



Tesis doctoral

Título:

"Factores relacionados con la mortalidad a largo plazo en las personas de mediana edad de la provincia de Castellón"

Presentada por:

Daniel Bahamonde Calaforra, licenciado en Medicina

Dirigida por:

Bernardino Roca Villanueva, profesor asociado de Medicina de la Universitat Jaume I

Castellón, septiembre de 2019

Universitat Jaume I



Programa de Doctorado en Ciencias de la Enfermería

Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I

Título de la tesis doctoral

**"Factores relacionados con la mortalidad a largo plazo
en las personas de mediana edad de la provincia de
Castellón"**

**Memoria presentada por Daniel Bahamonde Calaforra
para optar al grado de doctor por la Universitat Jaume I**

Daniel Bahamonde Calaforra
Doctorando

Bernardino Roca Villanueva
Director de la tesis

Castelló de la Plana, septiembre de 2019

Financiación recibida

Para la realización del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral y para la elaboración del presente texto se emplean diversos medios pertenecientes a la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número 593 de Valencia, que no recibe financiación en la actualidad, pero que ha recibido en el pasado financiación de:

- La Asociación Médica VACH de hospitales españoles.
- La Red del sida del ISCIII, RETIC RD06/006.

Agradecimientos

Agradecimientos

A mi director de tesis, el Dr. Bernardino Roca, por su dedicación y ayuda inestimable, sin el cual, no hubiera podido realizar la presente tesis.

A todos mis compañeros del Hospital de Vinaròs.

A mi familia.

Índice

Índice.....	6
Resumen.....	11
Introducción y objetivo	12
Método.....	12
Resultados	14
Conclusiones	15
Introducción.....	16
Preámbulo.....	17
Significado sociocultural de la muerte a lo largo de la historia.....	17
La muerte en las distintas sociedades.....	17
Sociedades primitivas.....	18
Sociedades preliterarias	19
Sociedades antiguas	19
Sociedades postantiguas y modernas.....	20
Sociedades contemporáneas	21
Definición de muerte	22
La mortalidad en el mundo.....	24
Por qué es necesario saber las causas de muerte	24
Las diez principales causas de defunción en el mundo.....	25
La mortalidad en España	27
Cifras globales de mortalidad en España	28
Las diez principales causas de defunción en España	29
Comparación de las causas de fallecimiento de España con las del resto del mundo	30
Causas de muerte y factores determinantes o relacionados	30

Factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares.....	31
Hipertensión arterial.....	32
Hipercolesterolemia	33
Tabaquismo	34
Diabetes.....	35
Género.....	36
Herencia	37
Edad	37
Sobrepeso y obesidad	38
Inactividad física	39
Estrés.....	39
Anticonceptivos orales.....	40
Alcohol	40
Factores de riesgo para padecer cáncer.....	41
Edad	41
Género.....	42
Variaciones geográficas.....	42
Variaciones étnicas.....	43
Estilos de vida.....	43
Exposición profesional.....	43
Tabaquismo	44
Consumo de alcohol	45
Dieta	45
Obesidad	46
Radiaciones ultravioletas	46
Fármacos.....	47
Infecciones.....	47

Índice

Factores genéticos	48
Factores de riesgo para padecer otras enfermedades que son causa frecuente de muerte	49
Contexto en el que se planteó el proyecto en el que se basa la presente tesis doctoral	50
Objetivos e hipótesis	52
Objetivos	53
Principal	53
Secundarios	53
Hipótesis	53
Hipótesis a comprobar	54
Hipótesis nula	54
Método	55
Diseño del estudio.....	56
Ámbito y características generales del estudio	56
Centros en los que se realiza	56
Periodo en el que se lleva a cabo.....	60
Investigadores	61
Población de estudio, y criterios de inclusión y exclusión	62
Análisis clínicos.....	64
Variables de estudio.....	64
Datos sociodemográficos.....	64
Datos clínicos	65
Datos analíticos	66
Datos de seguimiento	66
Consideraciones éticas	67
Recogida, procesamiento y análisis de datos	68
Dificultades para llevar a cabo el estudio.....	69

Índice

Estadística empleada.....	69
Tamaño de la muestra.....	69
Estadística descriptiva.....	70
Análisis comparativos bivariantes.....	70
Análisis multivariantes.....	71
Adaptación de variables para el análisis multivariante.....	71
Nivel de significación.....	72
Imputación de datos perdidos.....	72
Resultados.....	73
Características basales de los participantes en el estudio.....	74
Datos de los participantes en el estudio que fallecen durante el seguimiento.....	80
Análisis multivariante.....	82
Discusión.....	87
Características generales del estudio.....	88
Características basales generales de los participantes en el estudio.....	89
Pacientes que fallecen durante el seguimiento.....	90
Análisis bivariantes.....	91
Análisis multivariantes.....	92
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	93
Conclusiones.....	96
Conflictos de interés y financiación.....	98
Conflictos de interés.....	99
Financiación.....	99
Referencias.....	100

Resumen

Introducción y objetivo

Existen en la literatura numerosos estudios en los que se analiza la epidemiología de la mortalidad. Y también hay gran cantidad de estudios sobre las características de las principales enfermedades causantes de fallecimiento. Sin embargo, son muchos menos los estudios en los que se evalúa el impacto a largo plazo de los factores sociodemográficos y clínicos concretos en la mortalidad general.

Con la presente tesis doctoral se pretende profundizar en el conocimiento de los determinantes de la mortalidad a largo plazo.

Método

La presente tesis doctoral se base en un estudio prospectivo de cohorte, realizado sobre la población de mediana edad de la provincia de Castellón, que tiene como finalidad obtener la siguiente información:

- Conocer las características sociodemográficas y clínicas de esa población.

- Conocer la tasa de mortalidad general a largo plazo en esa población.
- Determinar el impacto de las variables sociodemográficas y clínicas esenciales en dicha mortalidad.

El estudio se inicia en el año 2001 y en él se incluye a personas pertenecientes a todos los departamentos de salud de la provincia, elegidas aleatoriamente.

Se realiza un seguimiento que concluye en enero de 2019. Los investigadores son médicos especialistas en Medicina Interna de los hospitales de la Provincia de Castellón.

Se utilizan en el estudio un total de treinta y tres variables, que se corresponden con los datos sociodemográficos y clínicos basales de los participantes, y tres variables más de seguimiento de los mismos participantes.

Los datos de los fallecimientos que se producen durante el seguimiento se obtienen del Índice Nacional de Defunciones.

En el estudio se utiliza la siguiente estadística:

- Descriptiva, para resumir las características de la población objeto de estudio.
- Bivariable, para comparar las características de los participantes que no fallecen con las características de los que fallecen durante el seguimiento.
- Multivariable, para tratar de encontrar asociaciones entre la mortalidad y el resto de variables del estudio.

Resultados

Se incluye en el estudio a un total de 900 participantes. La media de su edad es de 47,0 años y el rango de edades va desde los 27 hasta los 58 años; el 56,1 % son mujeres. La media del índice de masa corporal del global de participantes es de 26,7 kg/m², y la media de su colesterol total es de 216,1 mg/dL. El 63,6 % realiza menos de una hora de ejercicio físico a la semana, y el 28,9 % son fumadores activos.

Tras una mediana de 17,4 años de seguimiento, han fallecido un total de 50 participantes (5,6 %).

En los análisis bivariantes encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, más peso y más masa corporal, estado civil diferente a casado, trabajar en la construcción o estar jubilado, realizar menor actividad física, tomar fármacos diabetógenos, tener antecedentes de diabetes y seguir tratamiento para la diabetes ($P < 0,05$ en todos los casos).

En los análisis multivariantes encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, estado civil diferente a casado, realizar menor actividad física y seguir tratamiento antidiabético ($P < 0,05$ en todos los casos).

Conclusiones

- La mortalidad global de las personas de la provincia de Castellón que al comenzar el año 2001 tenían entre 27 y 58 años, tras 17 años y medio de seguimiento, es del 5,6 %.
- En los análisis multivariados encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, estado civil diferente a casado, realizar menor actividad física y seguir tratamiento antidiabético.

Introducción

Preámbulo

En las sociedades desarrolladas actuales, como la española, la muerte a menudo es temida y, en cierto modo, negada. Por ello, muchas personas están mal preparadas para afrontar la muerte cuando ocurre en ellas mismas o en su entorno más cercano.

Sin embargo, a lo largo de la historia, la manera de afrontar la muerte ha variado substancialmente. E incluso en la actualidad, en ese tema, existen grandes diferencias entre las distintas culturas existentes en el mundo (1).

Significado sociocultural de la muerte a lo largo de la historia

La muerte en las distintas sociedades

En los tiempos premodernos, la muerte se producía esencialmente como consecuencia de las condiciones de vida, e incluso como resultado de determinadas prácticas médicas, y con frecuencia ocurría en personas jóvenes o en la niñez. Posteriormente, las progresivas mejoras sociales y los avances de la medicina han ido permitiendo una longevidad cada vez mayor.

Como consecuencia de dichos cambios, las creencias y las conductas relacionadas con la muerte han ido modificándose también, y de manera substancial, a lo largo de la historia.

En los apartados siguientes se describen brevemente las diferentes formas de afrontar la muerte por las distintas sociedades a lo largo de la historia (1).

Sociedades primitivas

En esos tiempos, la muerte, incluso en edades tempranas de la vida, era algo frecuente y muchas veces de aparición súbita, debido a factores como la inadecuada defensa que existía frente a los ataques de los animales depredadores, los rudimentarios procedimientos médicos existentes, etc. En tales circunstancias no había más remedio que estar familiarizado con el tema de la muerte.

En esas sociedades la muerte era generalmente un proceso temido y doloroso. Sin embargo, para algunas culturas era algo natural, percibido no como la extinción de la vida, sino como un cambio en el modo de existencia, de forma que se pasaba a un dominio diferente. En estas últimas culturas la muerte no era algo temido, sino que era algo que se celebraba con distintos rituales y ceremonias.

Sociedades preliterarias

En muchas de estas sociedades las actitudes hacia la muerte se centraban en la persona fallecida y en sus efectos sobre las personas vivas, lo cual ocasionaba que las personas vivas honraran o temieran a las fallecidas.

En algunas de esas culturas se mantenía viva la memoria de las personas muertas con monumentos, rituales o leyendas. En esas circunstancias los funerales consistían en celebraciones honoríficas hacia los difuntos.

Mientras tanto, en otras culturas los muertos eran temidos, porque se les consideraba una amenaza capaz de causar daño a los vivos. En esos casos los funerales eran actos dirigidos a contrarrestar las acciones potencialmente malévolas de los muertos hacia los vivos (2).

Sociedades antiguas

En culturas como la griega clásica, especialmente en sus inicios, estaba muy extendida la idea de que el espíritu de las personas fallecidas seguía vivo tras producirse la muerte. Según esas creencias, en ese estado seguía existiendo actividad cognitiva, de modo que incluso solo tras la muerte era posible alcanzar un grado superior de sabiduría.

Diversos hallazgos arqueológicos pertenecientes a culturas antiguas, como la egipcia, la griega, la romana o las indias americanas, han mostrado la importancia que se daba a la vida después de la muerte en esas sociedades. En los enterramientos de esas épocas era frecuente colocar, junto al cadáver, objetos que la persona había utilizado en vida, para que los siguiera usando tras la muerte.

Sociedades postantiguas y modernas

Philippe Ariès identificó tres periodos en las culturas postantiguas occidentales, en relación con la actitud social ante la muerte:

En el **primer periodo**, entre los siglos VI y XII Después de Cristo, la muerte era aceptada como el destino colectivo de todos los seres humanos, de modo que la importancia de la muerte individual era relativizada en comparación con el destino final de toda la sociedad.

La muerte era algo natural y aceptable, en parte debido a la escasez de conocimientos médicos y las limitadas posibilidades de prevención y tratamiento de las enfermedades o las lesiones.

Las religiones controlaban todos los conocimientos relacionados con la muerte y la vida después de la muerte, de modo que, al morir, a las personas que habían llevado una vida bondadosa les esperaba el premio del cielo, y a las personas que habían llevado una vida malévola les esperaba el castigo del infierno.

En el **segundo periodo**, entre los siglos XII y XVII, la muerte se empezó a asumir como algo mucho más individual que social, en contraste con lo que ocurría en el periodo anterior. El hecho de poder fallecer se convirtió en una eventualidad personal importante y trascendental. La creencia en la vida más allá de la muerte cobró igualmente importancia desde el punto de vista individual y personal.

Finalmente, en el **tercer periodo**, entre los siglos XVIII y el XX, todo lo relacionado con la muerte se fue secularizando progresivamente, conforme se

iba incorporando el razonamiento científico. El Renacimiento fue un claro reflejo de esa secularización.

Simultáneamente, en los inicios de ese periodo, la muerte empezó a entenderse como algo romántico, reflejado, por ejemplo, en el arte o en la literatura. La vida tras la muerte se interpretaba como algo hermoso y plácido. Al tradicional dilema del cielo y el infierno se incorporaba la idea de la inmortalidad y la felicidad eterna.

Sin embargo, hacia la segunda parte de ese tercer periodo se volvió a una visión de la muerte mucho más negativa, convirtiéndose en algo temible y en cierto modo rechazado. Ello se debió en buena medida a la disminución de la confianza en las doctrinas religiosas tradicionales.

Sociedades contemporáneas

El desarrollo de la ciencia y la tecnología, propios de nuestros tiempos, han hecho que la forma de afrontar la muerte cambie sensiblemente en la sociedad occidental. El proceso de la muerte se ha visto substancialmente modificado por la medicina, y más en concreto por la farmacología y por la disponibilidad de centros sanitarios.

En la actualidad los padecimientos que frecuentemente conlleva el proceso de la muerte, como el dolor o la disnea, pueden controlarse eficazmente. Pero las personas en esa situación con gran frecuencia son ingresadas en centros sanitarios y por tanto apartadas de su ambiente familiar. Ello lleva a una despersonalización de la asistencia y a una deshumanización del proceso de

morir. Por otra parte, la medicina tiende a intentar prolongar la vida, muchas veces a costa de la calidad de la propia vida.

Todo ello hace que las personas que se encuentran en el proceso de morir pierdan el control sobre su situación, lo cual les genera temores y ansiedades adicionales.

La abundante información que transmiten los medios de comunicación sobre la muerte podría servir para que las personas conocieran mejor el proceso de la muerte y lo afrontaran con más naturalidad. Sin embargo, esa información suele presentarse de un modo impersonal y distante, de modo que tiende a causar la sensación de que la muerte es algo lejano que solamente puede ocurrirle a los demás, y no a uno mismo (3).

En definitiva, el temor a la muerte y las dificultades para afrontarla, siguen bien presentes en la mayoría de culturas actuales, y los avances científicos y tecnológicos no han servido, hasta ahora, para mitigar ese temor (1).

Definición de muerte

Etimológicamente, el sustantivo muerte procede del latín, *mors*, *mortis*, mientras que el verbo morir procede también del latín, *mori*.

La muerte puede definirse como el término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático. Se trata del final del organismo vivo que se había creado a partir de un nacimiento.

Existen distintos tipos de muerte. Así, en primer lugar, podríamos hablar de la llamada muerte natural que, como su propio nombre indica, es aquella que se produce como consecuencia de la vejez de la persona en cuestión. En esta modalidad de muerte cabe incluir también a la producida por las distintas enfermedades.

Y, por otro lado, está la llamada muerte violenta, que es aquella que experimenta alguien a raíz de un traumatismo contundente y de forma fortuita, o bien como consecuencia de que otro individuo ha decidido acabar con su vida.

El concepto biológico de muerte ha variado substancialmente a lo largo de la historia. En la antigüedad se consideraba que la muerte, como evento, tenía lugar cuando el corazón dejaba de latir y el ser vivo ya no respiraba. Con el avance de la ciencia, la muerte pasó a entenderse como un proceso que, a partir de un cierto momento, se vuelve irreversible.

En la actualidad, una persona puede haber dejado de respirar por sus propios medios y, sin embargo, seguir con vida a través de un respirador artificial. Por otra parte, puede hablarse de muerte cerebral para hacer referencia al cese completo e irreversible de la actividad cerebral.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, o WHO por sus siglas en inglés) (4), define como causa básica de muerte a "la enfermedad o lesión que desencadena la sucesión de eventos patológicos que conducen directamente a

la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que producen la lesión mortal". Para concretar esas causas de muerte se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (5).

Más allá de la biología, existe una concepción social y religiosa sobre la muerte, a la que se suele considerar como la separación del cuerpo y el alma. Por lo tanto, la muerte implicaría el final de la vida física pero no de la existencia. La creencia en la reencarnación también es bastante común en distintas culturas.

La mortalidad en el mundo

Por qué es necesario saber las causas de muerte

Uno de los indicadores más importantes para evaluar la eficacia de los sistemas de salud de los países es la cifra anual de muertes y sus causas.

Las estadísticas sobre las causas de muerte ayudan a las autoridades sanitarias a orientar las actividades futuras en materia de salud pública. Por ejemplo, cuando la mortalidad por las cardiopatías y la diabetes se dispara en pocos años, es muy conveniente poner en marcha un programa potente para fomentar modos de vida que ayuden a prevenir esas enfermedades. Del mismo modo, si en un país se registra una alta mortalidad infantil por neumonías y el

presupuesto dedicado a ofrecer tratamientos eficaces es reducido, se puede priorizar el gasto en esa esfera.

Los países de ingresos altos cuentan con buenos sistemas de recogida de información sobre las causas de muerte. No es el caso de muchos países de ingresos bajos y medianos, que necesitan estimar el número de muertes por causas específicas a partir de datos muchas veces incompletos. Es fundamental potenciar la obtención de datos de calidad sobre las causas de muerte para mejorar la salud de la población y reducir la cifra de muertes evitables en esos países.

La OMS (4) y otras organizaciones, como Our World In Data (6), recogen las cifras de mortalidad a nivel mundial, a partir de los datos que les proporcionan los registros civiles de cada nación.

Las diez principales causas de defunción en el mundo

Según las fuentes arriba mencionadas, en 2016, que es el último año del que se dispone da datos completos al redactar el presente texto, se produjeron en el mundo 56,4 millones de muertes, más de la mitad de las cuales, el 54 %, fueron consecuencia de las 10 principales causas.

En la Figura 1 aparecen esas 10 principales causas de mortalidad. Esas 10 primeras causas son también las 10 que, cada una de ellas, provocaron por encima del millón de muertes en ese año.

Como puede comprobarse, la primera causa de mortalidad, con mucha diferencia sobre las demás, es la patología cardiovascular. Entre las

enfermedades de ese grupo destacan especialmente los accidentes vasculares cerebrales y la cardiopatía isquémica.

La segunda causa de muerte son los cánceres, y la tercera las distintas formas de enfermedades respiratorias, incluida la tuberculosis y excluidos los cánceres de las vías respiratorias, porque estos últimos se incluyen en el propio grupo de los cánceres.

La diabetes, dentro de las enfermedades endocrinas, y la demencia son dos causas de muerte que van adquiriendo cada vez más importancia, especialmente en los países más desarrollados, en buena medida como consecuencia del envejecimiento de la población.

Por el contrario, las muertes perinatales y las producidas por la infección por el VIH y el sida ocurren casi exclusivamente en los países menos desarrollados.

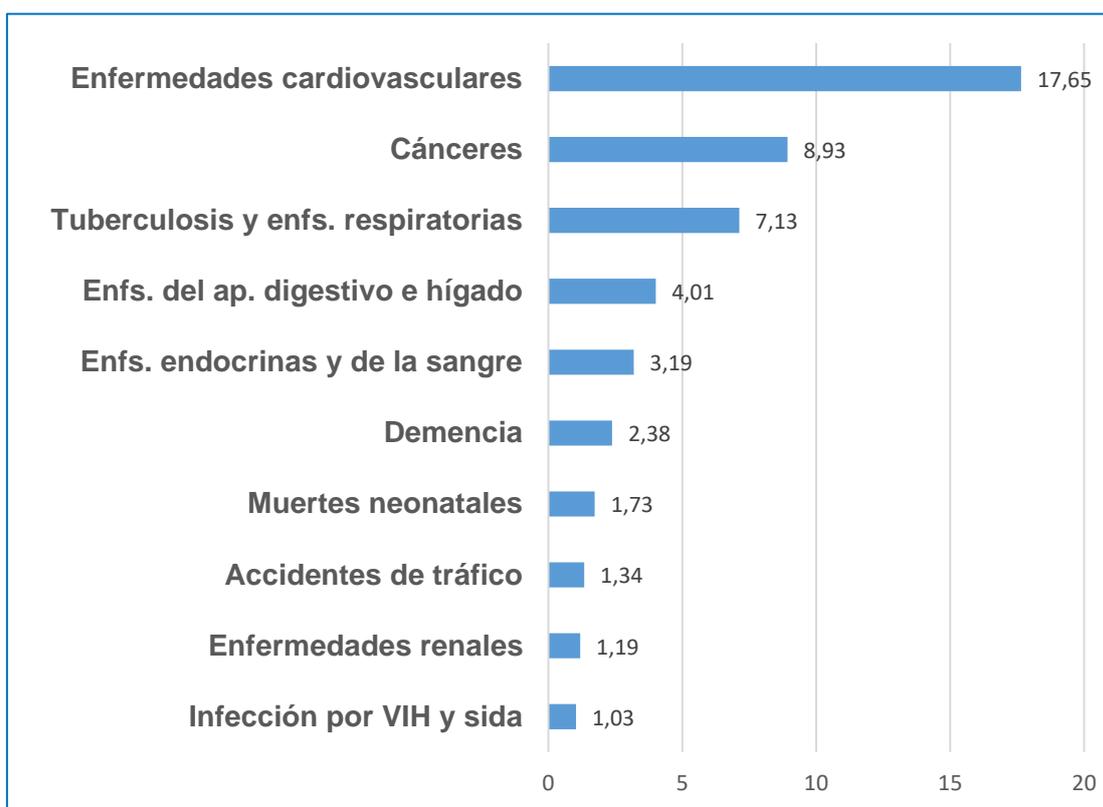


Figura 1. Principales causas de muerte en todo el mundo en el año 2016, en millones de personas, según datos de la organización Our World in Data.

La mortalidad en España

En los párrafos siguientes se resumen los datos sobre mortalidad en España correspondientes al año 2016, publicados en el informe del Instituto Nacional de Estadística (INE) (7) “Defunciones según la causa de muerte” (8), a finales de 2017. Esos datos, comparados con los de años anteriores, permiten

confirmar un considerable grado de estabilidad en el patrón de mortalidad de la población española.

Ese patrón global de mortalidad está condicionado por la especial relevancia de las defunciones de personas mayores, que representan entre ocho y nueve de cada diez fallecimientos. Hace un siglo ese patrón era completamente diferente, ya que estaba muy influenciado por la mortalidad en la infancia, que suponía cerca de la mitad de todas las defunciones.

Cifras globales de mortalidad en España

El total de defunciones del año 2016 fue de 410.611, de las cuales 208.993 (50,90 %) pertenecieron a hombres y 201.618 (49,10 %) a mujeres. La cifra de fallecidos con 65 o más años alcanzó los 351.664 (85,64 % del total de fallecidos), de los cuales 169.317 (48,15 %) fueron hombres y 182.347 (51,85 %) mujeres.

En ese mismo año, la tasa bruta de mortalidad se situó en 8,8 fallecidos por mil habitantes, más alta como en años previos en hombres (9,2) que en mujeres (8,5). Como es lógico, las tasas de mortalidad se van incrementando con la edad, de modo que en ese año 2016, entre las personas con 65 o más años fue de 40,2 por mil habitantes.

Todas esas tasas fueron, de modo similar a años anteriores, unas de las más bajas de la Unión Europea, y son reflejo de que la esperanza de vida de los españoles es una de las más altas de todo el mundo.

Las diez principales causas de defunción en España

En la Figura 2 aparecen las principales causas de muerte en 2016 en España, según datos del INE.

Como puede comprobarse, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer explican más de la mitad de esas defunciones.

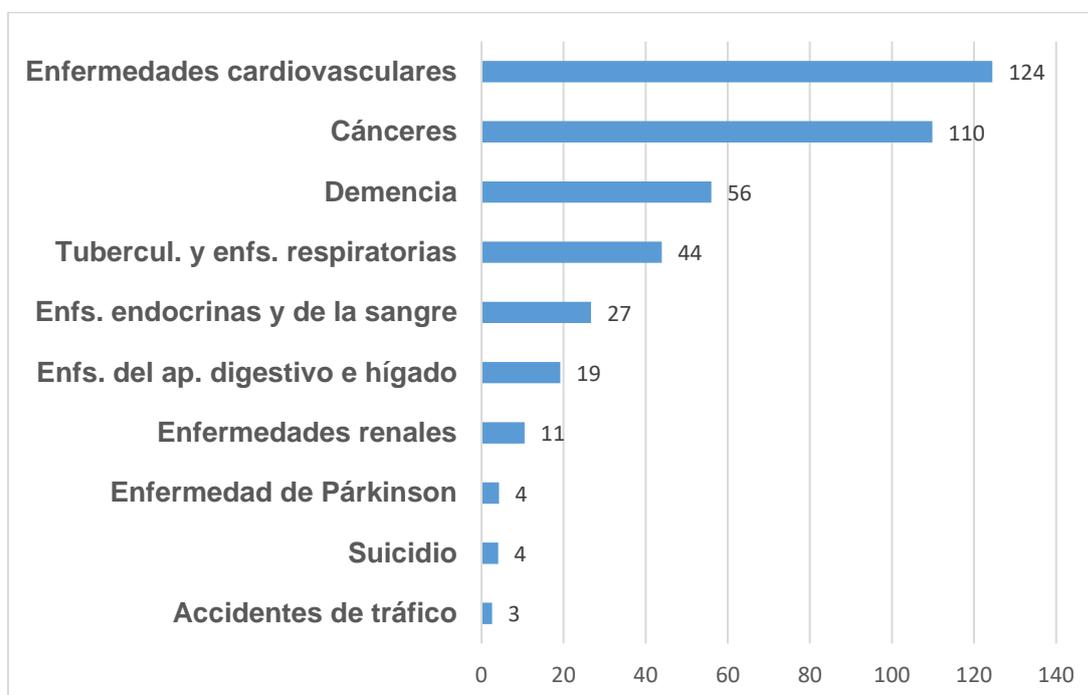


Figura 2. Principales causas de muerte en España en el año 2016, en miles de personas, según datos del Instituto Nacional de Estadística.

Comparación de las causas de fallecimiento de España con las del resto del mundo

Los motivos principales de fallecimiento no son muy diferentes en España en comparación con los del resto del mundo. Por ejemplo, las dos primeras causas de mortalidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer, son las mismas en España que en del resto del mundo.

No obstante, en algunas de las causas se observan diferencias significativas. Por ejemplo, las demencias como causa de fallecimiento son más frecuentes en España y, por el contrario, como cabía esperar, las muertes neonatales son menos frecuentes en España que el conjunto del mundo.

Causas de muerte y factores determinantes o relacionados

Como se ha comentado previamente, conocer las causas de muerte tiene un gran interés epidemiológico y social. Pero probablemente todavía tiene más interés conocer los factores que se relacionan, a corto, medio y largo plazo, con los procesos causantes de esos fallecimientos.

En los apartados siguientes se resumen los conocimientos existentes sobre los factores relacionados con las principales enfermedades causantes de muerte.

Factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen el principal grupo de casusas de muerte, como se ha señalado anteriormente. Entre esas enfermedades figuran la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad tromboembólica, los accidentes cerebrovasculares, las valvulopatías, las arritmias, la arteriopatía periférica, etc.

Gracias a muchos estudios en los que han participado miles de personas a lo largo de las últimas décadas, los investigadores han identificado ciertas variables que desempeñan papeles importantes en la probabilidad de que una persona presente enfermedades cardiovasculares. Estas variables se conocen con el nombre de factores de riesgo cardiovascular.

Esos factores pueden dividirse en dos categorías: principales y secundarios.

Los principales son factores cuya importancia en la producción de enfermedades cardiovasculares se ha comprobado plenamente. Entre ellos destacan por su interés clínico la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus, ya que sobre ellos es posible intervenir con cambios en el estilo de vida o con fármacos. Entre los factores principales también figuran la edad, el género y la constitución genética, pero obviamente, sobre ellos no es posible intervenir.

Los secundarios son factores que pueden elevar el riesgo de sufrir esas enfermedades cardiovasculares, pero su papel no es tan determinante. Entre ellos figuran el sobrepeso y la obesidad, el sedentarismo, el estrés, la hipertrigliceridemia y otros de menor importancia.

Cuanto más factores de riesgo tenga una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares. Pero igualmente el adecuado control de esos factores es también eficaz para prevenir esas enfermedades (9).

En los apartados siguientes se comentan las características esenciales de cada uno de esos factores.

Hipertensión arterial

La presión arterial puede variar según el grado de actividad física y la edad, entre otros determinantes, pero los valores normales del adulto sano en reposo se considera que se sitúan por debajo de 140/90 mm Hg (10, 11). La hipertensión arterial es un proceso crónico caracterizada por un incremento continuado de las cifras de la presión sanguínea. Es muy frecuente, de modo que afecta a entre el 30 y el 45 % de los adultos.

Numerosos estudios han demostrado que la hipertensión arterial incrementa considerablemente el riesgo de sufrir patología cardiovascular, y particularmente cerebrovascular. La asociación es mayor cuanto mayor es el grado de hipertensión.

El tratamiento consiste en la restricción de sodio, con una ingesta diaria de sal inferior a 5 g, y en el uso de fármacos antihipertensivos, entre los que destacan

los diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de enzima convertora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina (12).

Hipercolesterolemia

Es otro de los principales factores de riesgo cardiovascular. El colesterol es transportado en la sangre, pero se encuentra en todas las células del organismo. El hígado es capaz de producir todo el colesterol que el organismo necesita, esencialmente para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. El organismo obtiene colesterol adicional de alimentos de origen animal, como carne, huevos y productos lácteos.

Cuando la sangre contiene demasiado colesterol, en forma de lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), tiende a acumularse en las paredes de las arterias formando la llamada placa de ateroma, e iniciando así el proceso de la aterosclerosis. Cuando ese proceso afecta en grado suficiente a las arterias se producen las enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio o el infarto cerebral (13).

La cifra deseable de colesterol-LDL en los adultos sanos es inferior a 115 mg/dL, que suele corresponder a una cifra inferior a 200 mg/dL de colesterol total. Ahora bien, en personas con otros factores de riesgo cardiovascular esas cifras es recomendable que sean más bajas (14, 15).

Tabaquismo

El tabaco es una sustancia adictiva, debido principalmente a su componente activo, la nicotina, que actúa sobre el sistema nervioso central. El tabaquismo produce una dependencia física y psicológica, capaz de generar a su vez un síndrome de abstinencia (16).

La mayoría de la población sabe que fumar aumenta el riesgo de padecer enfermedades respiratorias, como el cáncer de pulmón. Pero no tantos saben que también aumenta apreciablemente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, debido a su efecto favorecedor de la arteriosclerosis, y otras enfermedades (17).

Según la OMS el tabaco es la primera causa de invalidez y muerte prematura en el mundo.

Se estima que, en España, cada año mueren más de 50.000 personas debido al consumo de tabaco. Se trata de una cifra más alta que la que es causada por los accidentes de tráfico y el consumo de todas las drogas ilegales juntas.

Según la Encuesta Nacional de Salud 2017 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, el número de fumadores en España va descendiendo progresivamente a lo largo de los últimos años, pero, aun así, alrededor del 22 % de la población sigue presentando ese hábito tan indeseable (18).

Por tanto, el tabaquismo es un importante problema de salud pública que hay que tratar de erradicar, con adecuadas campañas informativas. A nivel individual, se pueden utilizar diferentes tratamientos psicológicos y farmacológicos, que con frecuencia se usan de forma simultánea, porque

ninguno de ellos es muy eficaz. Entre los medicamentos usados figuran la nicotina, vareniclina y bupropión (19).

Diabetes

La diabetes mellitus consiste en un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la elevación de la concentración de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de esas causas. También se acompaña de trastornos en el metabolismo de los lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos (20).

Hay dos tipos principales de diabetes:

- Tipo 1, que afecta sobre todo a personas jóvenes y se caracteriza porque el páncreas no puede producir insulina.
- Tipo 2, que afecta sobre todo a personas mayores y se caracteriza porque el páncreas puede producir insulina, pero los tejidos del organismo se hacen resistentes a su acción.

Ciertos grupos raciales y étnicos, como negros, hispanos y asiáticos tienen un mayor riesgo de padecer diabetes.

Los síntomas principales de la diabetes son la polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso sin razón aparente.

La diabetes ocasiona la aparición de complicaciones en muchos sistemas orgánicos, la mayoría de ellas relacionadas con la vasculopatía que caracteriza

a la enfermedad. La patología cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes con diabetes, de modo que en algunos estudios explica hasta el 65 % de esos fallecimientos.

Otras complicaciones frecuentes de la diabetes son la pérdida de la visión que puede llegar a la ceguera, la insuficiencia renal, la polineuropatía, etc. (21).

El buen control de los niveles de glucosa en la sangre puede reducir significativamente sus complicaciones. En el tratamiento de la diabetes se emplea la dieta, ejercicio físico, insulina, metformina y otros medicamentos (22).

Género

En general, las mujeres tienen un riesgo menor que los hombres de sufrir enfermedades cardiovasculares, debido al efecto protector de los estrógenos que poseen. Sin embargo, esa diferencia tiende a desaparecer a partir de la menopausia de las mujeres, de modo que después de los 65 años de edad, el riesgo cardiovascular es aproximadamente igual en hombres y mujeres, cuando los otros factores de riesgo son similares (23).

Debido a la mayor longevidad de las mujeres, las enfermedades cardiovasculares globalmente acaban afectando a un número mayor de mujeres que de hombres.

Herencia

La constitución genética también es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Por ejemplo, una persona cuyos padres o hermanos padecieron una enfermedad cardíaca o circulatoria antes de los 55 años de edad, tiene un riesgo cardiovascular más alto que alguien que no tiene esos antecedentes familiares.

A su vez, los otros factores principales de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes, también tienden a transmitirse genéticamente.

Por otra parte, ciertas enfermedades cardiovasculares son más comunes entre determinados grupos raciales y étnicos. Por ejemplo, las personas de raza negra sufren de hipertensión más grave y tienen un mayor riesgo cardiovascular que las personas caucásicas (24).

Edad

Las personas mayores tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Aproximadamente 4 de cada 5 muertes debidas a una enfermedad cardíaca ocurren en personas mayores de 65 años de edad.

Con la edad, el funcionamiento del sistema cardiovascular tiende a deteriorarse. Puede aumentar el grosor de las paredes del corazón, y las arterias pueden endurecerse y perder su flexibilidad debido a la arteriosclerosis. Cuando todo eso sucede, el corazón no es capaz bombear la sangre a los distintos tejidos del organismo con suficiente eficacia. Debido a esos cambios, el riesgo cardiovascular aumenta significativamente (25).

Sobrepeso y obesidad

El exceso de peso favorece la aparición de hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes (26, 27), importantes factores de riesgo cardiovascular, como se ha comentado previamente.

El indicador más utilizado para conocer el estado nutricional de las personas es el índice de masa corporal, que se calcula simplemente con el peso medido en kilogramos dividido por la talla medida en metros, elevado al cuadrado (Tabla 1) (28-30).

Tabla 1. Clasificación del estado nutricional de los adultos, según el índice de masa corporal (IMC).

Estado nutricional	Estado nutricional	IMC, kg/m ²
Peso bajo	Malnutrición	< 15,00
	Delgadez grave	15,00 – 15,99
	Delgadez moderada	16,00 – 16,99
	Delgadez leve	17,00 – 18,49
Normalidad	Normal	18,50 – 24,99
Peso alto	Sobrepeso	25,00 – 29,99
	Obesidad grado I, moderada	30,00 – 34,99
	Obesidad grado II, severa	35,00 – 39,99
	Obesidad grado III, mórbida	> 40,00

Inactividad física

Las personas inactivas tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que las personas que hacen ejercicio regularmente. El ejercicio quema calorías para mantener un peso saludable, ayuda a controlar los niveles de colesterol y la diabetes, y tiende a disminuir la presión arterial. El ejercicio también mejora el funcionalismo del miocardio y previene la arteriosclerosis (31).

Estrés

Se cree que el estrés puede contribuir también a aumentar el riesgo cardiovascular (32), aunque su impacto no es tan claro como el de otros factores de riesgo.

Las situaciones estresantes hacen que se liberen catecolaminas, las cuales aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Esa situación determina un incremento de la necesidad de oxígeno del corazón y también es posible que ocasione la lesión del endotelio de los vasos, la cual a su vez puede favorecer el desarrollo de arteriosclerosis.

El estrés también es capaz de aumentar la concentración de los factores de la coagulación en la sangre, lo cual puede aumentar el riesgo de que se formen trombosis y embolias.

Finalmente, el estrés puede contribuir a que aparezcan otros factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, una persona que sufre de estrés puede comer

más de lo que debe para recomfortarse y desarrollar obesidad, y puede comenzar a fumar, o fumar más de lo habitual.

Anticonceptivos orales

Los primeros anticonceptivos orales que se comercializaron contenían niveles elevados de estrógenos y progestágenos, y tomarlos aumentaba considerablemente las probabilidades de sufrir enfermedades cardiovasculares, especialmente en mujeres mayores de 35 años que fumaban. Pero los anticonceptivos orales de la actualidad contienen dosis mucho menores de hormonas y se consideran bastante seguros (33).

Pese a ello, los anticonceptivos orales incrementan ligeramente el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas, especialmente en mujeres que fuman o tienen otros factores de riesgo, y que son mayores de 35 años (34).

Alcohol

Numerosos estudios han demostrado que el riesgo cardiovascular es menor en las personas que beben cantidades ligeras o moderadas de alcohol que en las personas que no beben. Sin embargo un amplio trabajo multinacional reciente ha puesto en cuestión las conclusiones de esos estudios previos, de modo que incluso pequeñas cantidades de alcohol pueden ser contraproducentes para la salud (35).

Por otra parte, es bien sabido que el consumo excesivo de alcohol es capaz de ocasionar numerosos problemas clínicos, entre los que figuran cirrosis hepática, pancreatitis, encefalopatías, neuropatías, hipertensión, etc.

Factores de riesgo para padecer cáncer

La relación entre los factores de riesgo y el cáncer, en general, no es tan clara como en el caso de las enfermedades cardiovasculares. De modo que no es raro que con varios factores de riesgo nunca se desarrolle cáncer, y es bastante común que sin factor de riesgo alguno se desarrolle cáncer. Pese a ello, el hecho de conocer los factores de riesgo puede ayudar a tomar decisiones sobre el estilo de vida y el cuidado de la salud, con un impacto no despreciable en la prevención del cáncer (36, 37).

En los apartados siguientes se comentan las características esenciales de esos factores favorecedores del desarrollo de cáncer.

Edad

A medida que se incrementa la edad, el riesgo de aparición de cáncer es mayor (38). No obstante, algunos tumores no siguen este patrón, y son propios de edades más tempranas, como es el caso de algunas leucemias o de los tumores germinales, derivados de células que se encuentran en ovarios y

testículos. En cualquier caso, la incidencia de estos tipos de cáncer es más bien baja.

Género

Se han observado diferencias en la incidencia de algunos tumores, según el género de la población, ello sin tener en cuenta aquellas neoplasias propiamente hormonales o de órganos únicamente existentes en cada uno de los dos géneros, como el cáncer de próstata o de útero (38).

De ese modo, a igualdad de edad, la incidencia del cáncer de colon y recto o el de vejiga urinaria es superior en el género masculino que en el femenino. No existen muchas explicaciones al respecto, pero seguramente la capacidad para eliminar ciertas toxinas pueda estar ligada a ello.

Variaciones geográficas

La mayoría de tumores, y especialmente los más prevalentes, se presentan de modo similar en todas las regiones del mundo. Sin embargo, la distribución geográfica de algunos de ellos no es uniforme en todo el planeta. Por ejemplo, el cáncer de estómago tiene una incidencia muy alta en el Japón, de 79,6 casos por 100.000 habitantes y año, mientras que en la India es sólo de 8,9. casos por 100.000 habitantes y año. Por otra parte, la incidencia de cáncer de mama es muy baja en el Japón en comparación con las que existen en Europa o en Estados Unidos (38).

Variaciones étnicas

Los tipos más comunes de cáncer ocurren en todas las etnias o razas. Sin embargo, en algunos casos se observan diferencias significativas entre las distintas etnias. Por ejemplo, en Estados Unidos se han observado variaciones en la incidencia y evolución del cáncer de mama entre las mujeres de raza blanca, raza negra y las de origen hispano. En el caso de las mujeres de raza negra, los tumores mamarios tienden a ser más agresivos y a responder peor al tratamiento (39).

Estilos de vida

Se ha observado que el sedentarismo predispone a la aparición de determinadas neoplasias, como las de colon, endometrio y mama. Por otra parte, en las comunidades judías se ha observado una menor incidencia de cáncer de pene debido al efecto protector de la circuncisión. Entre las comunidades religiosas de monjas se ha observado una incidencia más alta de cáncer de mama, que se ha relacionado con la ausencia de gestaciones y de lactancia, que tendrían un cierto efecto protector para esa neoplasia (40).

Exposición profesional

Se estima que hasta el 5 % de los casos de cáncer son atribuibles a la exposición a sustancias cancerígenas, presentes en el medio ambiente y en el medio laboral. Los cánceres que se han asociado con mayor frecuencia a exposiciones ocupacionales son los de pulmón, vejiga, laringe, cavidad nasal, piel (excepto el melanoma), mesotelioma y determinados tipos de leucemia.

Otros tumores que también parecen estar asociados a factores medioambientales son los de la cavidad oral, faringe, esófago, estómago, colon y recto, páncreas, mama, testículo, riñón, próstata, cerebro, huesos, sarcoma de tejido blandos, linfomas y mieloma múltiple.

La mayoría de los carcinógenos ocupacionales han sido evaluados por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) (41, 42). Hay agentes físicos o químicos, y procesos industriales u ocupacionales, de exposición fundamentalmente laboral, que han sido clasificados como carcinógenos humanos y han sido prohibidos. Sin embargo, queda mucho por hacer en ese terreno, y la exposición a sustancias potencialmente patógenas, como metales, dioxinas y disruptores endocrinos utilizados en la agricultura sigue siendo considerable.

Tabaquismo

Muchos estudios han podido demostrar una clara asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de aparición de cáncer. Se ha estimado que el 30 % de las muertes por cáncer son debidas a la exposición al tabaco. Se han identificado más de 7.000 sustancias susceptibles de provocar cáncer en la combustión del tabaco y el papel (43). Su exposición se ha asociado a la aparición de cáncer de pulmón, cavidad oral, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga urinaria, hígado y leucemia.

Por otra parte, no se debe pasar por alto que la exposición pasiva al tabaco de los no fumadores, se asocia con un incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Finalmente, se ha constatado un efecto sinérgico entre el consumo de tabaco y la exposición a otros factores ambientales como:

- El asbesto o el radón para favorecer la aparición de cáncer broncopulmonar.
- El alcohol para el cáncer de la cavidad oral, laringe y esófago.
- El virus del papiloma para el cáncer de cuello uterino.

Consumo de alcohol

Se ha observado que el consumo de alcohol se asocia con una mayor probabilidad de aparición de tumores en la cavidad oral, garganta, esófago, hígado, mama, y colon y recto (44).

Dieta

Se han identificado algunos nutrientes relacionables con la carcinogénesis, como la carne de animales, con un alto contenido en grasas saturadas, que se asocia con un incremento del riesgo de aparición de cáncer de mama, colon, próstata, riñón y estómago.

Por otra parte, los métodos de preparación, conservación y cocción de los alimentos también pueden desempeñar un papel en este proceso. Las aminas aromáticas heterocíclicas presentes en alimentos fritos y asados (en especial a la parrilla), los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en ahumados, y los salazones y escabeches se han relacionado con un mayor riesgo de aparición de neoplasias de estómago y colon.

Por otra parte, los pesticidas industriales, y algunos colorantes, edulcorantes y conservantes han sido relacionados con un incremento del riesgo de desarrollo de determinadas neoplasias digestivas (45).

Obesidad

La obesidad se acompaña de una serie de cambios en el organismo, entre los que figura la aparición de determinadas señales químicas circulantes por la sangre (hormonas y otras sustancias), que favorecerían el desarrollo de tumores. Así la obesidad podría favorecer el desarrollo del cáncer de mama, de endometrio y de ovario, al aumentar los niveles de hormonas como los estrógenos, y podría aumentar también la incidencia de cáncer de colon, al aumentar los niveles de insulina (46).

Radiaciones ultravioletas

La exposición prolongada a las radiaciones ultravioletas, como sucede en el caso de personas que tienen ocupaciones al aire libre, se asocia con un incremento de la probabilidad de padecer tumores cutáneos. Por otra parte, la exposición intensa al sol, aunque sea intermitente, en especial durante la infancia y adolescencia, se relaciona con un aumento de la incidencia de melanoma cutáneo (47).

Fármacos

La administración prolongada de determinados medicamentos se asocia con un riesgo aumentado de aparición de algunas neoplasias. Por ejemplo, la utilización de estrógenos como terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de aparición de cáncer de mama y ovario (48). También la administración de tamoxifeno, modulador selectivo de los receptores de estrógeno, durante más de 5 años, se ha asociado con la inducción de tumores malignos de endometrio.

Infecciones

Los agentes infecciosos son los responsables de aproximadamente el 6 % de las muertes por cáncer en los países desarrollados. La mayor parte de estas infecciones están provocadas por virus y tienen una considerable prevalencia (49, 50). Entre ellas podemos destacar:

- Infecciones por los virus de las hepatitis B y C, que están relacionadas con el desarrollo del cáncer hepático.
- Infección por el virus del papiloma humano, en especial los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, que se asocian con un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino, así como de tumores de vulva, vagina, pene y canal anal.
- Infección por el virus Epstein-Barr, que se asocia con el carcinoma de nasofaringe y el linfoma de Burkitt.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se asocia con el sarcoma de Kaposi y los linfomas.

- Infección por bacterias como *Helicobacter pylori*, que se asocia con un incremento del riesgo de aparición de cáncer de estómago.
- Infecciones por parásitos como el *Schistosoma haematobium*, que se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de vejiga; y la infección por *Opisthorchis viverrini*, que se ha asociado con el cáncer hepático.

Factores genéticos

En la actualidad se sabe que el cáncer es causado, en parte, por mutaciones genéticas, algunas de las cuales pueden ser heredadas. Ciertos genes normales implicados en el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación de las células se pueden convertir en "oncogenes", causantes de cánceres, debido a mutaciones. Otros genes, que normalmente previenen el crecimiento incontrolado de células (los genes "supresores"), también pueden producir cánceres si son anulados por determinadas mutaciones genéticas.

Las mutaciones aisladas generalmente no son suficientes para causar cáncer, sino que producen cambios que pueden predisponer a las células al crecimiento maligno. Mutaciones adicionales en otros genes, causadas por el daño del medio ambiente, pueden continuar la transformación maligna de las células. De ese modo, el cáncer puede considerarse como un proceso de muchos pasos, que implica la interacción entre los genes y el medio ambiente (51).

Factores de riesgo para padecer otras enfermedades que son causa frecuente de muerte

Como se ha comentado en apartados anteriores, el tabaquismo es un factor de riesgo importante para padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer, y, además, también lo es, para padecer enfermedades respiratorias en general, que constituyen la tercera causa de muerte a nivel mundial, y la cuarta en España (52). En párrafos anteriores ya hemos incidido suficientemente sobre la importancia de combatir el tabaquismo, en todos los frentes posibles: tratamientos individualizados tanto farmacológicos como psicológicos, campañas publicitarias en los medios de comunicación, legislación adecuada, etc.

La mayoría de los otros factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares o cáncer que se han comentado en los apartados anteriores son también factores de riesgo para padecer otras enfermedades causantes de muerte. Algunos ejemplos significativos son los siguientes:

- La diabetes es un factor de riesgo para padecer numerosas enfermedades infecciosas, que a su vez pueden causar la muerte (53).
- La obesidad puede ocasionar esteatosis hepática, que puede evolucionar hasta cirrosis hepática y causar la muerte (54).
- El consumo de distintos fármacos puede ocasionar una alteración del nivel de conciencia, que a su vez puede favorecer que se produzca accidentes de tráfico mortales (55).

Finalmente, otros factores de riesgo relevantes para padecer enfermedades mortales son:

- El consumo de drogas.
- El subdesarrollo social o económico.
- Las catástrofes naturales.
- Probablemente, en un futuro cercano, el cambio climático (56).

Contexto en el que se planteó el proyecto en el que se basa la presente tesis doctoral

Como se ha explicado en los apartados anteriores, existen datos bastante precisos, tanto a nivel mundial como a nivel español, sobre las causas inmediatas de muerte más frecuentes. Y también existen numerosos datos sobre los factores que favorecen las distintas enfermedades.

Sin lugar a dudas, el estudio de esas características más icónico es el conocido como Framingham Heart Study, que se inició en 1948 en la ciudad del mismo nombre, del estado de Massachusetts en Estados Unidos, con más de 5.000 participantes, y que ha permitido a lo largo de las décadas siguientes conocer con detalle la auténtica relevancia clínica de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular (57).

Sin embargo, los estudios en los que se evalúe, a largo plazo, el impacto de distintos factores sociodemográficos y clínicos directamente en la mortalidad general son escasos.

Estudios de ese tipo son prácticamente inexistentes en España. Por ese motivo entre los años 1999 y 2000 diseñamos el estudio en el que se basa la presente tesis doctoral. Se trataba de recoger una amplia serie de datos sociodemográficos y clínicos de personas de mediana edad de la provincia de Castellón, con la idea de conocer la prevalencia de esos datos y con la intención de comprobar, a lo largo del tiempo, la relación de esos mismos datos con la mortalidad general tal como fuera produciéndose.

Objetivos e hipótesis

Objetivos

Principal

Conocer la asociación existente entre los factores sociodemográficos y clínicos esenciales y la mortalidad general a largo plazo en la población de mediana edad de la provincia de Castellón.

Secundarios

- Conocer el perfil sociodemográfico y clínico de la población de mediana edad de la provincia de Castellón.
- Conocer la tasa de mortalidad general a largo plazo de la población de mediana edad de la provincia de Castellón.

Hipótesis

Hipótesis a comprobar

Algunos de los factores sociodemográficos y clínicos esenciales se asocian con la mortalidad general a largo plazo en la población de mediana edad de la provincia de Castellón.

Hipótesis nula

Ninguno de los factores sociodemográficos y clínicos esenciales se asocia con la mortalidad general a largo plazo en la población de mediana edad de la provincia de Castellón.

Método

Diseño del estudio

La presente tesis doctoral es el resultado de un estudio prospectivo de cohorte, a largo plazo, para tratar de determinar factores sociodemográficos y clínicos relacionados con la mortalidad general.

Ámbito y características generales del estudio

Centros en los que se realiza

El presente estudio se realiza en los servicios de Medicina Interna de los siguientes centros: Hospital General Universitario de Castelló (Figura 3) (58), Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (Figura 4) (59) y Hospital Comarcal de Vinaròs (Figura 5) (60).

Método



Figura 3. Hospital General Universitario de Castellón.



Figura 4. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.



Figura 5. Hospital Comarcal de Vinaròs.

Los tres centros pertenecen a la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (61), aunque el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón también pertenece, de modo conjunto, a la Diputación Provincial de Castellón (62).

El Hospital General Universitario de Castelló y el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón están situados la ciudad de Castellón de la Plana (Figura 6), son los encargados de atender a la población del Departamento de Salud de Castellón, número 2 de la Comunidad Valenciana, y son los centros

de referencia de toda la provincia de Castellón para determinadas especialidades.

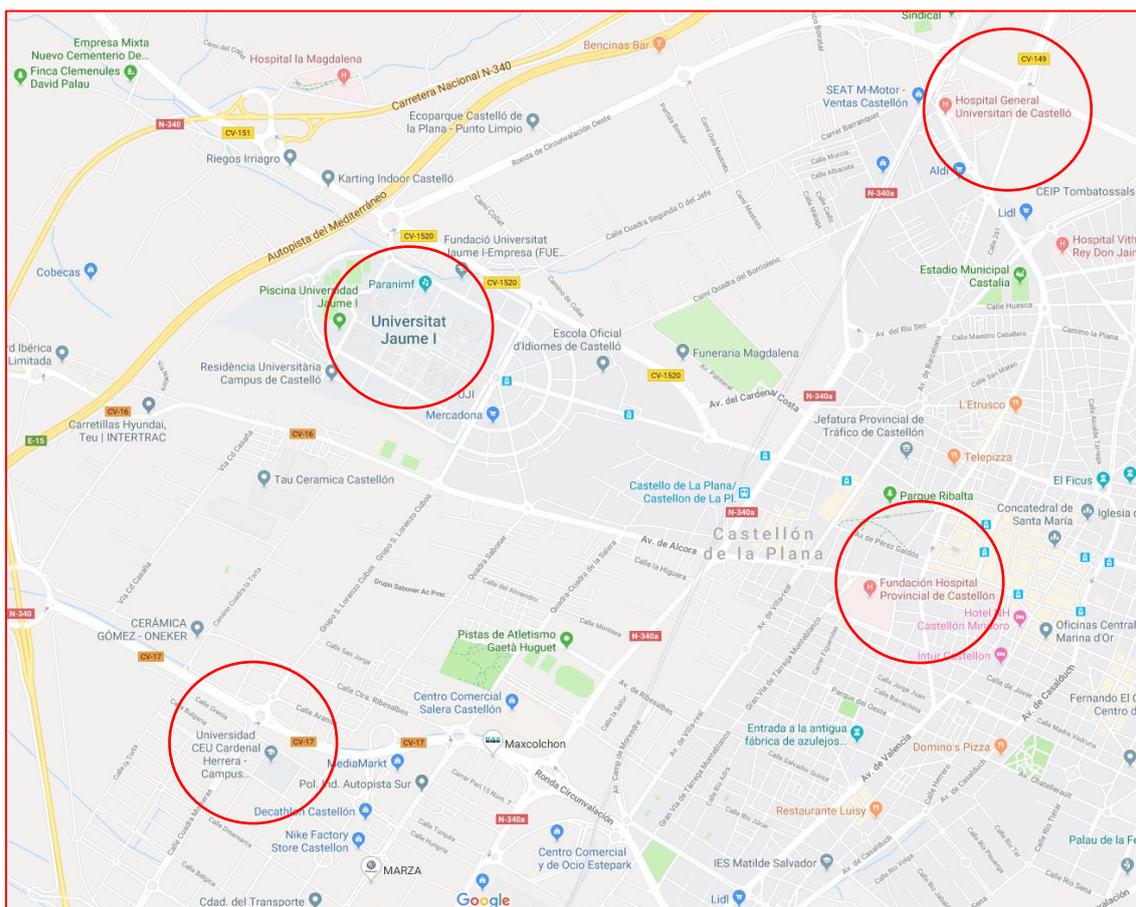


Figura 6. Situación del Hospital General Universitario, del Consorcio Hospitalario Provincial, de la Universitat Jaume I y de la Universidad CEU Cardenal Herrera, todos ellos en la ciudad de Castellón de la Plana.

El Hospital Comarcal de Vinaròs está situado en la ciudad de Vinaròs (Figura 7), y es el encargado de atender a la población del Departamento de Salud de Vinaròs, número 1 de la Comunidad Valenciana.

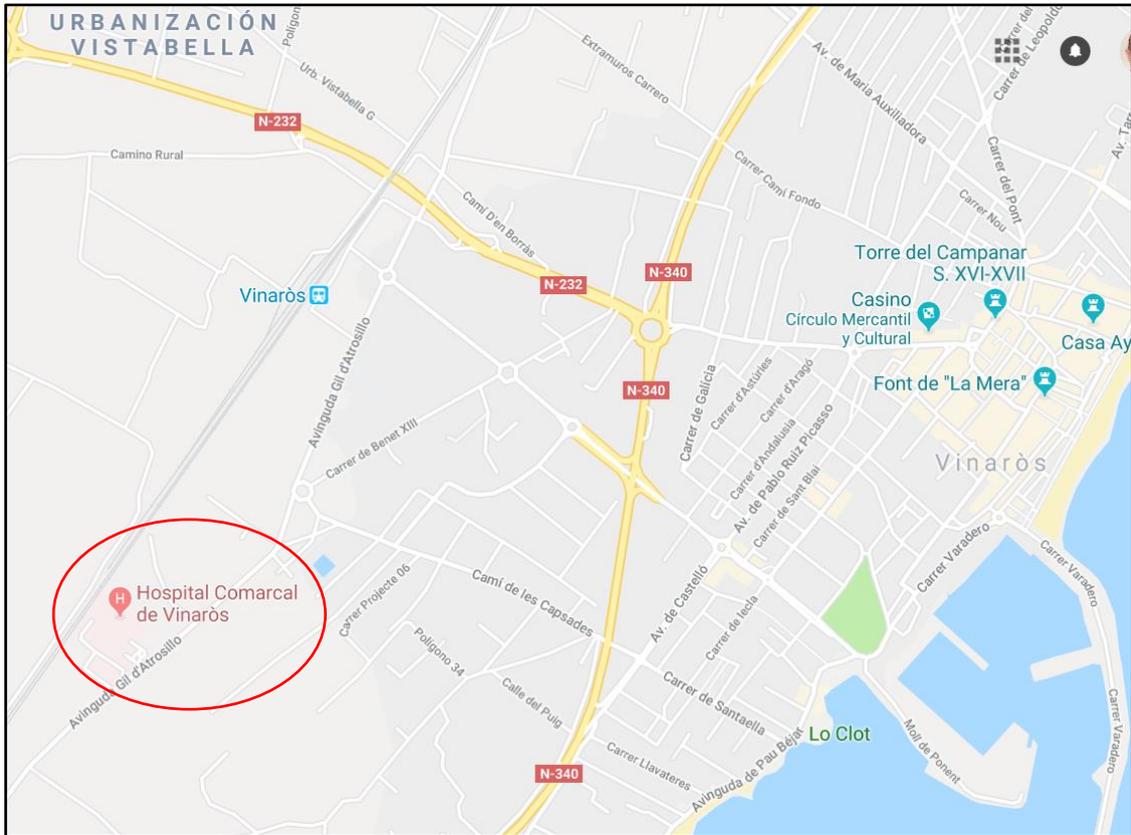


Figura 7. Situación del Hospital Comarcal de Vinaròs en la ciudad de Vinaròs.

Los tres hospitales en los que se realiza el estudio están asociados a la Universitat Jaume I o a la Universidad CEU Cardenal Herrera (Figura 6) (63).

Periodo en el que se lleva a cabo

El estudio se planea y se diseña a lo largo de los años 1999 y 2000.

La inclusión de participantes se inicia el 31 de enero de 2001 y concluye el 30 de julio de 2002. El día de la inclusión de cada participante se recogen todos sus datos sociodemográficos y clínicos, excepto los datos pertenecientes a los resultados de los análisis, que se registran a lo largo de las dos semanas siguientes.

Para la recogida de los datos del estudio, los investigadores se desplazan a la localidad de residencia de cada participante.

El 27 de enero de 2019 se obtiene la relación de participantes fallecidos, a partir del Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (64) .

Por tanto, el periodo de seguimiento de la totalidad de participantes oscila entre los 16 años y medio, y los 18 años.

Durante dicho periodo de seguimiento ni los participantes ni los investigadores realizan actividad alguna relacionada con el estudio, tal y como se había planeado al diseñarlo.

Investigadores

El diseño del estudio en el que se basa esta tesis doctoral y su desarrollo inicial lo lleva a cabo la doctora Marisa Peris Sifre, facultativa especialista en Medicina Interna del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y profesora asociada de Medicina de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Castellón.

El autor de esta tesis doctoral es facultativo especialista en Medicina Interna del Hospital Comarcal de Vinaròs.

El director de esta tesis doctoral es facultativo especialista en Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón y profesor asociado de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón (Figura 6).

Población de estudio, y criterios de inclusión y exclusión

Se incluye en el estudio a personas empadronadas en la provincia de Castellón el 1 de enero de 2001, nacidas entre los años 1942 y 1973. Para ello se usan los números del sistema de información poblacional (SIP) (65) de la totalidad de tarjetas sanitarias de la provincia.

De cada uno de los tres departamentos de salud de la provincia, Vinaròs, Castellón y La Plana (66), se escoge aleatoriamente un número de participantes proporcional a la población de ese departamento. También se escoge aleatoriamente a un número de participantes proporcional a la parte de la población del departamento de salud de Sagunto que pertenece administrativamente a la provincia de Castellón (66) (Figura 8). A todos los potenciales participantes se les cita en su centro de salud el día en el que está prevista su inclusión en el estudio.

El único criterio adicional de inclusión es la aceptación voluntaria de cada participante para ser incluido en el estudio.

Método

El único criterio de exclusión es la no aceptación voluntaria de cada participante para ser incluido en el estudio.



Figura 8. Mapa de los departamentos de salud de la Comunidad Valenciana.

Análisis clínicos

Los análisis clínicos necesarios para el estudio se realizan en su totalidad sobre muestras extraídas por la doctora Marisa Peris Sifre, que se analizan en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón.

La determinación de glucemia digital (capilar) se realiza con un medidor de glucosa en sangre (glucometer) Ascensia Elite®.

VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables del estudio se crean a partir de los datos de los participantes que se obtienen al ser incluidos en el estudio:

Datos sociodemográficos

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de inclusión en el estudio.
- Género, hombre o mujer.
- Peso, en kg.

- Talla, en m.
- Diámetro de la cintura, en cm.
- Diámetro de la cadera, en cm.
- Estado civil, soltero, casado, separado o divorciado, o viudo.
- Tamaño de la población en la que vive, ≤ 10.000 , 10.001-50.000 o > 50.000 habitantes.
- Nivel de educación, primaria, secundaria o superior.
- Profesión, estudiante, ama de casa, construcción, campo, industria, funcionario, jubilado u otros.

Datos clínicos

- Antecedentes familiares de diabetes, sí o no.
- Antecedentes familiares de dislipemia, sí o no.
- Antecedentes familiares de hipertensión arterial, sí o no.
- Número de hijos, 0, 1, 2 o 3, o más de 3.
- Tabaquismo, nunca, previo o actual.
- Consumo de alcohol, ninguno, 1 a 80 g al día, o más de 80 g al día (67).
- Toma tratamientos diabetógenos, sí o no.
- Antecedentes personales de diabetes, sí o no.
- Antecedentes personales de dislipemia, sí o no.
- Antecedentes personales de hipertensión arterial, sí o no.

- Antecedentes personales de otras endocrinopatías, sí o no.
- Actividad física semanal, menos de una hora, una a 7 horas o más de 7 horas.
- Presión arterial sistólica, mm Hg.
- Presión arterial diastólica, mm Hg.

Datos analíticos

- Glucemia digital, mg/dL.
- Glucemia basal, mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada, %.
- Colesterol total, mg/dL.
- Colesterol LDL, mg/dL.
- Colesterol HDL, mg/dL.
- Triglicéridos, mg/dL.
- Tratamiento antidiabético, ninguno, insulina, antidiabéticos orales, o insulina y antidiabéticos orales.

Datos de seguimiento

Del Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (68), previa solicitud siguiendo todo el protocolo reglamentario,

se obtiene de cada participante el dato de la variable fallecido o no, desde la inclusión en el estudio hasta el día 27 de enero de 2019.

De los participantes que han fallecido, de dicho índice, se obtienen además las siguientes variables:

- Edad de defunción.
- Provincia de defunción.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realiza siguiendo las recomendaciones y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, y actualizaciones posteriores, en relación con la investigación médica que se lleva a cabo con la participación de personas (69-71).

Los datos identificativos de los participantes no son utilizados en ninguno de los análisis de los datos del estudio. El número del sistema de información poblacional (SIP) se utiliza exclusivamente para seleccionar a los participantes en el estudio y para citarlos en sus centros de salud el día de su inclusión en el estudio. Para obtener los datos relacionados con los fallecimientos, procedentes del Índice Nacional de Defunciones se emplea el número del documento nacional de identidad (DNI) o bien el número de identidad de extranjero (NIE). Una vez obtenidos todos los datos necesarios, el número de

identidad de cada participante es sustituido por un código, de modo que en los distintos cálculos y análisis de los datos no es posible la identificación de los participantes.

De cada participante se obtiene consentimiento oral, tras ser informado, para su inclusión en el estudio.

El proyecto del presente estudio es evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) Departamento de Salud de Castellón, en 2000.

Recogida, procesamiento y análisis de datos

Los datos de todas las variables iniciales del estudio los recoge la doctora Marisa Peris Sifre, directamente de cada participante, en los centros de salud respectivos de cada uno. Para ello cuenta con la colaboración del médico Manuel Cubedo Bort y de la enfermera Mónica Romero Lengua.

El procesamiento y análisis de datos lo llevan a cabo el autor y el director de la tesis.

Para la selección aleatoria de participantes, y para la recogida, almacenamiento y parte del depurado de datos se utilizan varias versiones del programa Excel para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Para completar el depurado de los datos y para su análisis estadístico se utiliza el programa SPSS Statistics, versión 24, para Windows (IBM Corp., Chicago, Illinois, USA).

Dificultades para llevar a cabo el estudio

La principal dificultad para llevar a cabo el presente proyecto radica en la necesidad de compaginar la actividad clínica convencional de los investigadores con la recogida, procesamiento y análisis de los datos del estudio, lo cual conlleva un esfuerzo adicional por su parte.

Estadística empleada

Tamaño de la muestra

La mayoría de estudios de diseño similar al presente, consistente en la búsqueda de factores relacionados con una variable dependiente determinada, no incluyen un cálculo del tamaño de la muestra. Y no existe por ahora un consenso claro sobre cómo calcular el tamaño de la muestra en los estudios,

como el presente, cuyo análisis estadístico esencial consiste en una regresión logística (72, 73) .

El presente estudio se planeó con 53 variables independientes y con al menos 800 participantes. Con ello se tuvo en consideración al diseñarlo, y se ha cumplido en todo momento, la conocida como “regla de 10”, según la cual diversos autores expertos en estadística recomiendan que, en análisis multivariantes, por cada variable independiente haya al menos 10 participantes incluidos (74, 75).

Estadística descriptiva

Para resumir las variables discretas se utilizan los valores absolutos y las frecuencias. Y para resumir las variables continuas se utilizan la media aritmética y la desviación estándar, si poseen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartil, si poseen una distribución que no es normal.

Para evaluar la normalidad de las distintas variables se usa el test de Kolmogorov-Smirnov, así como histogramas y gráficos Q-Q de normalidad.

Análisis comparativos bivariantes

Para comparar variables discretas se utiliza la prueba ji al cuadrado (χ^2).

Para comparar variables continuas se utilizan la prueba t de Student para muestras independientes, cuando se trata de variables con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Wilcoxon de rangos asignados o

la prueba de Kruskal-Wallis H cuando se trata de variables con distribución que no es normal.

Análisis multivariantes

Para tratar de encontrar factores relacionados con la mortalidad se lleva a cabo un análisis de regresión logística: La variable dependiente es fallecimiento o no durante todo el periodo de seguimiento. Las variables independientes son el resto de variables del estudio, excepto las de seguimiento.

La regresión logística se realiza tanto con el método “enter” como con el método “forward stepwise”, el segundo de ellos realizado con la finalidad de comprobar la fiabilidad de los resultados del análisis.

En el caso de que la desproporción entre fallecidos y no fallecidos sea muy marcada, es decir mayor de 20 a 1, en la regresión logística, en lugar de usar el método de probabilidad máxima se planea usar el método de probabilidad penalizada de Firth (76, 77).

Adaptación de variables para el análisis multivariable

A las variables con distribución de sus valores sesgados hacia la derecha se les aplica una transformación logarítmica, cuando ello resulta adecuado.

Las variables discretas, incluidas las ordinales, se dicotomizan cuando resulta adecuado (78).

Nivel de significación

En todas las pruebas estadísticas realizadas en el estudio se utiliza un nivel de significación de $P < 0,05$, de una cola o de dos colas, dependiendo de las características de cada análisis.

Imputación de datos perdidos

Tal como se planea el estudio, cuando existen datos de las distintas variables que no están disponibles por cualquier motivo, se contempla la posibilidad de imputarlos mediante el modelo automático de imputación múltiple de datos, disponible en el programa IBM SPSS Statistics, versión 24 (79).

Resultados

Características basales de los participantes en el estudio

Del total de 485.173 números SIP correspondientes a los habitantes existentes en la provincia de Castellón el 1 de enero de 2001, 197.885 (40,8 %) han nacido en los años previamente establecidos para incluir a los participantes en el estudio (80). De estos últimos se escoge al azar un total de 1.119 (0,6 %) para participar en el estudio. A su vez, de estos últimos, se incluye finalmente en el estudio a los 900 (80,4 %) que acuden al centro de salud el día en que estaban citados, ya que todos ellos aceptan participar. No resulta posible incluir a los 219 restantes (19,6 %) porque no acuden al centro de salud el día en que estaban citados para ser incluidos (Figura 9). El 99,2 % de los participantes son personas de nacionalidad española.

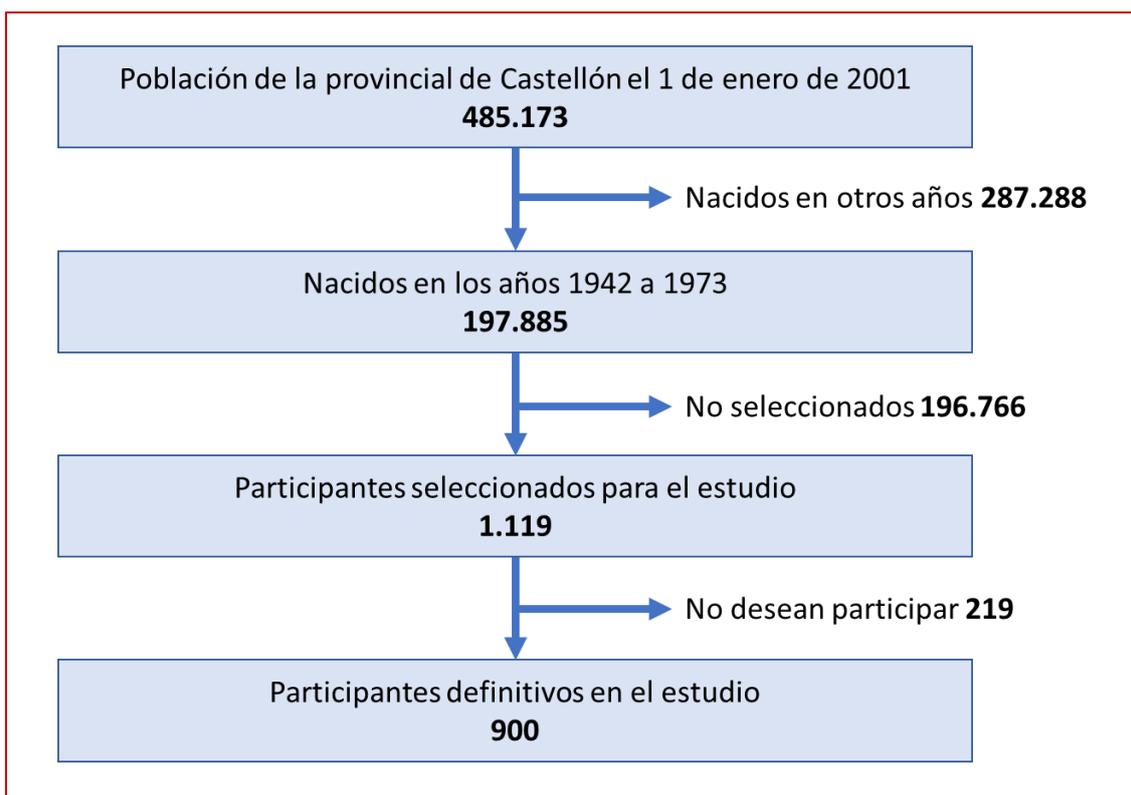


Figura 9. Proceso de inclusión de participantes en el estudio.

De los 900 participantes en el estudio están disponibles todos los datos de las 33 variables basales excepto 11 datos, que son imputados, tal como se había planeado al diseñar el estudio. No existen diferencias entre la base de datos completa sin datos imputados y la base de datos completa con datos imputados ($P > 0,999$).

Un total de 50 de los 900 participantes (5,6 %) han fallecido al final del seguimiento. La totalidad de los datos de las tres variables de seguimiento de todos los participantes están disponibles para análisis.

En las Tablas 2 a 5 se resumen todos los datos basales de los participantes, tanto globales, como desglosados en función de si los participantes han fallecido o no durante el seguimiento.

Tabla 2. Características sociodemográficas basales de los participantes en el estudio, variables continuas.

--	Total, N = 900		No éxitus, N = 850		Éxitus, N = 50		Dif.
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	P
Edad, años	47,0	9,2	46,6	9,0	54,4	9,2	< 0,001
Peso, kg	72,5	14,3	72,3	14,3	76,5	13,4	0,044
Talla, m	1,64	0,09	1,64	0,09	1,64	0,10	0,762
IMC, kg/m ²	26,7	4,5	26,7	4,5	28,4	4,4	0,009
Cintura, cm	89,0	13,6	88,8	13,6	92,5	13,8	0,059
Cadera, cm	101,8	10,1	101,8	10,1	101,6	9,4	0,863

Dif., diferencia entre el grupo “No éxitus” y el grupo “Éxitus”; DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 3. Características clínicas y analíticas basales de los participantes en el estudio, variables continuas.

--	Total, N = 900		No éxitus, N = 850		Éxitus, N = 50		Dif.
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	P
PAs, mm Hg	126,7	18,0	126,1	17,8	135,5	19,8	< 0,001
PAd, mm Hg	76,0	11,3	75,8	11,3	78,2	11,0	0,147
Glu. Di., mg/dL	102,1	29,4	101,7	28,5	109,1	41,6	0,219
Glu. Ba., mg/dL	100,1	31,3	100,4	30,3	110,3	44,5	0,127
Hb glic., %	5,23	1,71	5,22	1,73	5,34	1,16	0,618
ColesT, mg/dL	216,1	42,5	215,9	41,6	219,0	56,3	0,625
LDL, mg/dL	125,7	38,1	125,7	37,8	125,7	43,3	0,995
HDL, mg/dL	61,7	17,7	61,9	17,8	58,3	15,5	0,177
Trigl., mg/dL	141,6	110,1	141,0	111,5	151,6	82,2	0,512

Dif., diferencia entre el grupo "No éxitus" y el grupo "Éxitus"; DE, desviación estándar; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica; Glu., glucemia; Di., digital; Ba., basal; Hb glic., hemoglobina glicosilada; ColesT, colesterol total; LDL, colesterol LDL; HDL, colesterol HDL; Trigl., triglicéridos.

Resultados

Tabla 4. Características sociodemográficas basales de los participantes en el estudio, variables discretas.

--	Total, N = 900		No éxitus, N = 850 (94,4 %)		Éxitus, N = 50 (5,6 %)		Dif. P
	Núm.	% *	Núm.	% **	Núm.	% **	
Género, mujer	505	56,1	481	95,2	24	4,8	0,234
Estado civil	--	--	--	--	--	--	<0,001
Soltero/a	85	9,4	79	92,9	6	7,1	--
Casado/a	776	86,2	740	95,4	36	4,6	--
Separado o divorciado/a	18	2,0	17	94,4	1	5,6	--
Viudo/a	21	2,3	14	66,7	7	33,3	--
Población de residencia	--	--	--	--	--	--	0,131
<10.000 habitantes	301	33,4	288	95,7	13	4,3	--
10.001-50.000 habitantes	380	42,2	361	95,0	19	5,0	--
>50.000 habitantes	219	24,3	201	91,8	18	8,2	--
Estudios	--	--	--	--	--	--	0,070
Primarios	480	53,3	446	92,9	36	7,1	--
Medios	292	32,4	279	95,5	13	4,5	--
Superiores	128	14,2	125	97,7	3	2,3	--
Profesión	--	--	--	--	--	--	<0,001
Ama de casa	245	27,2	231	94,3	14	5,7	--
Construcción	38	4,2	33	86,8	5	13,2	--
Agricultura	62	6,9	56	90,3	6	9,7	--
Industria	200	22,2	191	95,5	9	4,5	--
Funcionario	271	30,1	265	97,8	6	2,2	--
Jubilado	18	2,0	13	72,2	5	27,8	--
Otros	66	7,4	61	82,4	5	7,6	--
Número de hijos	--	--	--	--	--	--	0,545
0	455	50,6	425	93,4	30	6,6	--
1	93	10,3	89	95,7	4	4,3	--
2 o 3	302	33,6	289	95,7	13	4,3	--
Más de 3	50	5,6	47	94,0	3	6,0	--
Actividad física semanal	--	--	--	--	--	--	0,003
< 1 hora	572	63,6	529	92,5	43	7,5	--
1 a 7 horas	310	34,4	304	98,1	6	1,9	--
> 7 horas	18	2,0	17	94,4	1	5,6	--

Dif., diferencia entre el grupo "No éxitus" y el grupo "Éxitus"; * Porcentaje por columnas; ** Porcentaje por filas.

Tabla 5. Características clínicas basales de los participantes en el estudio, variables discretas.

--	Total, N = 900		No éxitos, N = 850 (94,4 %)		Éxitos, N = 50 (5,6 %)		Dif.
	Núm.	% *	Núm.	% **	Núm.	% **	
Antecedentes familiares de diabetes	285	31,7	266	93,3	19	6,7	0,322
Antecedentes familiares de dislipemia	144	16,0	135	93,7	9	6,3	0,691
Antecedentes familiares de hipertensión	142	15,8	136	95,8	6	4,2	0,451
Tabaquismo	--	--	--	--	--	--	0,594
Nunca	530	58,9	504	95,1	26	4,9	--
Previo	110	12,2	103	93,6	7	6,4	--
Actual	260	28,9	243	93,5	17	6,5	--
Consumo diario de alcohol	--	--	--	--	--	--	0,255
Nada	715	79,4	678	95,8	37	5,2	--
0 a 80 g	168	18,7	155	92,3	13	7,7	--
> 80 g	17	1,9	17	100,0	0	0,0	--
Toma fármacos diabetógenos	63	7,0	54	85,7	9	14,3	0,002
Antecedentes personales de diabetes	65	7,2	56	86,2	9	13,8	0,002
Antecedentes personales de dislipemia	124	13,8	117	94,4	7	5,6	0,963
Antecedentes personales de hipertensión	112	12,4	103	92,0	9	8,0	0,221
Antecedentes de otras endocrinopatías	44	4,9	41	93,2	3	6,8	0,708
Tratamiento para diabetes	--	--	--	--	--	--	0,001
Ninguno	851	94,6	809	95,1	42	4,9	--
Insulina	14	1,6	13	92,9	1	7,1	--
Antidiabéticos orales	33	3,7	26	78,8	7	21,2	--
Insulina y antidiabéticos orales	2	0,2	2	100,0	0	0,0	--

Dif., diferencia entre el grupo "No éxitos" y el grupo "Éxitos"; * Porcentaje por columnas; ** Porcentaje por filas.

Datos de los participantes en el estudio que fallecen durante el seguimiento

Durante el periodo de seguimiento del estudio, que oscila entre los 16 años y medio y los 18 años, con una mediana de 17,4 años, fallecen un total de 50 participantes (5,6 %).

La media y la desviación estándar de la edad al fallecer, de los 50 participantes que son éxitos durante el seguimiento, es de $63,4 \pm 8,3$ años. En la Figura 10 aparece una representación gráfica de esos mismos datos.

La mediana y el rango intercuartil del número de días transcurridos entre la inclusión de los participantes en el estudio y su fallecimiento es de 4.220 (2.581 - 5.579) días. En la Figura 11 aparece una representación gráfica de esos mismos datos.

De los 50 participantes que fallecen durante el seguimiento, 42 (84 %) son éxitos registrados en la provincial de Castellón, 7 (14 %) en la provincia de Valencia y 1 en otra provincia.

Resultados

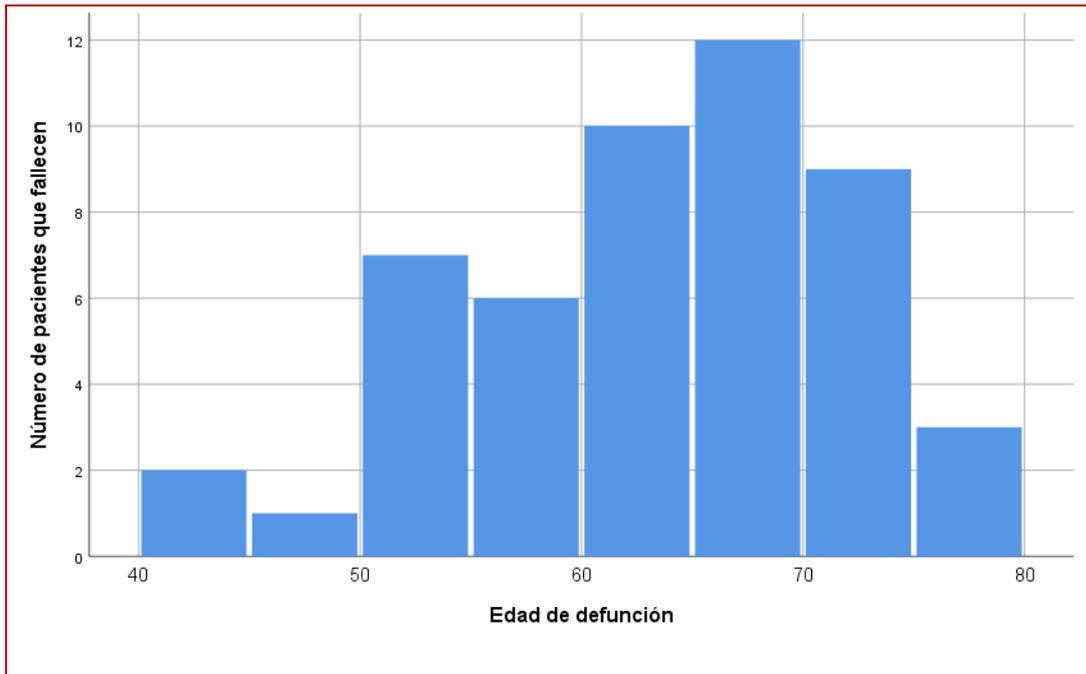


Figura 10. Número de éxitos a lo largo del periodo de seguimiento, ordenados por grupos de edades al fallecer.

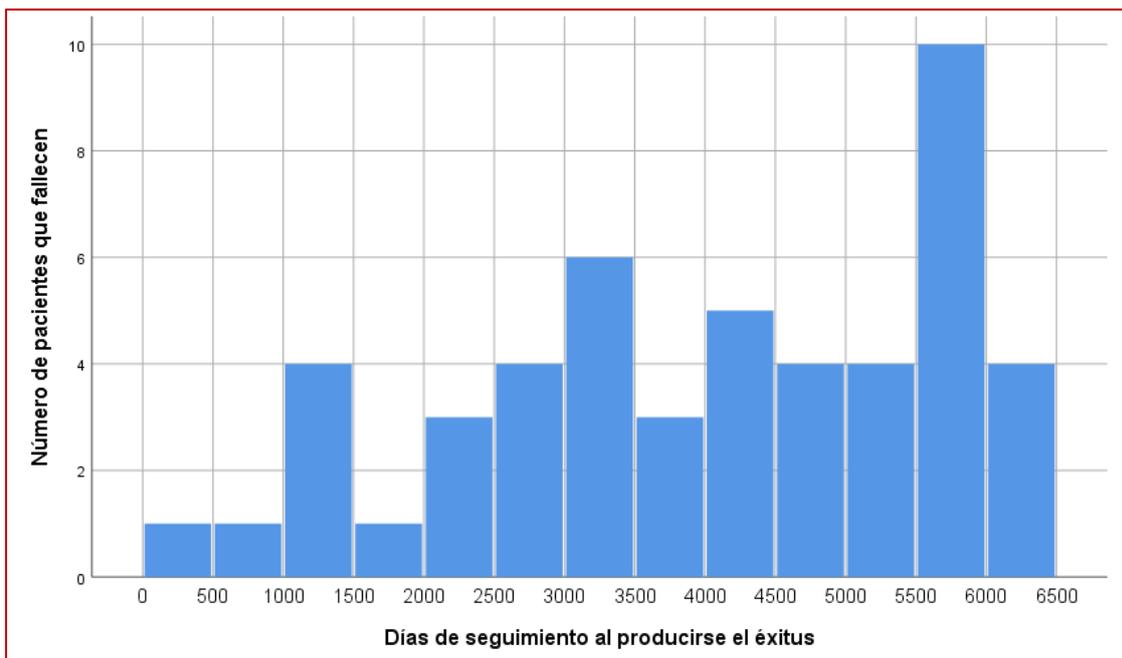


Figura 11. Número de fallecimientos en cada intervalo de 500 días, a lo largo del periodo de seguimiento.

Análisis multivariable

Se realiza una regresión logística directa con el método “enter” y con el método “forward stepwise”. Como variables independientes se usan las 33 especificadas en las Tablas 2 a 5 del subapartado Características basales de los participantes en el estudio del apartado Resultados, con las transformaciones logarítmicas y dicotomizaciones adecuadas (78). Como variable dependiente se usa haber ocurrido éxitus o no durante todo el periodo de seguimiento.

Con el método “enter” el análisis del modelo completo frente al modelo de la constante sola es estadísticamente fiable: χ^2 83,754; $P < 0,001$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable dependiente. La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es ligera, con un coeficiente de Cox & Snell $R^2 = 0,089$ y un coeficiente de Nagelkerke $R^2 = 0,255$. La predicción de la no ocurrencia de éxitus es correcta en el 99,6 % de los casos, mientras que la predicción de la ocurrencia de éxitus es correcta en el 14,0 % de los casos. Globalmente la predicción es correcta en el 94,9 % de los casos.

La Tabla 6 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables independientes de la regresión. Como puede comprobarse en dicha tabla,

existe una asociación entre “fallecimiento durante el seguimiento” y las siguientes variables:

- Mayor edad.
- Estado civil diferente a casado.
- Menos actividad física.

Resultados

Tabla 6. Análisis multivariable del estudio. Regresión logística directa con el método “enter”. Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

--	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	,097	,024	16,598	1	,000	1,102
Género	,071	,775	,008	1	,927	1,073
Peso	-,029	,127	,051	1	,821	,972
Talla	3,282	11,822	,077	1	,781	26,628
IMC	,137	,336	,168	1	,682	1,147
Cintura	,007	,022	,095	1	,758	1,007
Cadera	-,035	,026	1,937	1	,164	,965
Estado civil	-1,008	,427	5,564	1	,018	,365
Población	-,753	,400	3,548	1	,060	,471
Estudios	,088	,392	,050	1	,823	1,092
Profesión	,232	,493	,221	1	,638	1,261
AF diabetes	-,379	,356	1,129	1	,288	,685
AF dislipemia	-,495	,449	1,217	1	,270	,610
AF hipertensión	,181	,498	,132	1	,716	1,198
Número de hijos	,059	,638	,008	1	,927	1,060
Fumador	-,704	,390	3,261	1	,071	,495
Alcohol	,218	,454	,232	1	,630	1,244
Fármacos diabéticos	-,331	,607	,298	1	,585	,718
AP diabetes	-,300	,996	,091	1	,763	,741
AP dislipemia	,007	,506	,000	1	,989	1,007
AP hipertensión	-,027	,490	,003	1	,956	,974
AP otras endocrinopatías	,963	,827	1,356	1	,244	2,619
Actividad	1,162	,455	6,528	1	,011	3,196
PAs	,016	,013	1,688	1	,194	1,016
PAd	-,013	,021	,402	1	,526	,987
Glucemia digital	-,022	,017	1,684	1	,194	,978
Glucemia basal	,020	,016	1,688	1	,194	1,020
Hemoglobina A1c	-,104	,274	,145	1	,703	,901
Colesterol total	,017	,010	2,784	1	,095	1,018
Colesterol LDL	-,021	,011	3,507	1	,061	,979
Colesterol HDL	-,027	,016	2,934	1	,087	,973
Triglicéridos	-,004	,003	2,365	1	,124	,996
Antidiabéticos	-,670	1,143	,344	1	,558	,512
Constante	-10,116	19,183	,278	1	,598	,000

B, coeficiente de regresión; S.E., error estándar; df, grados de libertad; Sig, significación estadística o P; Exp(B), odds ratio; IMC, índice de masa corporal; AF, antecedentes familiares de; AP, antecedentes personales de; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica.

Con el método “forward stepwise” el análisis del modelo alcanza cuatro pasos y es estadísticamente fiable: χ^2 59,783; $P < 0,001$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable dependiente. La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es ligera, con un coeficiente de Cox & Snell $R^2 = 0,064$ y un coeficiente de Nagelkerke $R^2 = 0,184$.

La Tabla 7 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables independientes de la regresión que se incluyen en el modelo tras cuatro pasos. Como puede comprobarse en dicha tabla, existe una asociación entre “fallecimiento durante el seguimiento” y las siguientes variables:

- Mayor edad.
- Estado civil diferente a casado.
- Menos actividad física.
- Seguir tratamiento antidiabético.

Resultados

Tabla 7. Análisis multivariable del estudio. Regresión logística con el método “forward stepwise”. Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

--	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	,099	,020	24,467	1	,000	1,104
Estado civil	-,976	,368	7,026	1	,008	,377
Actividad	1,206	,427	7,970	1	,005	3,340
Antidiabéticos	,129	,056	5,324	1	,021	1,138
Constante	-8,054	1,151	48,933	1	,000	,000

B, coeficiente de regresión; S.E., error estándar; df, grados de libertad; Sig, significación estadística o P; Exp(B), odds ratio.

Discusión

Características generales del estudio

En epidemiología no existe una delimitación temporal precisa de los conceptos corto, medio y largo plazo. Pero en la literatura médica a los estudios que se basan en un seguimiento de más de 10 años, como el nuestro, se les suele considerar proyectos a largo plazo (81, 82).

Se han realizado diversos estudios, similares al nuestro, en los que, como objetivo principal, se evalúa el impacto de distintos factores sociodemográficos y clínicos en la mortalidad general a largo plazo (83-86). Y también hay publicados algunos de esos estudios realizados en España (87-89). Sin embargo, usando los términos “mortality AND Spain AND factors” no hemos encontrado ninguno realizado en la Comunidad Valenciana.

Por otra parte, son muchos más los estudios realizados, en los que se estudian distintos aspectos de la mortalidad, como su incidencia o sus causas directas, tanto a nivel internacional (90-92) como nacional (93). También se han realizado estudios de esas características en la Comunidad Valenciana (94), e incluso en la provincia de Castellón (95-97). Entre los objetivos secundarios de nuestro estudio figuran también aportar informaciones de ese tipo, a partir de las características basales de los participantes en nuestro estudio.

Características basales generales de los participantes en el estudio

La aceptación de participación en el estudio por parte de las personas a las que se les propone es superior al 80 %, que es un porcentaje considerable, si se tiene en cuenta que la participación implica el desplazamiento de cada persona a su centro de salud un día concreto y a una hora determinada.

Un aspecto claramente positivo de nuestro estudio es la disponibilidad de prácticamente todos los datos de todas las variables de todos los participantes.

Entre los datos sociodemográficos basales llaman la atención algunos de ellos, como la baja tasa de estado civil separado o divorciado, o la baja tasa de nivel de estudios medios o superiores. Esos datos eran los propios de la época en la que se inició nuestro estudio, y al compararlos con los equivalentes de la actualidad quedan evidenciados los profundos cambios sociales que se han producido a lo largo de las últimas dos décadas en nuestra sociedad en determinados aspectos (7).

La mayoría de datos clínicos basales de los participantes son normales, como cabe esperar de personas de mediana edad. Sin embargo, en algunas variables los resultados sugieren una considerable prevalencia de valores alterados. Por ejemplo, la media del colesterol total de los participantes es claramente superior a la deseable (15).

Otro dato llamativo es el de la escasa actividad física de la mayoría de participantes. Por otra parte, los datos relacionados con el consumo de tabaco y de alcohol en los participantes en nuestro estudio son bastante parecidos a los existentes en la actualidad en la población general española (7). Mientras que la prevalencia de antecedentes personales de diabetes que encontramos en nuestro estudio es similar a la encontrada en otras zonas geográficas de España (98).

Pacientes que fallecen durante el seguimiento

Al final del seguimiento algo más del 5 % de participantes han fallecido. Se trata de un porcentaje pequeño, pero no despreciable, si se tiene en cuenta que los participantes en el estudio son personas de mediana edad. En cualquier caso se trata de una incidencia similar a la ya conocida para los mismos grupos de edad en nuestro país (7).

La incidencia de fallecimientos va incrementándose de modo progresivo conforme pasa el tiempo, como es razonable, al ir incrementándose la edad de los participantes.

La mayoría de participantes que fallecen, lo hacen en la misma provincia de Castellón, lo cual es indicativo de una escasa tasa de cambio de residencia por parte de los participantes en el estudio.

Análisis bivariabes

En nuestro estudio, en el análisis bivariable, encontramos diferencias significativas entre el grupo de participantes que no son éxitos y el grupo de participantes que son éxitos en algunas variables, que comentamos a continuación.

Mayor edad, mayor peso y masa corporal, y mayor presión arterial sistólica se asocian, en los tres casos, a una mayor mortalidad. Ello resulta razonable y acorde con la literatura existente al respecto, ya que esas tres variables son factores de riesgo cardiovascular, y las dos primeras son también factores que incrementar el riesgo de padecer cáncer (9, 37, 84).

También resulta razonable en nuestro estudio, y acorde con la literatura existente (9), la asociación de la inactividad física con la mayor mortalidad. Según nuestros resultados, las personas con más mortalidad son la que menos ejercicio realizan, mientras que las personas con menor mortalidad son aquellas que realizan una actividad física moderada; curiosamente la mortalidad de estas últimas es menor que la de aquellas que realizan una actividad física más intensa. Ello podría deberse al conocido riesgo de padecer muerte cardiovascular que presentan las personas que realizan ejercicio intenso sin estar suficientemente entrenados, lo cual ocurre típicamente a

personas de edad intermedia o avanzada (99), como la de los participantes en nuestro estudio.

E igualmente, como cabía esperar, existe en nuestro estudio una asociación de diversas variables indicativas de la presencia de diabetes con una mayor mortalidad (22, 83).

Algo más llamativo en nuestro estudio resultan el impacto del estado civil y la profesión en la mortalidad. Encontramos que el estado civil viudo o viuda es el que más se asocia con la mortalidad, mientras que el estado civil casado es el que menos se asocia con la mortalidad. En estudios multinacionales mucho más amplios que el nuestro se han encontrado resultados similares (100). Y finalmente encontramos también que los participantes con profesiones que requieren un mayor esfuerzo físico, como la construcción, y los jubilados tienden a fallecer más que el resto. Ambos resultados también concuerdan con los encontrados en otros estudios (100-102).

Análisis multivariables

En nuestro estudio, en el análisis multivariable, tras dicotomizar las variables independientes categóricas con la finalidad de no perder potencia estadística (78), confirmamos que existen diferencias significativas entre el grupo de participantes que no son éxitos y el grupo de participantes que son éxitos en hasta cuatro de las variables en las que habíamos encontrado también

diferencias en el análisis bivariados. Estas variables son: mayor edad, estado civil diferente a casado, menor actividad física y seguir tratamiento antidiabético. Es bien conocido que esas cuatro variables figuran entre los factores de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, y también, en algunos casos, de padecer cáncer y otras enfermedades causantes de fallecimiento en la población general (4).

Comparados nuestros resultados con los de otros estudios realizados en España, observamos que nuestros datos coinciden en líneas generales con los de los otros autores, si bien la asociación entre el estado civil diferente a casado y la menor actividad física con la mayor mortalidad no había sido encontrada en estos otros estudios (87-89).

El resultado obtenido es prácticamente idéntico con las dos modalidades de análisis multivariable llevadas a cabo, lo cual refuerza la solidez de las diferencias encontradas (103).

Limitaciones y fortalezas del estudio

La principal limitación de nuestro estudio consideramos que es la desproporción entre el número de participantes que no han sido éxitos y el número que sí que lo han sido, pese al prolongado periodo de seguimiento que hemos utilizado, ya que esa desproporción puede limitar la fiabilidad de los

análisis estadísticas utilizados. Obviamente la solución para ese problema es la repetición del análisis de datos realizado para esta tesis doctoral, una vez hayan transcurrido unos cinco o diez años más.

Otro inconveniente es la no disponibilidad de los datos de las personas que no desearon participar y que por tanto no pudieron ser incluidas en el estudio. Es evidentes que ello puede suponer un sesgo, aunque probablemente de limitada influencia, si se tiene en cuenta que sí que participaron en el estudio la gran mayoría de personas a las que se le propuso.

Otra limitación de nuestro estudio es su diseño abierto, el cual es bien sabido que condiciona su validez interna. Aunque resulta evidente que en un estudio de las características del nuestro no resulta factible aplicar metodologías propias de otros diseños, como las de los ensayos clínicos, por motivos obvios. No obstante, la selección de pacientes a incluir sí que se realiza aleatoriamente, y además prácticamente la totalidad de análisis de los datos se efectúa de un modo ciego, sin que el analizador conozca la identidad o las características basales de los participantes concretos cuyos datos está analizando.

Entre las ventajas o fortalezas de nuestro estudio figuran la homogeneidad de la amplia muestra usada, ya que la obtención y registro de todos los datos basales los lleva a cabo un mismo investigador, y los análisis clínicos realizados para el estudio se llevan a cabo en su totalidad en un mismo laboratorio.

Otra ventaja es la disponibilidad de prácticamente todos los datos de todas las variables utilizadas en el estudio, de modo que únicamente resulta necesario imputar una insignificante proporción de los mismos.

A la vista de todo ello consideramos que los resultados obtenidos con nuestro estudio suponen un avance en el conocimiento del impacto a largo plazo de los factores sociodemográficos y clínicos en la mortalidad general, que además proporciona conclusiones congruentes con el conocimiento que existía previamente sobre la misma materia.

Conclusiones

- **La mortalidad global de las personas de la provincia de Castellón que al comenzar el año 2001 tenían entre 27 y 58 años, tras 17 años y medio de seguimiento, es del 5,6 %.**
- **En los análisis bivariantes encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, más peso y más masa corporal, estado civil diferente a casado, trabajar en la construcción o estar jubilado, realizar menor actividad física, tomar fármacos diabetógenos, tener antecedentes de diabetes y seguir tratamiento para la diabetes.**
- **En los análisis multivariantes encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, estado civil diferente a casado, realizar menor actividad física y seguir tratamiento antidiabético.**

Conflictos de interés y financiación

Conflictos de interés

El autor y el director declaran que no tienen conflictos de interés en relación con la presente tesis doctoral.

Financiación

Para la realización del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral y para la elaboración del presente texto se emplean diversos medios pertenecientes a la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número 593 de Valencia, que no recibe financiación en la actualidad, pero que ha recibido en el pasado financiación de:

- La Asociación Médica VACH de hospitales españoles.
- La Red del sida del ISCIII, RETIC RD06/006.

Referencias

1. San-Filippo RD. Historical Perspectives on Attitudes concerning Death and Dying. Orlando. Florida U.S.A.: Kimball Publishing; 2006.
2. DeSpelder LA, Strickland AL. The last dance-encountering death and dying. Berkeley, CA: Mayfield; 1983.
3. Levine S. Who dies? New York: Anchor Books; 1982.
4. World Health Organization. Mortality. [Available from: <http://www.who.int/topics/mortality/en/>].
5. World Health Organization. International Classification of Diseases. [Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>].
6. Ritchie H, Roser M. Causes of Death. 2018 [Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>].
7. Instituto Nacional de Estadística (INE). [Available from: <https://www.ine.es/welcome.shtml>].
8. Ayala A, Abellán A, Pujol R. Patrón de mortalidad de la población española, 2016. [Available from: <http://bit.ly/2BY3bU9>].
9. Texas Heart Institute. Factores de riesgo cardiovascular [Available from: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/factores-de-riesgo-cardiovascular/>].
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. Giornale italiano di cardiologia (2006). 2018;19(11):3-73.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2018;71(6):1269-324.
12. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England). 2016;387(10022):957-67.

13. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(Suppl 2):1-87.
14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(2):115.
15. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018.
16. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2013:359-64.
17. Conti AA, McLean L, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;96:143-54.
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud 2017 [Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>].
19. Rose JE, Behm FM. Combination Varenicline/Bupropion Treatment Benefits Highly Dependent Smokers in an Adaptive Smoking Cessation Paradigm. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2017;19(8):999-1002.
20. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
21. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S28-s37.

22. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes* : a publication of the American Diabetes Association. 2018;36(1):14-37.
23. Du Y, Baumert J, Paprott R, Neuhauser H, Heidemann C, Scheidt-Nave C. Gender differences in cardiovascular risk profiles and diabetes care among adults with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes & metabolism*. 2018.
24. Kanchi R, Perlman SE, Chernov C, Wu W, Tabaei BP, Trinh-Shevrin C, et al. Gender and Race Disparities in Cardiovascular Disease Risk Factors among New York City Adults: New York City Health and Nutrition Examination Survey (NYC HANES) 2013-2014. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2018.
25. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *The Journal of physiology*. 2016;594(8):2061-73.
26. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current obesity reports*. 2016;5(4):424-34.
27. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;92:98-107.
28. Kent S, Fusco F, Gray A, Jebb SA, Cairns BJ, Mihaylova B. Body mass index and healthcare costs: a systematic literature review of individual participant data studies. *Obes Rev*. 2017;18(8):869-79.
29. Price C, Cohen D, Pribis P, Cerami J. Nutrition Education and Body Mass Index in Grades K-12: A Systematic Review. *J Sch Health*. 2017;87(9):715-20.
30. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-28.
31. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2017;122(4):925-32.
32. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):953-62.
33. Lokkegaard E. Low-dose second-generation oral contraceptives are associated with the lowest increased risk of cardiovascular adverse effects. *Evidence-based medicine*. 2016;21(6):232.
34. Samson ME, Adams SA, Merchant AT, Maxwell WD, Zhang J, Bennett CL, et al. Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina

- by type of oral contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. Archives of gynecology and obstetrics. 2016;294(5):991-7.
35. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet (London, England). 2018;392(10152):1015-35.
36. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Lugo. Cáncer: Factores de riesgo y oportunidades para la prevención [Available from: <https://www.coflugo.org/docs/Cancer.pdf>].
37. MD Anderson Cancer Madrid. Factores de riesgo de cáncer [Available from: <https://www.mdanderson.es/el-cancer/prevencion/factores-de-riesgo-de-cancer>].
38. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;103:356-87.
39. Newman LA, Kaljee LM. Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. JAMA surgery. 2017;152(5):485-93.
40. Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. American journal of preventive medicine. 2017;53(3s1):S40-s6.
41. Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. Environmental health perspectives. 2015;123(6):507-14.
42. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Available from: <https://www.iarc.fr/>].
43. Jin F, Thaiparambil J, Donepudi SR, Vantaku V, Piyarathna DWB, Maity S, et al. Tobacco-Specific Carcinogens Induce Hypermethylation, DNA Adducts, and DNA Damage in Bladder Cancer. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa). 2017;10(10):588-97.
44. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. Alcohol research : current reviews. 2013;35(1):25-35.
45. Campbell TC. The Past, Present, and Future of Nutrition and Cancer: Part 1-Was A Nutritional Association Acknowledged a Century Ago? Nutrition and cancer. 2017;69(5):811-7.
46. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. Current obesity reports. 2017;6(2):195-203.

47. Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Seminars in oncology nursing*. 2016;32(3):241-54.
48. Bronowicka-Klys DE, Lianeri M, Jagodzinski PP. The role and impact of estrogens and xenoestrogen on the development of cervical cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2016;84:1945-53.
49. Schinzari V, Barnaba V, Piconese S. Chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections and cancer: synergy between viral and host factors. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(11):969-74.
50. Nowinska K, Ciesielska U, Podhorska-Okolow M, Dziegiel P. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx: A review. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(3):539-47.
51. Board PDQCGE. Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling (PDQ(R)): Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
52. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(1):10-20.
53. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infection control and hospital epidemiology*. 2016;37(1):88-99.
54. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *Journal of hepatology*. 2018.
55. Al-Abdallat IM, Al Ali R, Hudaib AA, Salameh GA, Salameh RJ, Idhair AK. The prevalence of alcohol and psychotropic drugs in fatalities of road-traffic accidents in Jordan during 2008-2014. *Journal of forensic and legal medicine*. 2016;39:130-4.
56. Roca Villanueva B, Beltran Salvador M, Gomez Huelgas R. Change climate and health. *Revista clinica espanola*. 2019;219(5):260-5.
57. Chen G, Levy D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA cardiology*. 2016;1(7):825-30.
58. Hospital General Universitario de Castellón [Available from: <http://castellon.san.gva.es/>].
59. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón [Available from: <http://www.hospitalprovincial.es/>].

60. Hospital Comarcal de Vinaròs [Available from: <http://vinaros.san.gva.es/>].
61. Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana [Available from: http://www.san.gva.es/web_estatica/index_es.html].
62. Diputación Provincial de Castellón [Available from: <https://www.dipcas.es/es/>].
63. Universitat Jaume I [Available from: <https://www.uji.es/>].
64. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Índice Nacional de Defunciones [Available from: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm].
65. Generalitat Valenciana. Sistema de Información Poblacional (SIP) [Available from: <http://www.san.gva.es/web/dgcal/sistema-de-informacion-poblacional-sip->].
66. Generalitat Valenciana. Departamentos de Salud [Available from: <http://www.san.gva.es/web/comunicacion/webs-departamentos-de-salud>].
67. Federación Española de Bebidas espirituosas (FEBE). Disfruta de un consumo responsable. [Available from: <https://www.disfrutadeunconsumoresponsable.com/comprender/unidad-bebida-estandar.aspx>].
68. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Índice Nacional de Defunciones [Available from: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm].
69. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.
70. Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR, Jr., Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Archives of medical research*. 2014;45(7):600-1.
71. Asplund K, Hermeren G. The need to revise the Helsinki Declaration. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10075):1190-1.
72. Demidenko E. Sample size determination for logistic regression revisited. *Statistics in medicine*. 2007;26(18):3385-97.
73. Kim S, Heath E, Heilbrun L. Sample size determination for logistic regression on a logit-normal distribution. *Statistical methods in medical research*. 2017;26(3):1237-47.
74. Tabachnick BG, Fidell LS. Ratio of cases to IVs. Chapter 5, Multiple Regression. In: Tabachnick BG, Fidell LS, editors. *Using multivariate statistics*. 6th ed. Boston: Pearson; 2013. p. 123-4.

75. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American journal of epidemiology*. 2007;165(6):710-8.
76. P A. Logistic Regression for Rare Events [Available from: <https://statisticalhorizons.com/logistic-regression-for-rare-events>].
77. Rahman MS, Sultana M. Performance of Firth-and logF-type penalized methods in risk prediction for small or sparse binary data. *BMC medical research methodology*. 2017;17(1):33.
78. Preisser JS, Das K, Benecha H, Stamm JW. Logistic regression for dichotomized counts. *Statistical methods in medical research*. 2016;25(6):3038-56.
79. Hayati Rezvan P, Lee KJ, Simpson JA. The rise of multiple imputation: a review of the reporting and implementation of the method in medical research. *BMC medical research methodology*. 2015;15:30.
80. Instituto Nacional de Estadística. Población por provincias, edad (grupos quinquenales), Españoles/Extranjeros, Sexo y Año. [Available from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p08/l0/&file=03002.px>].
81. van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N, Pirinen J, Sinisalo J, Lehto M, et al. Use of Antihypertensive Medication after Ischemic Stroke in Young Adults and its Association with Long-term Outcome. *Annals of medicine*. 2018:1-29.
82. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, Koren S, Or K, Markus E, et al. Long-Term Outcome after Hemithyroidectomy for Papillary Thyroid Cancer: A Comparative Study and Review of the Literature. *Cancers*. 2018;11(1).
83. Blumel JE, Aedo S, Arteaga E, Vallejo MS. Risk factors of long-term mortality in middle-aged women: a 27-year follow-up cohort. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(6):554-8.
84. Colpani V, Oppermann K, Spritzer PM. Causes of death and associated risk factors among climacteric women from Southern Brazil: a population based-study. *BMC public health*. 2014;14:194.
85. Sun B, Shao Y, Li J, Tian H, Li C. [Relationship between metabolic diseases and all-cause and cardiovascular death in an elderly male population during a 15-year follow-up]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(12):913-8.
86. 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;9(7):e102858.
87. Ares J, Valdes S, Botas P, Sanchez-Ragnarsson C, Rodriguez-Rodero S, Morales-Sanchez P, et al. Mortality risk in adults according to categories of

impaired glucose metabolism after 18 years of follow-up in the North of Spain: The Asturias Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211070.

88. Gomez de la Camara A, Rubio Herrera MA, Gutierrez Fuentes JA, Gomez Gerique JA, del Campo J, Jurado Valenzuela C, et al. [1991-2004 follow-up of a Spanish general population cohort. Mortality and raising risk factors in the DRECE III Study (Diet and Risk of Cardiovascular Diseases in Spain)]. *Revista espanola de salud publica*. 2008;82(4):415-23.
89. Tomas-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Bernades-Bernat E, Balaguer-Vintro I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *European heart journal*. 1994;15(8):1028-36.
90. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016;188(3):E53-e63.
91. Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, Morozoff C, Kutz MJ, Huynh C, et al. US County-Level Trends in Mortality Rates for Major Causes of Death, 1980-2014. *Jama*. 2016;316(22):2385-401.
92. Vercelli M, Lillini R, Quaglia A, Micale RT, La Maestra S, De Flora S. Age-related mortality trends in Italy from 1901 to 2008. *PLoS One*. 2014;9(12):e114027.
93. Marquez-Calderon S, Perez Velasco L, Viciano-Fernandez F, Fernandez Merino JC. [Trends in age-sex-specific mortality in Spain (1981-2016). Changes associated with the economic crisis]. *Gaceta sanitaria*. 2019.
94. Navarro-Perez J, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Pallares V, Valls F, Fernandez A, et al. Mortality and cardiovascular disease burden of uncontrolled diabetes in a registry-based cohort: the ESCARVAL-risk study. *BMC cardiovascular disorders*. 2018;18(1):180.
95. Bellido Blasco JB, Daudi CF, Arnedo Pena A, Gonzalez Moran F, Herrero Carot C, Safont Adsuara L. [The short-term effects of air pollution on mortality: the results of the EMECAM project in Castellon, 1991-95. Estudio Multicentrico Espanol sobre la Relacion entre la Contaminacion Atmosferica y la Mortalidad]. *Revista espanola de salud publica*. 1999;73(2):225-31.
96. Lago A, Geffner D, Belda V, Andres M, Lanuza A, Cerda J, et al. [A study of mortality in patients with acute cerebrovascular pathology in the Castellon General Hospital]. *Revista de neurologia*. 1995;23(120):293-6.
97. Hernandez-Mijares A, Sola-Izquierdo E, Ballester-Mecho F, Mari-Herrero MT, Gilabert-Moles JV, Gimeno-Clemente N, et al. Obesity and overweight prevalences in rural and urban populations in East Spain and its association with undiagnosed hypertension and Diabetes Mellitus: a cross-sectional population-based survey. *BMC research notes*. 2009;2:151.

98. Aguayo A, Urrutia I, Gonzalez-Frutos T, Martinez R, Martinez-Indart L, Castano L, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in the adult population of the Basque Country, Spain. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(5):662-6.
99. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(3):232-40.
100. Van Hedel K, Van Lenthe FJ, Avendano M, Bopp M, Esnaola S, Kovacs K, et al. Marital status, labour force activity and mortality: a study in the USA and six European countries. *Scandinavian journal of public health*. 2015;43(5):469-80.
101. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*. 2018;33(9):831-45.
102. Bertuccio P, Alicandro G, Sebastiani G, Zengarini N, Costa G, La Vecchia C, et al. Mortality by occupation-based social class in Italy from 2012 to 2014. *International journal of public health*. 2018;63(7):865-74.
103. Tripepi G, Jager KJ, Stel VS, Dekker FW, Zoccali C. How to deal with continuous and dichotomic outcomes in epidemiological research: linear and logistic regression analyses. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(4):c399-406.