychosocial and behavioral factors in mediating the association between socioeconomic position and allostatic load (measured by cardiovascular, metabolic and inflammatory markers). *Brain Behav Immun.* 2015 Mar;45:41-9. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.005. Epub 2014 Oct 22.
- <sup>183</sup> Camelo LV, Giatti L, Neves JA, Lotufo PA, Benseñor IM, Chor D, et al. Life course socioeconomic position and C-reactive protein: mediating role of health-risk behaviors and metabolic alterations. *The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).* *PLoS One.* 2014 Oct 13;9(10):e108426. doi: 10.1371/journal.pone.0108426. eCollection 2014.
- <sup>184</sup> Vanasse A, Courteau J, Asghari S, Leroux D, Cloutier L. Health inequalities associated with neighbourhood deprivation in the Quebec population with hypertension in primary prevention of cardiovascular disease. *Chronic Dis Inj Can.* 2014 Nov;34(4):181-94.
- <sup>185</sup> Palomo L, Félix-Redondo FJ, Lozano-Mera L, Pérez-Castán JF, Fernández-Berges D, Buitrago F. Cardiovascular risk factors, lifestyle, and social determinants: a cross-sectional population study. *Br. J Gen Pract.* 2014;64(627):627-33.
- <sup>186</sup> Stringhini S, Rousson V, Viswanathan B, Gedeon J, Paccaud F, Bovet P. Association of socioeconomic status with overall and cause specific mortality in the Republic of Seychelles: results from a cohort study in the African region. *PLoS One.* 2014 Jul 24;9(7):e102858. doi: 10.1371/journal.pone.0102858. eCollection 2014.
- <sup>187</sup> Vathesatogkit P, Batty GD, Woodward M. Socioeconomic disadvantage and disease-specific mortality in Asia: systematic review with meta-analysis of population-based cohort studies. *J*

---

Epidemiol Community Health. 2014 Apr;68(4):375-83. doi: 10.1136/jech-2013-203053. Epub 2014 Jan 9.

<sup>188</sup> Johnson-Lawrence V1, Kaplan G, Galea S. Socioeconomic mobility in adulthood and cardiovascular disease mortality. *Ann Epidemiol*. 2013 Apr;23(4):167-71. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.02.004. Epub 2013 Mar 1.

<sup>189</sup> Kamphuis CB1, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health*. 2012 Dec 5;12:1045. doi: 10.1186/1471-2458-12-1045.

<sup>190</sup> Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, et al.; IPD-Work Consortium. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Oct 27;380(9852):1491-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60994-5. Epub 2012 Sep 14.

<sup>191</sup> Fransson EI, Nyberg ST, Heikkilä K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, et al. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(2):557-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008019. Epub 2015 Jan 6.

<sup>192</sup> Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, Milot A, Vézina M. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scand J Work Environ Health*, 2014 ;40(2):109-32.

<sup>193</sup> Heikkilä K, Fransson EI, Nyberg ST, Zins M, Westerlund H, Westerholm P, et al.; IPD-Work Consortium. Job strain and health-related lifestyle: findings from an individual-participant meta-analysis of 118,000 working adults. *Am J Public Health*. 2013 Nov;103(11):2090-7. doi: 10.2105/AJPH.2012.301090. Epub 2013 May 16.

<sup>194</sup> Heikkilä K, Nyberg ST, Fransson EI, Alfredsson L, De Bacquer D, Bjorner JB, et al.; IPD-Work Consortium. Job strain and tobacco smoking: an individual-participant data meta-analysis of 166,130 adults in 15 European studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e35463. doi: 10.1371/journal.pone.0035463. Epub 2012 Jul 6.

<sup>195</sup> Heikkilä K, Nyberg ST, Fransson EI, Alfredsson L, De Bacquer D, Bjorner JB, et al.; IPD-Work Consortium. Job strain and alcohol intake: a collaborative meta-analysis of individual-participant data from 140,000 men and women. *PLoS One*. 2012;7(7):e40101. doi: 10.1371/journal.pone.0040101. Epub 2012 Jul 6.

<sup>196</sup> Krajinak KM. Potential contribution of work-related psychosocial stress to the development of cardiovascular disease and type II diabetes: a brief review. *Environ Health Insights*, 2014;8(suppl 1):41-5.

<sup>197</sup> Fransson EI, Heikkilä K, Nyberg ST, Zins M, Westerlund H, Westerholm P, et al. Job strain as a risk factor for leisure-time physical inactivity: an individual-participant meta-analysis of up to 170,000 men and women: the IPD-Work Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 15;176(12):1078-89. doi: 10.1093/aje/kws336. Epub 2012 Nov 9.

<sup>198</sup> Collier A, Ghosh S, Hair M, Waugh N. Impact of socioeconomic status and gender on glycaemic control, cardiovascular risk factors and diabetes complications in type 1 and 2 diabetes: A population based analysis from a Scottish region. *Diabetes Metab*. 2014 Nov 14. pii: S1262-3636(14)00143-8. doi: 10.1016/j.diabet.2014.09.004.

- 
- <sup>199</sup> Hagger-Johnson G, Roberts B, Boniface D, Sabia S, Batty GD, Elbaz A, et al. Neuroticism and cardiovascular disease mortality: socioeconomic status modifies the risk in women (UK Health and Lifestyle Survey). *Psychosom Med*. 2012 Jul-Aug;74(6):596-603. doi: 10.1097/PSY.0b013e31825c85ca. Epub 2012 Jun 28.
- <sup>200</sup> McCrory C, Finucane C, O'Hare C, Frewen J, Nolan H, Layte R, et al. Social Disadvantage and Social Isolation Are Associated With a Higher Resting Heart Rate: Evidence From The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014 Dec 6. pii: gbu163.
- <sup>201</sup> Bergström G, Redfors B, Angerås O, Dworeck C, Shao Y, Haraldsson I, et al. Low socioeconomic status of a patient's residential area is associated with worse prognosis after acute myocardial infarction in Sweden. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 23;182C:141-147. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.060.
- <sup>202</sup> Wang JY, Wang CY, Juang SY, Huang KY, Chou P, Chen CW, et al. Low socioeconomic status increases short-term mortality of acute myocardial infarction despite universal health coverage. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 1;172(1):82-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.082. Epub 2014 Jan 7.
- <sup>203</sup> Sandoval D, Chacón J, Muñoz R, Henríquez Ó, Koch E, Romero T. Influence of psychosocial factors on adherence to antihypertensive drug therapy: results from a Cardiovascular Health Program cohort followed in the Metropolitan Region of Santiago, Chile. *Rev Med Chil*. 2014 Oct;142(10):1245-52. doi: 10.4067/S0034-98872014001000003.
- <sup>204</sup> Lee HY, Hahm MI, Choi KS, Jun JK, Suh M, Nam CM, et al. Different socioeconomic inequalities exist in terms of the prevention, diagnosis and control of diabetes. *Eur J Public Health*. 2015 Mar 15. pii: ckv021.
- <sup>205</sup> Lubrano V, Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015;5(1):21-32.
- <sup>206</sup> Martí-Carvajal A J, Solá I, Lathyris D, Salanti G. Intervenciones de reducción de los niveles de homocisteína para la prevención de eventos cardiovasculares (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 4 Art no. CD006612. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- <sup>207</sup> Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of Diabetes Mellitus. World Health Organization, 2011.
- <sup>208</sup> <http://www.diabetes.org/?loc=header> Página consultada el 26 de marzo de 2015.
- <sup>209</sup> Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G, et al.; Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013, 5;12:98.
- <sup>210</sup> Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, et al. Use of high-normal levels of haemoglobin A(1C) and fasting plasma glucose for diabetes screening and for prediction: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 ;29(8):680-92.

- 
- <sup>211</sup> Pandey R, Dingari NC, Spegazzini N, Dasari RR, Horowitz GL, Barman I. Emerging trends in optical sensing of glycemic markers for diabetes monitoring. *Trends Analyt Chem*. 2015;64:100-108.
- <sup>212</sup> Ang SH, Thevarajah M, Alias Y, Khor SM. Current aspects in hemoglobin A1c detection: a review. *Clin Chim Acta*. 2015;439:202-11.
- <sup>213</sup> Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. *PLoS One*. 2014;9(3):e92458.
- <sup>214</sup> Doggrell SA, Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):488-97.
- <sup>215</sup> HbA1c Testing Frequency: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.
- <sup>216</sup> Weycamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*, 2013;33(6):393-400.
- <sup>217</sup> van 't Riet E, Rijkelijhuizen JM, Alsema M, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. HbA1c is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Feb;19(1):23-31. Epub 2011 Jan 28.
- <sup>218</sup> Ikeda N, Iijima R, Hara H, Moroi M, Nakamura M, Sugi K. Glycated hemoglobin is associated with the complexity of coronary artery disease, even in non-diabetic adults. *J Atheroscl Thromb*, 2012;19(12):1066-72.
- <sup>219</sup> Cai A, Li G, Chen J, Li X, Wei X, Li L, et al. Glycated hemoglobin level is significantly associated with the severity of coronary artery disease in non-diabetic adults. *Lipids Health Dis*. 2014;13:181.
- <sup>220</sup> Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Talesh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1c in non-diabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(3):225-32.
- <sup>221</sup> Schöttker B, Raum E, Rothenbacher D, Müller H, Brenner H. Prognostic value of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose for incident diabetes and implications for screening. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(10):779-87.
- <sup>222</sup> Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, et al. Secular changes in U.S. Prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2010. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2286-93.
- <sup>223</sup> Færch K, Vistisen D, Johansen NB, Jørgensen ME. Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):493.
- <sup>224</sup> Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015, 15;6(2):296-303.
- <sup>225</sup> Dankner R, Bergman M, Danoff A, Qureshi S, Whitford I, Kaviani N, et al. The metabolic

---

deterioration that antedates diabetes: personal trajectories of HbA(1c) and fasting glucose as early indicators and possible triggers for intervention. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(1):1-7.

<sup>226</sup> Myint PK, Sinha S, Wareham NJ, Bingham SA, Luben RN, Welch AA, et al. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in The European Prospective Investigation Into Cancer (EPIC)-Norfolk Prospective Population Study: a threshold relationship? *Stroke* 2007;38:271-275.

<sup>227</sup> Blake GJ, Pradhan AD, Manson JA, Williams GR, Buring J, Ridker P, et al. Hemoglobin A1c Level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med.* 2004;164:757-761.

<sup>228</sup> Levitan EB, Liu S, Stampfer MJ, Cook NR, Rexrode KM, Ridker PM, et al. HbA1c measured in stored erythrocytes among middle-aged and older women. *Diabetologia* 2008; 51:267-275.

<sup>229</sup> Adams RJ, Appleton SL, Hill CL, Wilson DH, Taylor AW, Chittleborough CR, et al. Independent Association of HbA1c and incident cardiovascular disease in people without diabetes. *Obesity*, 2009;17:559-563.

<sup>230</sup> Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshai SRK, et al. Markers of Dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik Prospective Study and systematic review. *PLoS Med*, 2010;7(5):e1000278. doi:10.1371/journal.pmed.1000278.

<sup>231</sup> Silbernagel G, Grammer TB, Winkelmann BR, Boehm BO, März W. Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. *Diabetes Care*, 2011 Jun;34(6):1355-61. Epub 2011 Apr 22.

<sup>232</sup> Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 2010;59:2020-2026.

<sup>233</sup> Sharma TK, Parchwani H, Kaushik GG, Shankar V, Dahiva K, Ghalaut VS, et al. HbA1c levels in cardiovascular diseased patients without diabetes in a developing country. *Clin Lab.* 2011;57(7-8):517-22.

<sup>234</sup> McNeely MJ, McClelland RL, Bild DE, Jacobs Jr DR, Tracy RP, Cushman M, et al. The association between A1c and subclinical cardiovascular disease. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*, 2009; 32:1727-1733.

<sup>235</sup> Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Meis SB, Wooley CF, Osei K, et al. Association between glycosylated hemoglobin, left ventricular mass and aortic function in nondiabetic individuals with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):63-8.

<sup>236</sup> Sander D, Schulze-Horn C, Bickel H, Gnahn H, Bartels E, Conrad B. Combined effects of Hemoglobin A1c and C-reactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis. The INVADE Study. *Stroke* 2006;37:351-357.

<sup>237</sup> Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(1):17-29.

<sup>238</sup> Sato A. Indicators of glycemic control --hemoglobin A1c (HbA1c), glycated albumin (GA), and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG). *Rinsho Byori.* 2014;62(1):45-52.

- 
- <sup>239</sup> Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*. 2014;433:96-104.
- <sup>240</sup> Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):279-88.
- <sup>241</sup> Parrinello CM, Selvin E. Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):548.
- <sup>242</sup> Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5126-34. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113. Epub 2013 Aug 24.
- <sup>243</sup> Kodziszewska K1, Leszek P, Korewicki J, Piotrowski W. Old markers, new approach to assessment of risk in heart failure. *Kardiol Pol*. 2015 Jan 7. doi: 10.5603/KP.a2014.0245. [Epub ahead of print].
- <sup>244</sup> Brito V, Alcaraz A, Augustovski F, Pichón-Riviere A, García-Martí S, Bardach A, et al.; Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. High sensitivity C protein as an independent risk factor in people with and without history of cardiovascular disease. *Arch Cardiol Mex*. 2015 Feb 17. pii: S1405-9940(14)00188-8. doi: 10.1016/j.acmx.2014.11.005.
- <sup>245</sup> Kaski JC, Fernández-Bergés D. Proteína C reactiva en el servicio de urgencias: ¿ha encontrado una aplicación clínica? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(8):797-800.
- <sup>246</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-40.
- <sup>247</sup> Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscl Thromb*, 2010; 17:1-11.
- <sup>248</sup> Patgiri D, Pathak MS, Sharma P, Kutum T, Mattack N. Serum hsCRP: A Novel Marker for Prediction of Cerebrovascular Accidents (Stroke). *J Clin Diagn Res*. 2014 Dec;8(12):CC08-11. doi: 10.7860/JCDR/2014/10386.5302. Epub 2014 Dec 5.
- <sup>249</sup> Proctor MJ, McMillan DC, Horgan PG, Fletcher CD, Talwar D, Morrison DS. Systemic inflammation predicts all-cause mortality: a glasgow inflammation outcome study. *PLoS One*. 2015 Mar 2;10(3):e0116206. doi: 10.1371/journal.pone.0116206. eCollection 2015.
- <sup>250</sup> Blyme A, Asferg C, Nielsen OW, Sehestedt T, Kesäniemi YA, Gohlke-Bärwolf C, et al. High sensitivity C reactive protein as a prognostic marker in patients with mild to moderate aortic valve stenosis during lipid-lowering treatment: an SEAS substudy. *Open Heart*. 2015 Feb 4;2(1):e000152. doi: 10.1136/openhrt-2014-000152. eCollection 2015.
- <sup>251</sup> Masterson Creber RM, Lee CS, Margulies K, Riegel B. Identifying Biomarker Patterns and Predictors of Inflammation and Myocardial Stress. *J Card Fail*. 2015 Feb 26. pii: S1071-9164(15)00053-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.02.006. [Epub ahead of print].
- <sup>252</sup> Howard B, Winkler EA, Sethi P, Carson V, Ridgers ND, Salmon J, et al. Associations of Low- and High-Intensity Light Activity with Cardiometabolic Biomarkers. *Med Sci Sports*

---

Exerc. 2015 Feb 9.

- <sup>253</sup> Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013 Mar;14(3):232-44. doi: 10.1111/obr.12003. Epub 2012 Nov 22.
- <sup>254</sup> Orenes-Piñero E, Pineda J, Roldán V, Hernández-Romero D, Marco P, Tello-Montoliu A, et al. Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State. *J Atheroscler Thromb.* 2014 Dec 27.
- <sup>255</sup> Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K, Budoff MJ, Blankstein R, Szklo M, et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015 Apr;239(2):629-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.011. Epub 2015 Feb 7.
- <sup>256</sup> McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the multiethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Mar;35(3):700-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304562. Epub 2015 Jan 8.
- <sup>257</sup> Sarzosa Terán V, Astudillo Calle MA. Relationship of thyroid-stimulating hormone levels to development of dyslipidemia and determination of an ideal cut-off point to start replacement therapy. *Endocrinol Nutr.* 2012 Dec;59(10):575-82. doi: 10.1016/j.endonu.2012.07.006. Epub 2012 Oct 2.
- <sup>258</sup> Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7):2372-82. doi: 10.1210/jc.2013-4184. Epub 2014 Mar 21.
- <sup>259</sup> Feldkamp J. Subclinical hyperthyroidism. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Oct;138(42):2146-50. doi: 10.1055/s-0033-1343278. Epub 2013 Jul 19.
- <sup>260</sup> Anakwue RC, Onwubere BJ, Ikeh V, Anisiuba B, Ike S, Anakwue AM. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Feb 5;11:189-200. doi: 10.2147/TCRM.S68752. eCollection 2015.
- <sup>261</sup> Ryödi E, Salmi J, Jaatinen P, Huhtala H, Saaristo R, Välimäki M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in surgically treated hyperthyroidism - a nation-wide cohort study with a long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 May;80(5):743-50. doi: 10.1111/cen.12359. Epub 2013 Dec 5.
- <sup>262</sup> Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3562-71. doi: 10.1210/jc.2013-1315. Epub 2013 Jul 3.
- <sup>263</sup> Sharma AK, Arya R, Mehta R, Sharma R, Sharma AK. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2013;20(35):4411-8.
- <sup>264</sup> Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res.* 2014;43:45-56. doi: 10.1159/000360558. Epub 2014 Jun 10.

- 
- <sup>265</sup> Palmeiro C, Davila MI, Bhat M, Frishman WH, Weiss IA. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev*. 2013 Nov-Dec;21(6):300-8. doi: 10.1097/CRD.0b013e318294f6f1.
- <sup>266</sup> Wiersinga WM. Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(49):A5477.
- <sup>267</sup> Chin KY, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, Aminuddin A, Johari MH, Ngah WZ. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men. *Int J Med Sci*. 2014 Feb 13;11(4):349-55. doi: 10.7150/ijms.7104. eCollection 2014.
- <sup>268</sup> Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L, Bañuls C, Solá E, Veses S, et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 May;78(5):777-82. doi: 10.1111/cen.12064.
- <sup>269</sup> Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R, Acuña-Valerio J, Juárez-Rojas JG, Kimura-Hayama E, et al. Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):319-25. doi: 10.1530/EJE-14-0150.
- <sup>270</sup> Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, Tauli M, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):327-34. doi: 10.1530/EJE-14-0031. Epub 2014 Jun 10.
- <sup>271</sup> Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res*. 2014 Sep;4(9):147-153.
- <sup>272</sup> Gencer B, Collet TH, Virgini V, Auer R, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013 Mar;13(1):4-12.
- <sup>273</sup> Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 23;144:w14058. doi: 10.4414/smw.2014.14058. eCollection 2014.
- <sup>274</sup> Donnay S, Balsa JA, Álvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Polanco C. Burden of illness attributable to subclinical hypothyroidism in the Spanish population. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013 Nov;213(8):363-9. doi: 10.1016/j.rce.2013.04.009. Epub 2013 Jun 15.
- <sup>275</sup> [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/) Página consultada el 31 de marzo de 2015.
- <sup>276</sup> Sjöblom P, Nystrom FH, Länne T, Engvall J, Östgren CJ. Microalbuminuria, but not reduced eGFR, is associated with cardiovascular subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2014 Feb;40(1):49-55. doi: 10.1016/j.diabet.2013.09.008. Epub 2013 Nov 4.
- <sup>277</sup> Verma S, Sathyamurthy I, Shelley S, Indirani M, Pawaskar AS, Jayanthi K, Ramachandran P. SPECT in asymptomatic diabetics with and without microalbuminuria. *J Assoc Physicians India*. 2013 Apr;61(4):250-4.
- <sup>278</sup> Giovacchini G, Cappagli M, Carro S, Borrini S, Montepagani A, Leoncini R, et al.

---

Microalbuminuria predicts silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):548-57. doi: 10.1007/s00259-012-2323-5. Epub 2013 Jan 12.

<sup>279</sup> Hara H, Kougami K, Shimokawa K, Nakajima S, Nakajima R, Nakamura R, et al. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in hypertensive patients under current medical treatment. *Intern Med*. 2014;53(12):1275-81. Epub 2014 Jun 15.

<sup>280</sup> Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2013 Sep;26(9):1148-54.

<sup>281</sup> Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15;8(1):1-9. eCollection 2015.

<sup>282</sup> Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garcia-Esrich M, Gonzalez C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2014 Dec;64(6):1228-34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04273. Epub 2014 Sep 22.

<sup>283</sup> Jarraya F, Lakhdar R, Kammoun K, Mahfoudh H, Drissa H, Kammoun S, et al. Microalbuminuria: a useful marker of cardiovascular disease. *Iran J Kidney Dis*. 2013 May;7(3):178-86.

<sup>284</sup> Rodilla E, Pascual JM, Costa JA, Martin J, Gonzalez C, Redon J. Regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria changes during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2013 Aug;31(8):1683-91. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361461e.

<sup>285</sup> Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1108-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1363.

<sup>286</sup> Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care*. 2014 Mar;37(3):867-75. doi: 10.2337/dc13-1870.

<sup>287</sup> Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Global cardiovascular risk assessment in the management of primary hypertension: the role of the kidney. *Int J Hypertens*. 2013;2013:542646. doi: 10.1155/2013/542646. Epub 2013 Jul 29.

<sup>288</sup> Lomelí C, Rosas-Peralta M, Lorenzo A, Saucedo N, grupo de investigadores participantes en México para el estudio *I-Search*. Microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular asociados en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Subanálisis del estudio *I-Search*. *Arch Cardiol Mex* 2012;82(2):93-104.

<sup>289</sup> Gutiérrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Soriguer F, García-Fuentes E, Vendrell J, Vázquez JA, et al. Factors affecting levels of urinary albumin excretion in the general population of Spain: the Di@bet.es study. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Feb;124(4):269-77.

<sup>290</sup> Musante L, Tataruch DE, Holthofer H. Use and isolation of urinary exosomes as biomarkers for diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Sep 26;5:149. doi: 10.3389/fendo.2014.00149. eCollection 2014.

<sup>291</sup> Wang C, Li C, Gong W, Lou T. New urinary biomarkers for diabetic kidney disease.

---

Biomark Res. 2013 Feb 4;1(1):9. doi: 10.1186/2050-7771-1-9.

<sup>292</sup> Ho JE, Hwang SJ, Wollert KC, Larson MG, Cheng S, Kempf T, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2013 Nov;59(11):1613-20. doi: 10.1373/clinchem.2013.205716. Epub 2013 Jul 19.

<sup>293</sup> Informe sobre el estado de la seguridad y salud laboral en España 2013.

<sup>294</sup> <http://www.insht.es/portal/site/SectorPesquero/> Página visitada el 27 de abril de 2015.

<sup>295</sup> Kirkutis A, Norkiene S, Griociene P, Griocius J, Yang S et al. Prevalence of hypertension in Lithuanian mariners. *Proc. West Pharmacol Soc* 2004;47:71-75.

<sup>296</sup> Filikowski J, Rzepiak M, Renke W, Winnicka A, Smolinska D. Selected risk factors of ischemic heart disease in Polish seafarers. Preliminary report. *Int Marit Health* 2003;54:40-46.

<sup>297</sup> Oldenburg M, Jensen HJ, Latza U, Baur X. Coronary risks among seafarers aboard German-flagged ships. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:735-741.

<sup>298</sup> Hansen HL, Hjarne L, Jepsen JR. Obesity continues to be a major health risk for Danish seafarers and fishermen. *Int Marit Health*, 2011;62,2:98-103.

<sup>299</sup> Pedersen SFM, Jepsen JR. The metabolic syndrome among Danish seafarers. *Int Marit Health*, 2013; 64, 4: 183–190.

<sup>300</sup> Poulsen TR, Burr H, Hansen HL, Jepsen JR. Health of Danish seafarers and fishermen 1970-2010: What have register-based studies found? *Scand J Public Health*. 2014 May 29;42(6):534-545.

<sup>301</sup> Hjarne L, Leppin A. A risky occupation? (Un)healthy lifestyle behaviors among Danish seafarers. *Health Promot Int*. 2014 Dec;29(4):720-9.

<sup>302</sup> Nas S, Remzi F. A research on obesity among Turkish seafarers. *Int Marit Health*, 2014;65,4:187-191.

<sup>303</sup> Oldenburg M. Risk of cardiovascular diseases in seafarers. *Int Marit Health*, 2014;65,2:53-57.

<sup>304</sup> Brandt LPA, Kira UN, Jensen OC, Hansen HL. Mortality among Danish Merchant seamen from 1970 to 1985. *Amer J Industr Med* 2007;25:867-876.

<sup>305</sup> Hansen HL. Surveillance of deaths on board Danish merchant ships, 1986-93: implication for prevention. *Occup Environ Med* 1996;53:269-75.

<sup>306</sup> Roberts SE, Hansen HL. An analysis of the causes of mortality among seafarers in the British merchant fleet (1986-1995) and recommendations for their reduction. *Occup Med (London)* 2002;52:195-202.

<sup>307</sup> Borch DF, Hansen HL, Burr H, Jepsen JR. Surveillance of maritime deaths on board Danish merchant ships, 1986–2009. *Int Marit Health* 2012; 63, 1: 7–16.

<sup>308</sup> Pougnet R, Pougnet L, Loddé B, Canals-Pol ML, Jegaden D, Lucas D, et al. Cardiovascular risk factors in seaman and fishermen: review of literature. *Int Marit Health* 2013;64,3:107-113.

- 
- <sup>309</sup> Boersma E and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.
- <sup>310</sup> Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604-609.
- <sup>311</sup> Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel F, Ruiz-Bailén M, Perea-Milla E. Out-of-Hospital Treatment and 1-Year Survival in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. Results of the Spanish Out-of-Hospital Fibrinolysis Evaluation Project (PEFEX). *Rev Esp Cardiol* 2008;61(1):14-21.
- <sup>312</sup> Eagle KA, Montoye CK, Riba A, DeFranco A, Parrish R, Skorcz S, et al. Guideline-Based Standardized Care Is Associated With Substantially Lower Mortality in Medicare Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(7):1242-8.
- <sup>313</sup> Jaremin B, Kotulak E. Myocardial infarction (MI) at the work-site among Polish seafarers. The risk and the impact of occupational factors. *Int Marit Health* 2003;54:26-39.
- <sup>314</sup> Rosik E, Jaremin B, Szymanska K. Can general cardiovascular risk evaluation facilitate the assesment of fitness for work and contribute to the reduction of cardiovascular incidents among seamen and fishermen? Article for discussion. *Int Marit Health*, 2006;57:1-4.
- <sup>315</sup> Carter T., Mapping the knowledge base for maritime health: 3 illness and injury in seafarers. *Int Marit Health*, 2011;62, 4:224-235.
- <sup>316</sup> Oldenburg M, Baur X, Schlaich C. Occupational Risks and Challenges of Seafaring. *J Occup Health* 2010;52:249-256.
- <sup>317</sup> Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. B.O.E. 14 diciembre 1999.
- <sup>318</sup> [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf?ua=1)  
Página consultada el 21 de marzo de 2015.
- <sup>319</sup> Crespo-Salgado JJ, Delgado -Martín JL, Blanco-Iglesias O, Aldecoa-Landesa S. Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria. *Aten Primaria*, 2015;47(3):175-183.
- <sup>320</sup> Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report.  
Disponible en: URL: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_gdlns.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm). Acceso el 19 de marzo de 2015.