

## Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

# Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012)

Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados)

Desarrollada con la contribución especial de la Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR)<sup>◇</sup>

**Autores/Miembros del Grupo de Trabajo:** Joep Perk\* (Coordinador) (Suecia), Guy De Backer<sup>a</sup> (Bélgica), Helmut Gohlke<sup>a</sup> (Alemania), Ian Graham<sup>a</sup> (Irlanda), Zeljko Reiner<sup>b</sup> (Croacia), Monique Verschuren<sup>a</sup> (Países Bajos), Christian Albus<sup>c</sup> (Alemania), Pascale Benlian<sup>a</sup> (Francia), Gudrun Boysen<sup>d</sup> (Dinamarca), Renata Cifkova<sup>e</sup> (República Checa), Christi Deaton<sup>a</sup> (Reino Unido), Shah Ebrahim<sup>a</sup> (Reino Unido), Miles Fisher<sup>f</sup> (Reino Unido), Giuseppe Germano<sup>a</sup> (Italia), Richard Hobbs<sup>a,g</sup> (Reino Unido), Arno Hoes<sup>g</sup> (Países Bajos), Sehnaz Karadeniz<sup>h</sup> (Turquía), Alessandro Mezzani<sup>a</sup> (Italia), Eva Prescott<sup>a</sup> (Dinamarca), Lars Ryden<sup>a</sup> (Suecia), Martin Scherer<sup>g</sup> (Alemania), Mikko Syvanne<sup>i</sup> (Finlandia), Wilma J.M. Scholte Op Reimer<sup>a</sup> (Países Bajos), Christiaan Vrints<sup>a</sup> (Bélgica), David Wood<sup>a</sup> (Reino Unido), José Luis Zamorano<sup>a</sup> (España) y Faiez Zannad<sup>a</sup> (Francia)

Otros expertos que contribuyeron a partes de esta guía: Marie Therese Cooney (Irlanda)

**Comité para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (CPG) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC):** Jeroen Bax (Coordinador) (Países Bajos), Helmut Baumgartner (Alemania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (Francia), Bogdan A. Popescu (Rumania), Zeljko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Francia) y Stephan Windecker (Suiza)

**Revisores del documento:** Christian Funck-Brentano (Coordinador de revisión del CPG) (Francia), Per Anton Sirnes (Coordinador de revisión del CPG) (Noruega), Victor Aboyans (Francia), Eduardo Alegría Ezquerro (España), Colin Baigent (Reino Unido), Carlos Brotons (España), Gunilla Burell (Suecia), Antonio Ceriello (España), Johan De Sutter (Bélgica), Jaap Deckers (Países Bajos), Stefano Del Prato (Italia), Hans-Christoph Diener (Alemania), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Zlatko Fras (Eslovenia), Rainer Hambrecht (Alemania), Piotr Jankowski (Polonia), Ulrich Keil (Alemania), Mike Kirby (Reino Unido), Mogens Lytken Larsen (Dinamarca), Giuseppe Mancina (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), John McMurray (Reino Unido), Andrzej Pajak (Polonia), Alexander Parkhomenko (Ucrania), Loukianos Rallidis (Grecia), Fausto Rigo (Italia), Evangelista Rocha (Portugal), Luis Miguel Ruijlo (España), Enno T. van der Velde (Países Bajos), Diego Vanuzzo (Italia), Margus Viigimaa (Estonia), Massimo Volpe (Italia), Olov Wiklund (Suecia) y Christian Wolpert (Alemania)

**Sociedades:** \*Sociedad Europea de Cardiología (ESC); <sup>b</sup>Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS); <sup>c</sup>Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento (ISBM); <sup>d</sup>Organización Europea del Ictus (ESO); <sup>e</sup>Sociedad Europea de Hipertensión (ESH); <sup>f</sup>Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD); <sup>g</sup>Sociedad Europea de Medicina de Familia/Práctica General (ESGP/FM/WONCA); <sup>h</sup>Federación Internacional de Diabetes de Europa (IDF-Europe); <sup>i</sup>Red Europea del Corazón (EHN)

\*Autor para correspondencia: School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Stagneliusgatan 14, SE-391 82 Kalmar, Suecia.  
Correo electrónico: joep.perk@lnu.se (J. Perk).

◇Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo del presente documento:

Asociaciones: Asociación Europea de Ecocardiografía (EAE), Asociación Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo (EAPCI), Asociación Europea de Frecuencia Cardíaca (EHRA), Asociación Europea de Insuficiencia Cardíaca (HFA).

Grupos de Trabajo: Cuidados Cardíacos Agudos, e-Cardiología, Farmacología y Tratamiento Farmacológico Cardiovascular, Hipertensión y Corazón.

Consejos: Ciencia Básica Cardiovascular, Práctica Cardiológica, Imagen Cardiovascular, Enfermería Cardiovascular y Profesiones Aliadas, Cuidados Primarios Cardiovasculares.

El contenido de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educacional. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la empresa editorial de *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

**Descargo de responsabilidad:** Las Guías de Práctica Clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles en el momento en que fueron escritas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

Las declaraciones de intereses de los autores y revisores están disponibles en la página web de la ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

© The European Society of Cardiology 2012. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de permisos, diríjase por correo electrónico a: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

### Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular • Prevención • Valoración del riesgo • Tabaco • Nutrición • Actividad física • Factores psicosociales

**ÍNDICE DE CONTENIDOS**

Abreviaturas y acrónimos.....	3	4.2.3. Tabaquismo pasivo .....	24
1. ¿Qué es la prevención de la enfermedad cardiovascular? .....	4	4.2.4. Mecanismos por los que el tabaco aumenta el riesgo ....	25
1.1. Introducción .....	4	4.2.5. Abandono del tabaquismo .....	25
1.2. Desarrollo de la guía de práctica clínica .....	4	4.2.6. Ayuda farmacológica .....	25
1.3. Métodos de evaluación .....	5	4.2.7. Otras intervenciones para la deshabituación tabáquica .....	26
1.4. Métodos de evaluación combinados .....	5	4.3. Nutrición .....	27
2. ¿Por qué es necesaria la prevención de la enfermedad cardiovascular? .....	6	4.3.1. Introducción .....	27
2.1. Magnitud del problema .....	6	4.3.2. Nutrientes .....	27
2.2. Prevención de la enfermedad cardiovascular: una estrategia para toda la vida .....	7	4.3.3. Alimentos y grupos de alimentos .....	28
2.3. La prevención de la enfermedad cardiovascular tiene recompensas .....	7	4.3.4. Alimentos funcionales .....	29
2.4. Amplio margen de mejoras.....	8	4.3.5. Hábitos alimentarios.....	29
3. ¿Quién puede beneficiarse? .....	9	4.4. Actividad física .....	30
3.1. Estrategias y estimación del riesgo .....	9	4.4.1. Introducción .....	30
3.1.1. Introducción .....	9	4.4.2. Fundamentos biológicos .....	30
3.1.2. Estrategias .....	9	4.4.3. Sujetos sanos .....	31
3.1.3. Estimación del riesgo.....	10	4.4.4. Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida ...	31
3.2. Factores genéticos .....	16	4.5. Manejo de factores psicosociales .....	32
3.3. Edad y sexo .....	16	4.5.1. Introducción .....	32
3.4. Factores de riesgo psicosociales .....	17	4.5.2. Intervenciones específicas para reducir la depresión, la ansiedad y la angustia .....	33
3.4.1. Factores de riesgo.....	17	4.6. Peso corporal .....	33
3.4.2. Agrupación de factores de riesgo psicosociales y mecanismos bioconductuales .....	18	4.6.1. Introducción .....	33
3.4.3. Valoración de los factores de riesgo psicosociales.....	18	4.6.2. Peso corporal y riesgo .....	33
3.5. Otros biomarcadores de riesgo .....	18	4.6.3. ¿Qué índice de obesidad es el mejor predictor de riesgo cardiovascular? .....	33
3.5.1. Biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno .....	19	4.6.4. Efecto paradójico de la obesidad en la enfermedad coronaria establecida .....	35
3.5.2. Biomarcadores trombóticos.....	19	4.6.5. Tratamiento .....	35
3.6. Técnicas de imagen en la prevención de la enfermedad cardiovascular .....	19	4.7. Presión arterial .....	35
3.6.1. Detección precoz de la enfermedad cardiovascular en individuos asintomáticos mediante resonancia magnética .....	19	4.7.1. Introducción .....	35
3.6.2. Cuantificación de calcio coronario .....	20	4.7.2. Definición y clasificación de la hipertensión .....	36
3.6.3. Ultrasonidos carotídeos.....	20	4.7.3. Evaluación diagnóstica.....	36
3.6.4. Índice tobillo-brazo .....	21	4.7.4. Medición de la presión arterial .....	36
3.6.5. Oftalmoscopia .....	21	4.7.5. Medición de la presión arterial en consulta o en el hospital .....	36
3.7. Otras enfermedades con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular .....	21	4.7.6. Monitorización ambulatoria y doméstica de la presión arterial .....	36
3.7.1. Gripe .....	21	4.7.7. Estratificación del riesgo en la hipertensión .....	36
3.7.2. Enfermedad renal crónica .....	21	4.7.8. A quién tratar y cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo .....	38
3.7.3. Apnea obstructiva del sueño.....	22	4.7.9. Cómo tratar.....	38
3.7.4. Disfunción eréctil.....	22	4.8. Objetivos del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 .....	40
3.7.5. Enfermedades autoinmunitarias .....	22	4.8.1. Introducción .....	40
3.7.5.1. Psoriasis.....	22	4.8.2. Evidencias para las recomendaciones actuales sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus .....	40
3.7.5.2. Artritis reumatoide .....	22	4.8.3. Control de la glucosa .....	41
3.7.5.3. Lupus eritematoso.....	22	4.8.4. Objetivos para la glucosa .....	41
3.7.6. Periodontitis .....	22	4.8.5. Metaanálisis y revisiones sistemáticas .....	41
3.7.7. Enfermedad vascular tras exposición a radiación .....	22	4.8.6. Presión arterial .....	42
3.7.8. Enfermedad vascular tras el trasplante .....	22	4.8.7. Dislipemia .....	42
4. ¿Cómo podemos utilizar la prevención de la enfermedad coronaria? .....	23	4.8.8. Tratamiento antitrombótico .....	42
4.1. Principios del cambio de comportamiento .....	23	4.8.9. Microalbuminuria e intervenciones multifactoriales .....	42
4.1.1. Introducción: ¿por qué resulta difícil cambiar el estilo de vida? .....	23	4.9. Lípidos .....	43
4.1.2. Estrategias comunicativas y cognitivo-conductuales efectivas como medio para la modificación del estilo de vida .....	23	4.9.1. Introducción .....	43
4.1.3. Intervenciones multimodales y conductuales .....	23	4.9.2. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ....	43
4.2. Tabaquismo .....	24	4.9.3. Apolipoproteína B .....	43
4.2.1. Introducción .....	24	4.9.4. Triglicéridos .....	44
4.2.2. Dosificación y tipo.....	24	4.9.5. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.....	44
		4.9.6. Lipoproteína (a).....	44
		4.9.7. Razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1 .....	44
		4.9.8. Variables calculadas para las lipoproteínas .....	44
		4.9.9. Exclusión de dislipemia secundaria .....	44

4.9.10. ¿Quién debe recibir tratamiento y cuáles son los objetivos terapéuticos? .....	44
4.9.11. Pacientes con enfermedad arterial periférica .....	45
4.9.12. Prevención del ictus.....	45
4.9.13. Pacientes con enfermedad renal .....	45
4.9.14. Pacientes trasplantados .....	46
4.9.15. Pacientes con síndrome coronario agudo .....	46
4.9.16. Fármacos .....	46
4.9.17. Combinaciones de fármacos .....	46
4.9.18. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad .....	47
4.10. Antitrombóticos .....	47
4.10.1. Tratamiento antiagregante en individuos sin enfermedad cardiovascular manifiesta .....	47
4.10.2. Tratamiento antiagregante en individuos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular manifiesta .....	47
4.10.3. Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular .....	48
4.11. Adherencia al tratamiento .....	48
4.11.1. ¿Por qué los pacientes no cumplen el tratamiento prescrito? .....	48
5. ¿Dónde deben ofrecerse programas de prevención? .....	49
5.1. Prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: el papel de la enfermería .....	50
5.1.1. Programas de prevención coordinados por enfermería que han sido efectivos en varios sistemas de salud .....	50
5.1.2. El contacto continuo es necesario para los cambios en el estilo de vida .....	50
5.2. Prevención de la enfermedad cardiovascular en medicina general .....	51
5.2.1. Identificación de individuos con riesgo .....	51
5.2.2. Uso de las tablas de riesgo en la práctica clínica .....	51
5.2.3. Obstáculos para implementar la valoración sistemática del riesgo .....	51
5.2.4. Métodos para mejorar la concienciación y la implementación de la estratificación del riesgo .....	52
5.2.5. Mejor manejo de los factores de riesgo .....	52
5.3. Prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: el papel del cardiólogo .....	52
5.3.1. El cardiólogo en la práctica general: el papel del especialista .....	52
5.3.2. Implementación de la medicina basada en la evidencia .....	52
5.3.3. Mejora de la atención sanitaria mediante el uso de registros electrónicos .....	53
5.4. Atención primaria basada en programas de autoayuda .....	53
5.5. Programas hospitalarios: servicios hospitalarios .....	53
5.5.1. Recomendaciones basadas en la evidencia para el alta hospitalaria necesarias para una terapia óptima .....	53
5.5.2. Los programas sistemáticos de mejora de la calidad son esenciales .....	54
5.6. Programas hospitalarios: centros especializados en prevención .....	54
5.6.1. Los centros de rehabilitación cardiaca ayudan a mejorar el estilo de vida .....	54
5.6.2. La rehabilitación cardiaca es coste-efectiva .....	54
5.6.3. Retos en rehabilitación cardiaca: mujeres y comorbilidades .....	55
5.6.4. Las sesiones repetidas mejoran la adherencia al plan de tratamiento .....	55
5.7. Programas de organizaciones no gubernamentales .....	55
5.8. Acciones en política europea .....	55
Bibliografía .....	56

## Abreviaturas y acrónimos

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*  
 ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*  
 AGREE: *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*  
 AHA: *American Heart Association*  
 apoA1: apolipoproteína A1  
 apoB: apolipoproteína B  
 AVAD: años de vida ajustados por discapacidad  
 CABG: cirugía de revascularización coronaria  
 CARDS: *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*  
 CCNAP: Consejo de Enfermería Cardiovascular y Profesiones Aliadas  
 CHARISMA: *Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance*  
 CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades  
 COMMIT: *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*  
 CRP: proteína C reactiva  
 CURE: *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*  
 DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*  
 DE: disfunción eréctil  
 EAP: enfermedad arterial periférica  
 EC: enfermedad coronaria  
 ECA: ensayo clínico aleatorizado  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 EHN: Red Europea del Corazón  
 EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 EUROASPIRE: *European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events*  
 GIM: grosor intimomedial  
 GOSPEL: *Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI*  
 GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*  
 GTC: Grupo de Trabajo Conjunto  
 HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina  
 HDL: lipoproteína de alta densidad  
 HF-ACTION: *Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TrainiNg*  
 HOT: *Hypertension Optimal Treatment Study*  
 HPS: *Heart Protection Study*  
 HR: *hazard ratio*  
 hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad  
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda  
 HYVET: *Hypertension in the Very Elderly Trial*  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST  
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 ICP: intervención coronaria percutánea  
 INVEST: *International Verapamil SR/Trandolapril*  
 ITB: índice tobillo-brazo  
 LDL: lipoproteína de baja densidad  
 Lp(a): lipoproteína (a)  
 LpPLA2: fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas  
 MATCH: *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke*  
 MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*  
 MET: equivalente metabólico  
 MONICA: *Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*  
 NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica

OMS: Organización Mundial de la Salud  
 ONTARGET: *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*  
 PAD: presión arterial diastólica  
 PAS: presión arterial sistólica  
 PROactive: *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*  
 QOF: *Quality and Outcomes Framework*  
 RR: riesgo relativo  
 SAOS: apnea obstructiva del sueño  
 SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation Project*  
 SEARCH: *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol*  
 SHEP: *Systolic Hypertension in the Elderly Program*  
 SU.FOL.OM3: *SUPplementation with FOLate, vitamin B6 and B12 and/or OMEga-3 fatty acids*  
 Syst-Eur: *Systolic Hypertension in Europe*  
 TFG: tasa de filtrado glomerular  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada  
 TNT: *Treating to New Targets*  
 TSN: tratamiento sustitutivo con nicotina  
 UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*  
 VADT: *Veterans Affairs Diabetes Trial*  
 VALUE: *Valsartan Antihypertensive Long-term Use*  
 VITATOPS: *VITamins TO Prevent Stroke*  
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad  
 VOP: velocidad de onda de pulso

## 1. ¿QUÉ ES LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

### 1.1. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas. Es una de las principales causas de muerte prematura en Europa, a pesar de que la mortalidad cardiovascular (CV) ha disminuido considerablemente en las últimas décadas en muchos países europeos. Se estima que más del 80% de la mortalidad CV total ocurre actualmente en países en desarrollo.

La ECV causa un elevado número de casos de discapacidad: se estima que en las próximas décadas la pérdida total de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) aumentará de 85 millones en 1990 a ~150 millones en 2020 y, por tanto, continuará siendo la causa somática más importante de pérdida de productividad<sup>1</sup>.

La ECV está fuertemente relacionada con el estilo de vida, especialmente con el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios poco saludables, la inactividad física y el estrés psicosocial<sup>2</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), con cambios adecuados del estilo de vida se podría prevenir más de tres cuartas partes de la mortalidad CV. La prevención de la ECV —que sigue siendo un reto importante para la población general, los responsables políticos y los profesionales de la salud— se define como una serie de acciones coordinadas, poblacionales e individuales, dirigidas a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada a ellas. Los principios de la prevención están basados en estudios de epidemiología cardiovascular y en la medicina basada en la evidencia<sup>3</sup>.

El objetivo de la presente edición de la guía de práctica clínica elaborada por el Quinto Grupo de Trabajo Conjunto (GTC) de las Sociedades Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica es ofrecer a los médicos y otros profesionales de la salud una actualización del conocimiento sobre cardiología preven-

tiva. La presente edición se diferencia de la anterior (2007) en que dedica más atención a nuevos conocimientos científicos. El uso de sistemas de gradación (de la Sociedad Europea de Cardiología [ESC] y del sistema de Valoración, Desarrollo y Evaluación para la Gradación de Recomendaciones [GRADE]) permite elaborar más recomendaciones basadas en la evidencia y adaptadas a las necesidades de la práctica clínica.

El lector encontrará respuestas a las preguntas clave sobre la prevención de la ECV en los cinco capítulos de la guía: qué es la prevención de la ECV, por qué es necesaria, quién puede beneficiarse de ella, cómo aplicar la prevención de la ECV, cuál es el momento adecuado para actuar y, por último, dónde deben ofrecerse los programas de prevención.

En la revisión de las guías publicadas sobre valoración del riesgo cardiovascular en la práctica clínica se encontraron más de 1.900 publicaciones<sup>4</sup>. Cuando se evaluó estas publicaciones mediante el método AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*), únicamente siete alcanzaron el nivel de «rigor científico considerable». ¿Demasiadas guías y muy poco impacto? La brecha existente entre el conocimiento científico actual y su implementación en la práctica clínica sigue siendo muy grande, y así lo demuestran varios estudios recientes, como el EUROASPIRE III<sup>5</sup>. Obviamente, los médicos de familia reciben innumerables recomendaciones en el amplio campo de la medicina de familia. Disponer de tiempo para leer e implementar las recomendaciones de las numerosas guías existentes puede resultar una tarea ingente en el contexto de la intensa actividad de un centro de atención primaria o en un hospital regional.

El Grupo de Trabajo responsable de las recomendaciones de la edición de 2012 ha decidido limitar la extensión de la guía al tamaño del resumen ejecutivo de publicaciones previas del GTC. Todos los materiales de referencia relevantes están disponibles en la sección dedicada a la Guía de Práctica Clínica sobre Prevención de la ECV en la página *web* de la ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). Se elaborará un resumen de una página con todas las recomendaciones más importantes, acorde con el sistema GRADE, con la intención de favorecer su implementación, y estará disponible una edición de bolsillo para la práctica clínica diaria.

### 1.2. Desarrollo de la guía de práctica clínica

Las primeras recomendaciones conjuntas (1994) reflejaban la necesidad de un documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología, la Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Sociedad Europea de Hipertensión, y en ellas se defendía la valoración del riesgo total para la prevención primaria. En 1998, el Segundo Grupo de Trabajo Conjunto formado por estas tres sociedades publicó una revisión en la que participaron, además, la Sociedad Europea de Medicina de Familia/Práctica General, la Red Europea del Corazón y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento.

Considerando que era necesario un campo más amplio de especialidades, el tercer GTC se formó con la inclusión de ocho sociedades, entre ellas la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes y la Federación Internacional de Diabetes de Europa. El tercer GTC amplió el contenido de la guía de enfermedad coronaria (EC) a la ECV e introdujo el concepto de valoración del riesgo CV total utilizando la base de datos del proyecto SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation Project*).

Se elaboraron gráficos de riesgo basados en el estudio SCORE para países de bajo y alto riesgo, que tuvieron gran aceptación en toda Europa. El concepto de prevención primaria y secundaria se sustituyó por el reconocimiento de que la aterosclerosis es un proceso continuo. Se propusieron cuatro niveles de prioridad: pacientes con enfermedad establecida, individuos asintomáticos con alto riesgo de mortalidad CV, familiares de primer grado de pacientes con ECV prematura y otros individuos identificados en la práctica clínica habitual.

En la actualización de 2007, el cuarto GTC reflejaba el consenso de nueve sociedades científicas, con la adhesión al grupo de la Iniciativa

**Tabla 1**

Grados de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresión propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento/tratamiento es beneficioso, útil, efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Europea contra el Ictus. Por parte de la ESC, la Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular, contribuyó con científicos de los campos de epidemiología, prevención y rehabilitación. Entre las novedades de dicha edición se incluía una mayor aportación de la medicina general y de la enfermería cardiovascular, agentes fundamentales para la implementación de la prevención. Además, se otorgaba más importancia a los consejos sobre el estilo de vida y se revisó la estimación del riesgo CV en los jóvenes mediante un gráfico de riesgo relativo basado en el estudio SCORE.

La presente actualización elaborada por el quinto GTC refleja el consenso de las nueve organizaciones participantes sobre aspectos más amplios de la prevención de la ECV. Para una información más detallada, se hace referencia a las guías específicas de dichas organizaciones, que concuerdan completamente con esta publicación.

Las sociedades participantes cooperan con el Comité Conjunto de Implementación, cuyos objetivos son promover la difusión de las guías, su aceptación en los niveles nacionales y la formación de alianzas nacionales para implementar las recomendaciones en la práctica clínica. El programa «Llamamiento a la Acción» es uno de los esfuerzos de este comité<sup>6</sup>.

La implementación ha sido bien recibida a nivel político en la Unión Europea (UE) tras la presentación de la Carta Europea sobre Salud Cardiovascular en el Parlamento Europeo en junio de 2007<sup>6</sup>. Refrendada por la mayoría de los estados miembros de la UE, esta declaración pública sobre la salud define las características esenciales de una población sana:

- No fumar.
- Actividad física adecuada: como mínimo 30 min 5 días a la semana.
- Hábitos alimentarios saludables.
- Evitar el sobrepeso.
- Presión arterial < 140/90 mmHg.
- Colesterol < 5 mmol/l (190 mg/dl).
- Metabolismo normal de la glucosa.
- Evitar el estrés excesivo.

### 1.3. Métodos de evaluación

Las guías de práctica clínica de calidad son una herramienta importante para mejorar la atención sanitaria y, por lo tanto, la evolución de los pacientes<sup>7</sup>. Las guías basadas en evidencia fiable tienen más probabilidades de implementarse en la práctica clínica<sup>8</sup>. La presente guía se ha elaborado siguiendo los criterios de calidad establecidos para el desarrollo de guías de práctica clínica, que se encuentran disponibles en: [www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules)

De forma resumida, expertos de nueve organizaciones realizaron una extensa revisión y evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la relación riesgo/beneficio. El nivel de evidencia y el grado de la recomendación para

**Tabla 2**

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

opciones específicas de tratamiento se evaluaron y se clasificaron según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (tablas 1 y 2).

Las declaraciones escritas sobre posibles conflictos de intereses del panel de redacción están disponibles en la página *web* de la ESC. Durante el periodo de redacción se notificaron a la ESC las modificaciones en las relaciones que se pudiera considerar conflicto de intereses.

La preparación y la publicación del informe del quinto Grupo de Trabajo se financiaron en su totalidad por la ESC, sin participación de la industria. Una vez finalizado el documento del quinto Grupo de Trabajo, se envió a expertos independientes para una revisión exhaustiva. Tras esta revisión y la aprobación del Comité para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la ESC y organizaciones participantes en el quinto GTC, se publicó el documento.

### 1.4. Métodos de evaluación combinados

Una novedad importante relativa a la revisión de la calidad de la evidencia y la elaboración de recomendaciones es el uso combinado del método de evaluación recomendado por la ESC y el sistema de clasificación GRADE<sup>9</sup>. A diferencia de la guía de 2007, el Grupo de Trabajo ha decidido utilizar ambos métodos, de forma que los lectores familiarizados con el método de la ESC y quienes prefieren el sistema GRADE encontrarán las recomendaciones, adaptadas a sus necesidades pero sin perder coherencia, en las tablas combinadas de recomendaciones.

Se ha introducido el sistema GRADE porque utiliza un proceso transparente y riguroso de evaluación de la calidad de la evidencia en lo que se refiere a si futuras investigaciones pueden o no cambiar la confianza en la estimación de los efectos de la intervención o la precisión del diagnóstico<sup>10</sup>. Los indicadores específicos de calidad son: las limitaciones del estudio; la inconsistencia de los hallazgos; la relación directa o indirecta de la evidencia; la imprecisión, y la parcialidad de la publicación (tabla 3). Estos indicadores se aplican a cada uno de los resultados con importancia crítica en el proceso de toma de decisiones (p. ej., la reducción de eventos clínicos suele tener importancia crítica, mientras que los cambios en valores bioquímicos no la tienen).

Según estos indicadores se clasifica la calidad de la evidencia como alta (es decir, es poco probable que futuras investigaciones cambien el

**Tabla 3**  
Calidad de la evidencia utilizada en el sistema GRADE<sup>9</sup>

Limitaciones del estudio	Asignación no ciega; valoración no ciega de los resultados; numerosas pérdidas en el seguimiento; análisis sin «intención de tratar»
Hallazgos inconsistentes	Variabilidad debida a diferencias en los pacientes, intervenciones u objetivos estudiados
Evidencia indirecta	Las comparaciones «head-to-head» son directas; una intervención A comparada con control y B comparada con control es una forma indirecta de comparar A frente a B
Imprecisión	Número de pacientes pequeño, que resulta en amplios intervalos de confianza
Sesgo de publicación	Normalmente los ensayos en los que la intervención no tiene efectos no se publican o aparecen en publicaciones locales no indexadas

grado de confianza en la estimación del efecto), moderada, baja o muy baja (es decir, cualquier estimación del efecto es muy incierta). Este análisis se realiza únicamente para valorar la calidad de la evidencia referida a los resultados que tienen importancia crítica, y no a los que no son fundamentales para la toma de decisiones.

El valor de este nuevo enfoque es que la evidencia derivada de revisiones sistemáticas o de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que pudiera estar sesgada, ser inconsistente o imprecisa no se considere automáticamente evidencia de calidad alta, y se pueda considerarla evidencia con calidad moderada o baja. De la misma forma, los datos observacionales derivados de estudios poblacionales o con diseño de casos y controles se revalorizan y pasan de calidad moderada o baja (como suele suceder en las antiguas clasificaciones) a considerarse de calidad alta cuando haya pocas probabilidades de sesgo y sus hallazgos sean consistentes y precisos. Este enfoque es muy útil para la valoración de la evidencia sobre prevención de la ECV, ya que los ECR sobre el comportamiento en temas de salud son muy difíciles de realizar y, además, pueden ser ambiguos.

El sistema GRADE también distingue entre la calidad de la evidencia y el grado de recomendación<sup>9</sup>. La existencia de evidencia sólida no implica automáticamente una recomendación fuerte. Las recomendaciones se basan en la calidad de la evidencia, en el grado de incertidumbre sobre el balance entre los beneficios y los daños de la intervención, en la incertidumbre sobre los valores y las preferencias del paciente, y en la incertidumbre de si la intervención implica un uso adecuado de los recursos existentes.

En lugar de utilizar una gama de recomendaciones (clase I-clase III), el sistema GRADE utiliza únicamente dos categorías: fuerte o débil (es decir, discrecional o condicional). Una recomendación fuerte se asocia a una serie de implicaciones: la mayoría de los pacientes escogerán la intervención recomendada tras haber sido informados (y pedirán explicaciones en caso de que no se les informara); los médicos se asegurarán de que los pacientes reciban la intervención, y la recomendación se adoptará como norma en los sistemas de salud organizados. Por el contrario, en el caso de las recomendaciones débiles: algunos pacientes solicitarán la intervención pero muchos, no; los médicos ayudarán a los pacientes a tomar una decisión basada en los valores y las preferencias del paciente, y los responsables de la política sanitaria suscitarán un debate entre las partes interesadas para dirimir el papel de la intervención.

El sistema GRADE puede aplicarse, con algunos cambios menores en los criterios de calidad utilizados, de manera análoga a las estrategias diagnósticas<sup>9</sup> y puede combinarse con valoraciones sobre el uso de recursos y de coste-eficacia<sup>10</sup>. No obstante, debido a que la valoración de los recursos no es homogénea en toda Europa, en esta guía no es posible realizar juicios sobre lo adecuado del uso de los recursos en las intervenciones y las estrategias diagnósticas que aquí se tratan.

## 2. ¿POR QUÉ ES NECESARIA LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

### Mensajes clave

- La ECV aterosclerótica, especialmente la enfermedad coronaria, sigue siendo la causa más importante de muerte prematura en todo el mundo.
- La ECV afecta tanto a varones como a mujeres; de todas las muertes que ocurren antes de los 75 años en Europa, el 42% se debe a ECV en mujeres y el 38%, en varones.
- La mortalidad CV está cambiando, con una disminución de las tasas estandarizadas por edad en la mayoría de los países europeos, que siguen siendo altas en Europa oriental.
- La prevención funciona: más del 50% de la reducción de la mortalidad CV se relaciona con la modificación de los factores de riesgo y el 40%, con la mejora de los tratamientos.
- Los esfuerzos en prevención deben realizarse durante toda la vida, desde el nacimiento (o incluso antes) hasta la edad avanzada.
- Las estrategias preventivas para la población general y para los grupos de alto riesgo deben ser complementarias; un enfoque limitado únicamente a personas de alto riesgo será menos efectivo; siguen siendo necesarios programas de educación de la población.
- A pesar de algunas lagunas en el conocimiento, la amplia evidencia disponible justifica las medidas preventivas intensivas a escalas de salud pública e individual.
- El control de los factores de riesgo debe mejorarse, incluso en individuos de riesgo muy alto.

### 2.1. Magnitud del problema

«La EC es la causa más importante de muerte en todo el mundo; sigue en aumento y se ha convertido en una auténtica pandemia que no respeta fronteras». Esta declaración de la OMS<sup>11</sup> de 2009 (disponible en su página web) no se diferencia demasiado de la alerta declarada en 1969 por su Comité Ejecutivo: «La mayor epidemia de la humanidad: la EC ha alcanzado proporciones enormes y afecta cada vez más a personas más jóvenes. En los próximos años se convertirá en la mayor epidemia de la humanidad si no somos capaces de cambiar esta tendencia mediante la concentración de esfuerzos investigadores sobre su causa y prevención»<sup>12</sup>. La segunda ECV en importancia —los accidentes cerebrovasculares— es otra causa importante de muerte y discapacidad. Por esta razón, la guía del quinto GTC se refiere a las consecuencias generales de la ECV aterosclerótica.

Hablar de las consecuencias generales de la ECV aterosclerótica podría causar la impresión de que nada ha cambiado en los últimos 40 años, pero esto no es cierto. Por el contrario, la epidemia ha sido y sigue siendo muy dinámica y está influida por los cambios en los factores de riesgo CV y por las mayores posibilidades de intervenciones específicas para la prevención y el tratamiento de la ECV. Todo ello resulta en incrementos y descensos de la morbimortalidad cardiovascular en periodos cortos con una gran variabilidad en todo el mundo, incluidos los países en desarrollo, donde actualmente ocurre el mayor porcentaje de eventos. En distintas partes del mundo, la dinámica de la epidemia tiene una gran variación en cuanto al modelo, la magnitud y los periodos temporales<sup>13</sup>. En Europa la carga sigue siendo alta: la ECV es la mayor causa de muerte prematura y pérdida de AVAD (un combinado de muerte prematura y vivir con la enfermedad). Además, generalmente se desconoce que la ECV es la mayor causa de muerte prematura entre las mujeres: la ECV causa el 42% de todas las muertes de las mujeres europeas menores de 75 años y del 38% de todas las muertes de varones menores de 75 años<sup>14</sup>.

Sin embargo, se ha observado una disminución de la mortalidad por EC y ECV estandarizada por edad en muchos países europeos entre los años setenta y noventa, con reducciones más tempranas y prominentes en los países más desarrollados, lo cual ilustra el potencial para la prevención de la muerte prematura y para prolongar la

expectativa de una vida saludable. No obstante, en algunos países de Europa oriental la mortalidad por ECV y por EC sigue siendo alta<sup>15</sup>.

Los responsables de las políticas sanitarias necesitan conocer las tendencias de los mayores contribuyentes a la morbilidad y la mortalidad, como es el caso de la ECV. Es necesaria una descripción actualizada y válida de la epidemia por espacio, tiempo y características demográficas para establecer y fomentar políticas sanitarias.

Actualmente no existe una fuente estandarizada de toda Europa para los datos de la morbilidad CV. Los resultados del proyecto MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*) demuestran una tendencia heterogénea en la incidencia de la ECV en Europa en las décadas de los ochenta y los noventa del siglo pasado<sup>16</sup>. Es posible que este patrón haya cambiado y los resultados de recientes informes indican que la morbimortalidad CV se está estabilizando, especialmente entre los adultos jóvenes<sup>17,18</sup>. Además hay que tener en cuenta que, debido al envejecimiento de la población y la reducción de la mortalidad por eventos coronarios agudos, aumenta el número de personas que viven con ECV. La mayoría de estos pacientes contraen la enfermedad a una edad avanzada, lo cual limita la morbilidad a la población más anciana y aumenta la expectativa de vida con buena salud. La base de datos del Observatorio Global de la Salud de la OMS (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) proporciona datos sobre las tasas actuales de mortalidad por ECV en todo el mundo.

## 2.2. Prevención de la enfermedad cardiovascular: una estrategia para toda la vida

La prevención de la ECV debería comenzar durante el embarazo y mantenerse hasta el final de la vida. En la práctica diaria, los esfuerzos en prevención se dirigen típicamente a mujeres y varones de mediana edad o edad avanzada con ECV establecida (prevención secundaria) o a personas con alto riesgo de sufrir un primer evento CV (p. ej., varones y mujeres con varios factores de riesgo como fumador, presión arterial [PA] elevada, diabetes mellitus [DM] o dislipemia [prevención primaria]); la prevención de la ECV en los jóvenes, los ancianos o las personas con riesgo moderado o bajo sigue siendo escasa, pero podría tener efectos beneficiosos importantes. La prevención se suele definir típicamente como prevención primaria y prevención secundaria, aunque en la ECV la distinción entre estas dos categorías es arbitraria debido a la naturaleza subyacente y progresiva del proceso aterosclerótico. Según las aportaciones de Geoffrey Rose hace algunas décadas, se consideran dos tipos de estrategias para la prevención de la ECV: la estrategia poblacional y la estrategia de alto riesgo<sup>19</sup>.

La estrategia poblacional pretende reducir la incidencia de la ECV mediante cambios en el estilo de vida y el entorno de la población general. Esta estrategia se desarrolla fundamentalmente mediante medidas políticas e intervenciones poblacionales. Como ejemplos de esta estrategia, podemos mencionar la prohibición de fumar y la reducción del contenido de sal en los alimentos. La ventaja que ofrece es que puede aportar grandes beneficios a la población, aunque quizá tenga poco que ofrecer al individuo. El impacto de esta estrategia en el número total de eventos CV en la población puede ser importante, ya que es una estrategia dirigida a todos los individuos y la mayoría de los eventos ocurren en el grupo mayoritario de personas con riesgo moderado.

En la estrategia de alto riesgo, las medidas preventivas están dirigidas a la reducción de los factores de riesgo de los individuos de alto riesgo: individuos sin ECV que se sitúan en la parte superior de la distribución del riesgo CV total o individuos con ECV establecida. Si bien los individuos a los que se dirige esta estrategia tienen más probabilidades de beneficiarse de las intervenciones preventivas, el impacto en la población es escaso, ya que el número de personas con alto riesgo es bajo. Durante largo tiempo la estrategia poblacional se consideró más coste-efectiva que la estrategia de alto riesgo, pero desde la introducción de fármacos hipolipemiantes eficaces, programas mejorados

para dejar de fumar y fármacos antihipertensivos más económicos, la eficacia de la estrategia de alto riesgo ha aumentado<sup>20</sup>. Hay consenso en que el mayor efecto preventivo se obtiene con la combinación de ambas estrategias.

Es importante destacar que en las últimas décadas la evidencia acumulada indica que el aumento de riesgo CV empieza a aparecer a edades muy tempranas; es más, la exposición a factores de riesgo antes del nacimiento puede influir en el riesgo CV durante la vida<sup>21</sup>, como se ha demostrado en varios estudios realizados en hijos de mujeres cuyo embarazo transcurrió durante la hambruna holandesa en la segunda guerra mundial<sup>22</sup>. Aunque los niños tienen un riesgo absoluto de ECV muy bajo, los que tienen un riesgo relativo alto también tienen un riesgo de sufrir un evento CV a lo largo de la vida aumentado respecto a sus semejantes, debido a la persistencia de los factores de riesgo (p. ej., las personas situadas en el extremo superior de la distribución de un factor de riesgo a una edad temprana tienden a permanecer en la parte superior de la distribución)<sup>23</sup>. Por lo tanto, en los jóvenes, un estilo de vida saludable es fundamental, aunque por cuestiones éticas y otras razones no se puede obtener evidencia fuerte basada en estudios aleatorizados en los que se evalúe la reducción de la incidencia de la ECV mediante, por ejemplo, programas escolares de educación en salud o medidas antitabaco. Por otra parte, la escasa atención dedicada a la prevención de la ECV en los mayores no está justificada. Varios estudios han demostrado que las medidas preventivas (como la reducción de la PA y dejar de fumar) son beneficiosas incluso a edades avanzadas<sup>24,25</sup>. Estos hechos indican que la prevención de la ECV debe mantenerse durante toda la vida, aunque sus efectos beneficiosos (como menor incidencia de eventos CV mortales y no mortales o mejor calidad de vida) deben sopesarse siempre con los perjuicios potenciales que algunas medidas específicas pudieran causar (incluidos los efectos secundarios de los fármacos y los efectos psicológicos de etiquetar a personas sanas como pacientes) y con los costes derivados de ellas.

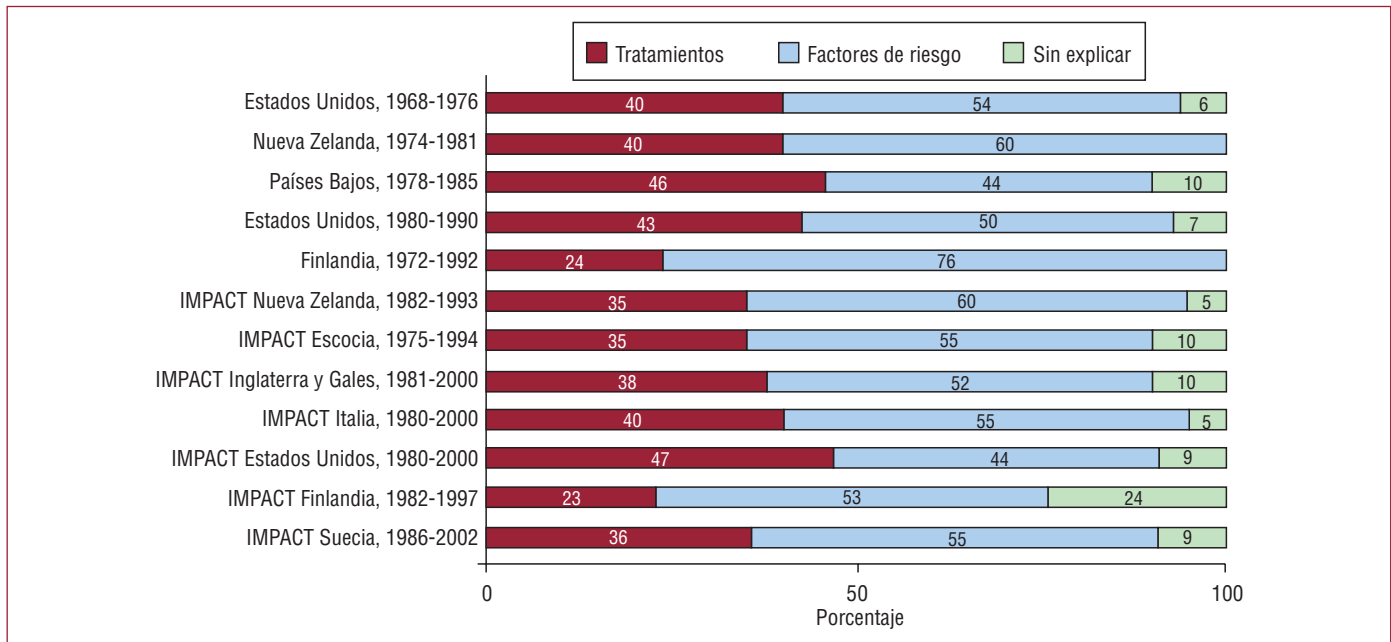
## 2.3. La prevención de la enfermedad cardiovascular tiene recompensas

Para interpretar la dinámica de la epidemia CV, es importante diferenciar entre el efecto de una disminución de la mortalidad y los cambios relacionados con la prevención de los eventos clínicos. Algunos autores apoyan un mayor uso de tratamientos médicos basados en la evidencia —trombolisis, aspirina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), intervenciones coronarias percutáneas (ICP) y cirugía de revascularización coronaria (CABG)<sup>26,27</sup>—, mientras que otros apoyan un mejor manejo de los factores de riesgo más importantes, como el tabaquismo, la hipertensión y la dislipemia<sup>28</sup>.

En el proyecto MONICA, realizado en las décadas de los ochenta y los noventa, se demostró que sólo parte de la variación de la tendencia temporal de las tasas de eventos coronarios se podía predecir por las tendencias en los factores de riesgo<sup>16</sup>. Se apreció una relación importante entre los cambios en el nivel de riesgo y los cambios en las tasas de eventos. En la población masculina, los cambios en los factores de riesgo explicaron casi la mitad de la variación en la tasa de eventos, y en menor cuantía en las mujeres.

Además, se observó una asociación significativa entre los cambios en los tratamientos y la mortalidad. Por todo ello, se llegó a la conclusión de que tanto la prevención primaria como el tratamiento de los eventos cardiovasculares tienen influencia en la mortalidad. En muchos centros participantes en el proyecto MONICA se observaron cambios sustanciales, a la baja o al alza, en la tasa de eventos CV en periodos tan cortos como 10 años. La única explicación razonable es que tanto los cambios en el entorno, especialmente los relacionados con el estilo de vida, como el mejor manejo son importantes.

Otro enfoque para comprender los cambios en las tasas de mortalidad e incidencia CV consiste en la aplicación de modelos, como el



**Figura 1.** Disminución porcentual de muertes por enfermedad coronaria atribuida a tratamientos y modificaciones en los factores de riesgo en distintas poblaciones (adaptado de Di Chiara et al<sup>31</sup>).

modelo de mortalidad IMPACT<sup>29</sup>. La información sobre cambios en los factores de riesgo coronario y el tratamiento obtenida de los resultados de estudios aleatorizados sobre la eficacia de distintas modalidades de tratamiento permite estimar la influencia esperada en la mortalidad CV por edad y sexo. Este modelo se ha utilizado en varios países; los resultados de estos estudios son bastante consistentes y similares a los hallazgos de otros estudios sobre el mismo tema, resumidos en la figura 1. A la reducción de los factores de riesgo más importantes (especialmente tabaquismo, PA y colesterol) se atribuye más de la mitad de la reducción de las muertes por ECV, aun contrarrestada por el aumento de las prevalencias de obesidad y DM2; alrededor del 40% del descenso en las tasas de muerte por ECV se atribuye al tratamiento más adecuado del infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca (IC) y otras entidades cardíacas. Los resultados de ensayos clínicos y estudios observacionales también muestran que el descenso en la mortalidad por ECV puede suceder rápidamente tras la implementación individual o poblacional de cambios en la dieta o en el consumo del tabaco<sup>30</sup>.

El potencial de la prevención basada en un estilo de vida saludable, en el manejo adecuado de los factores de riesgo clásicos y en el uso selectivo de fármacos cardioprotectores es obvio. El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ha calificado los argumentos humanos y económicos a favor de la prevención de la ECV como extremadamente positivos, y numerosos comités de otros países comparten prácticamente la misma opinión<sup>33</sup>. Según el informe del NICE, la implementación de la estrategia poblacional puede aportar numerosos beneficios y ahorros:

- Disminuir la inequidad en la atención sanitaria.
- Reducir gastos por el número de eventos CV evitados.
- Prevenir otras enfermedades, como el cáncer, las enfermedades pulmonares y la DM2.
- Reducir gastos asociados a la ECV, como la medicación, consultas de atención primaria y ambulatorias.
- Reducir costes económicos generales como resultado de la reducción de la pérdida de productividad en la población activa, la reducción de costes por prestaciones y la reducción en los costes de las pensiones de las personas que se retiran anticipadamente por enfermedad.
- Mejorar la calidad de vida y la longevidad.

## 2.4. Amplio margen de mejoras

El plan integral de la ESC sobre prevención de la ECV incluye la realización de estudios (denominados EUROASPIRE) para documentar el grado de implementación de la guías en la práctica clínica. Los resultados del grupo aleatorizado a tratamiento hospitalario del EUROASPIRE III<sup>33</sup> (2006-2007), que incluye a 8.966 pacientes con EC establecida de 22 países europeos, muestran que un gran porcentaje de pacientes no alcanza los objetivos relativos a tratamiento, estilo de vida y factores de riesgo establecidos por el Tercer Grupo de Trabajo Conjunto en 2003. En la tabla 4 aparecen los porcentajes de los pacientes que alcanzaron los objetivos relativos a diferentes recomendaciones y al manejo de los factores de riesgo. Idealmente, el 100% de los pacientes debería alcanzar los objetivos, pero en la práctica lo consigue menos de la mitad.

Además, los cambios observados entre los estudios EUROASPIRE I (1996) y EUROASPIRE III revelan que el porcentaje de fumadores no ha cambiado, que el control de la PA no ha mejorado a pesar de un mayor uso de fármacos antihipertensivos, y que el número de pacientes con obesidad central sigue aumentando, mientras que el control lipídico ha mejorado significativamente<sup>5</sup>. El estudio EUROASPIRE III incluyó a pacientes asintomáticos con alto riesgo en el grupo de prevención primaria; la adherencia a las recomendaciones sobre el estilo de vida y el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de PA, lípidos y glucemia es aún peor<sup>34</sup>.

Estos datos indican la necesidad de programas integrales e interdisciplinarios en los que participen tanto los pacientes como sus familiares. La eficacia y la seguridad de dichos programas se ha demostrado en el proyecto EUROACTION, un proyecto piloto de la ESC en el que se demuestra que los cambios recomendados en el estilo de vida y el manejo de los factores de riesgo CV pueden cumplirse y mantenerse en la práctica clínica diaria, tanto en la atención primaria como en la secundaria<sup>35</sup>.

### Lagunas en la evidencia

- Nuestra comprensión de las razones para cambiar comportamientos de la población y de los individuos sigue siendo incompleta.
- No se conoce en profundidad los mecanismos por los que dichos cambios en el comportamiento se traducen en cambios en los modelos de enfermedad.



**Tabla 4**

Recomendaciones de las guías comparadas con los objetivos alcanzados en pacientes con enfermedad coronaria establecida según el estudio EUROASPIRE III

Recomendaciones de las guías	Porcentaje en los objetivos
Abandono del tabaquismo en fumadores	48
Actividad física regular	34
IMC <25	18
Circunferencia de cintura	
< 94 cm (varones)	25
<80 cm (mujeres)	12
Presión arterial <140/90 mmHg	50
Colesterol total < 4,5 mmol/l (175 mg/dl)	49
cLDL <2,5 mmol/l (100 mg/dl)	55
En pacientes con diabetes mellitus tipo 2:	
Glucemia en ayunas <7,0 mmol/l (125 mg/dl)	27
HbA <sub>1c</sub> <6,5%	35

HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

- Por ello, el estudio y la evaluación de las medidas preventivas más efectivas suponen un reto.
- Es necesaria más investigación para la prevención de la ECV, comenzando a edades tempranas, e incluso durante el desarrollo fetal.
- No sabemos con seguridad si las medidas preventivas sólo retrasan la ECV o pueden evitarla completamente.
- Es necesaria una descripción válida y precisa de la morbimortalidad por ECV en todo el mundo.

### 3. ¿QUIÉN PUEDE BENEFICIARSE?

#### 3.1. Estrategias y estimación del riesgo

##### Mensajes clave

- En personas aparentemente sanas, el riesgo CV es resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo.
- Un sistema de estimación del riesgo como el SCORE puede ayudar a tomar decisiones lógicas para el manejo de la enfermedad y evitar los tratamientos deficientes o excesivos.
- Los individuos con un riesgo CV elevado precisan una intervención inmediata en todos los factores de riesgo sin necesidad de realizar un cálculo específico de riesgo.
- En personas jóvenes, un riesgo absoluto bajo puede encubrir un riesgo relativo muy alto; el uso de las tablas de riesgo relativo o la estimación de su «edad de riesgo» son útiles en estas personas y permiten asesorarles sobre la necesidad de cambios en el estilo de vida.
- Aparentemente, las mujeres tienen un riesgo CV más bajo que los varones; sin embargo, esta apreciación puede ser engañosa, ya que el riesgo de las mujeres se retrasa unos 10 años, pero no se evita.
- Todos los sistemas de estimación del riesgo son relativamente rudimentarios y requieren una interpretación adecuada.
- Se puede introducir otros factores adicionales que afectan al riesgo en sistemas electrónicos de estimación del riesgo, como el HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).
- El manejo del riesgo total permite cierta flexibilidad: si no se alcanzan los objetivos para un factor de riesgo específico, se puede reducir el riesgo con intervenciones más intensivas en otros factores.

##### 3.1.1. Introducción

Fomentar el uso de la estimación de riesgo total como herramienta fundamental para el manejo del paciente ha sido un elemento clave de las guías de práctica clínica desde su primera edición<sup>38</sup>. Este enfo-

#### Recomendaciones relativas a la estimación del riesgo

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se recomienda la estimación del riesgo total mediante múltiples factores de riesgo (como el sistema SCORE) en pacientes adultos asintomáticos sin evidencia de ECV	I	C	Fuerte	36
Los individuos de alto riesgo pueden ser identificados en base a la presencia de ECV establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal moderada-grave, niveles muy elevados de factores de riesgo individuales o riesgo SCORE elevado, y tienen alta prioridad para recibir atención intensiva por todos los factores de riesgo	I	C	Fuerte	36,37

ECV: enfermedad cardiovascular; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

que se basa en que el médico trata al individuo como un ser integral (no como factores de riesgo específicos), cuyo riesgo CV normalmente refleja el efecto combinado de varios factores que pueden interactuar y, en algunas ocasiones, tienen efecto multiplicador. Sin embargo, la teoría, basada en la lógica, de que la estimación del riesgo total se asocia a una mejor evolución clínica comparada con otras estrategias por el momento no se ha demostrado adecuadamente.

Aunque los médicos demandan umbrales que señalen la necesidad de una intervención, esta cuestión es problemática debido a que el riesgo es un proceso continuo y no existen umbrales exactos a partir de los cuales se pueda indicar de forma automática, por ejemplo, la administración de un fármaco, ni por debajo de los cuales sean innecesarios los consejos sobre la modificación del estilo de vida. Esta cuestión se trata con detalle en esta guía, ya que influye en cómo asesorar a personas jóvenes con riesgo absoluto bajo y riesgo relativo alto, y en que los ancianos, por su grupo de edad, tendrán un riesgo de muerte alto y podrían recibir tratamientos farmacológicos excesivos.

En este capítulo se describen prioridades que pueden ayudar al médico en el manejo de personas y pacientes individuales; en ellas se reconoce que los individuos con los niveles de riesgo más altos se benefician más de tratar los factores de riesgo. Sin embargo, como se indica en otros capítulos, la mayoría de las muertes en una comunidad son de personas con niveles de riesgo más bajo, simplemente porque es un grupo más numeroso<sup>19</sup>.

##### 3.1.2. Estrategias

En el contexto de esta guía, el riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad que una persona tiene de sufrir un evento ateroesclerótico CV durante un plazo definido.

El «riesgo total» implica una estimación del riesgo basada en los efectos de los factores de riesgo más importantes: edad, sexo, tabaquismo, PA y concentraciones lipídicas. Aunque se usa ampliamente, el término «riesgo total» no es integral, ya que el efecto de otros factores de riesgo sólo se considera como criterios de calificación.

La importancia de realizar una estimación del riesgo total antes de tomar decisiones clínicas se ilustra en la tabla 5 y en la figura 2. Esta figura muestra que el efecto de las concentraciones lipídicas en el riesgo es escaso para las mujeres, que por otra parte tienen riesgo bajo, y que la ventaja de ser mujer se pierde con la combinación de ser fumadora y tener hipertensión leve. La tabla 5 muestra que una persona con una concentración de colesterol de 8 mmol/l (310 mg/dl) puede tener un riesgo 10 veces menor que otra con una concentración de colesterol de 5 mmol/l (190 mg/dl) si esta persona es varón, hipertenso y fumador. Los datos de los ECA sobre factores de riesgo individuales no son suficientes para esclarecer completamente estas

**Tabla 5**

Impacto de la combinación de factores de riesgo en la estimación de riesgo SCORE a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal

Sexo	Edad (años)	Colesterol (mmol/l)	PAS (mmHg)	Tabaquismo	%Riesgo <sup>a</sup>
M	60	8	120	No	2
M	60	7	140	Sí	5
V	60	6	160	No	8
V	60	5	180	Sí	21

M: mujeres; PAS: presión arterial sistólica; V: varones.

<sup>a</sup>Riesgo SCORE a 10 años; 5 mmol/l = 190 mg/dl; 6 mmol/l = 230 mg/dl; 7 mmol/l = 270 mg/dl; 8 mmol/l = 310 mg/dl.

cuestiones. Mientras que estudios como el EUROASPIRE<sup>55,38,39</sup> señalan que el manejo de los factores de riesgo en personas con riesgo alto es inadecuado, es posible que en personas de bajo riesgo, que no han sufrido un evento vascular, se haga un uso excesivo de tratamientos farmacológicos por la extrapolación inadecuada de los resultados de estudios (realizados fundamentalmente con varones de alto riesgo) a individuos de bajo riesgo. Por lo general, las mujeres, las personas mayores y los jóvenes han estado inadecuadamente representados en los estudios clásicos sobre fármacos en los que se han basado las guías de práctica clínica hasta la fecha.

Es esencial que el médico pueda realizar una estimación del riesgo con rapidez y precisión para tomar decisiones lógicas sobre el manejo del paciente.

Este principio condujo al desarrollo de la tabla de riesgo utilizada en las guías publicadas en 1994 y 1998<sup>38,40</sup>. Desarrollada según el concepto de Anderson et al<sup>41</sup>, esta tabla estimaba el riesgo a 10 años de un primer evento coronario mortal o no mortal según edad, sexo, ser fumador/no fumador, colesterol total y PA sistólica (PAS). Como señaló el cuarto CTG sobre prevención<sup>37</sup>, este método de estimación tenía algunas limitaciones que llevaron a la recomendación de usar el sistema SCORE.

### 3.1.3. Estimación del riesgo

¿Cuándo debemos estimar el riesgo total?

Como se describe en el capítulo sobre prioridades, las personas con ECV establecida tienen un riesgo de eventos muy alto y requieren intervenciones inmediatas en todos los factores de riesgo, mientras

que en las personas aparentemente sanas debe estimarse el riesgo total con el sistema SCORE.

Sin duda, el escenario ideal sería que se estimara el riesgo CV a todos los adultos, pero en muchas sociedades esto no es posible. Esta decisión depende de cada país y de sus recursos. Se recomienda que el cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, se considere en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años o posmenopáusicas<sup>42</sup>.

La mayoría de las personas consultan a su médico de familia al menos una vez cada 2 años. Esa podría ser una ocasión para estimar el riesgo. La creación de bases de datos de medicina general ayudaría a obtener información sobre factores de riesgo y permitiría identificar a las personas de alto riesgo. La estimación del riesgo debería realizarse en la consulta si:

- El paciente lo solicita.
- Se identifican uno o más factores de riesgo, como ser fumador, tener sobrepeso o hiperlipemia.
- Hay historia familiar de ECV prematura o factores de riesgo importantes como la hiperlipemia.
- Hay síntomas que indican ECV.

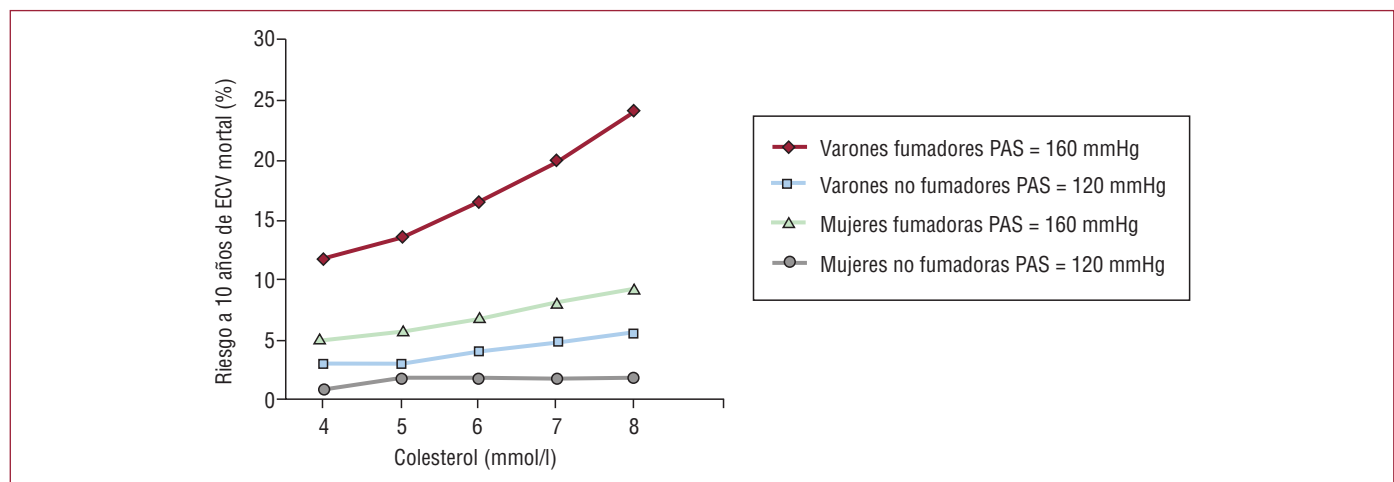
Se debe dedicar un esfuerzo especial a la valoración del riesgo en personas socialmente desfavorecidas, ya que suelen tener mayor carga de factores de riesgo<sup>43</sup>.

La guía publicada en 2003<sup>44</sup> utilizó el sistema SCORE para la estimación de riesgo<sup>45</sup>, un sistema basado en los datos de las cohortes de 12 estudios europeos, que incluyó a 205.178 pacientes examinados inicialmente entre 1970 y 1988, con 2,7 millones de años de seguimiento y 7.934 muertes CV. Expertos externos validaron la función de riesgo del sistema SCORE<sup>46</sup>.

Las tablas de riesgo, como las del sistema SCORE, facilitan la estimación del riesgo en personas aparentemente sanas. Los pacientes que han tenido un evento clínico, como un síndrome coronario agudo (SCA) o un ictus, son automáticamente candidatos a evaluación y manejo intensivo de los factores de riesgo.

El sistema SCORE se diferencia de sistemas anteriores en varios aspectos importantes y se ha modificado para la presente guía. Los detalles sobre estas modificaciones se tratan a continuación.

El sistema SCORE estima el riesgo a 10 años de un primer evento aterosclerótico mortal, como infarto, ictus, aneurisma de aorta y otros. Están incluidos todos los códigos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades que razonablemente se pueda considerar ateroscleróticos. En la mayoría de los sistemas se estima únicamente el riesgo de EC.



**Figura 2.** Relación entre el cociente colesterol total/cHDL y los eventos mortales por enfermedad cardiovascular a 10 años en varones y mujeres de 60 años de edad, con y sin factores de riesgo, basada en la función de riesgo derivada del sistema SCORE. ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica.

La elección de mortalidad CV en lugar de eventos totales (mortales + no mortales) fue deliberada pese a no estar totalmente aceptado. Las tasas de eventos no mortales dependen en gran medida de las definiciones y de los métodos utilizados para su verificación. Desde que se formaron las cohortes utilizadas en el sistema SCORE, han aparecido importantes cambios en las pruebas diagnósticas y los tratamientos. El uso de la mortalidad permite recalibrar el riesgo incluyendo las tendencias temporales de la mortalidad CV. Cualquier sistema de estimación de riesgo resultará en una predicción excesiva en países donde haya descendido la mortalidad y en una predicción deficiente donde haya aumentado. Si se dispone de datos actualizados y de calidad sobre la prevalencia de la mortalidad y los factores de riesgo, se puede llevar a cabo una recalibración que tenga en cuenta los cambios seculares. En cuanto a los eventos no mortales, esto no es posible debido a la calidad de los datos. Por estos motivos se han elaborado las gráficas de mortalidad CV y se han recalibrado para algunos países europeos. Las versiones específicas recalibradas para Chipre, República Checa, Alemania, Grecia, Polonia, Eslovaquia, España y Suecia y las versiones específicas para Bosnia-Herzegovina, Croacia, Estonia, Francia, Rumania, Federación Rusa y Turquía se pueden encontrar en [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org). No obstante, es fundamental tratar la cuestión del riesgo total.

En la guía de 2003<sup>44</sup>, un riesgo de muerte CV a 10 años  $\geq 5\%$  se consideró arbitrariamente como riesgo alto. Sin embargo, esto implica un 95% de probabilidades de no morir por ECV en 10 años, lo cual es muy poco impresionante cuando aconsejamos a los pacientes. La nueva nomenclatura de la guía de 2007 dice que cualquier persona con riesgo de muerte CV a 10 años  $\geq 5\%$  tiene un riesgo aumentado. Claramente el riesgo total de eventos mortales y no mortales es mayor y, naturalmente, los médicos desean que esto se cuantifique. El mayor contribuyente a las tablas de alto riesgo del SCORE fue el FINRISK, la contribución finlandesa al proyecto MONICA, que incluye datos sobre eventos no mortales definidos de acuerdo a dicho proyecto<sup>47</sup>. El cálculo de las tasas de eventos totales del FINRISK sugiere que, a un nivel (5%) en el que es probable que se intensifique el manejo del riesgo, el riesgo de eventos totales es de aproximadamente el 15%. Este multiplicador (3 veces) es menor en personas mayores, en los que es muy probable que un primer evento sea mortal. La estimación del riesgo de eventos CV totales por el método de Framingham da como resultado conclusiones similares: un riesgo SCORE del 5% de muerte CV es equivalente a un riesgo Framingham del 10-25% de riesgo CV total, dependiendo de cuál de las diferentes funciones del método se elija. Asimismo, las personas mayores se encuentran en el extremo inferior del rango.

Resumiendo, las razones para utilizar un sistema que estima los eventos CV mortales en lugar de eventos CV mortales + no mortales son:

- La muerte es un objetivo constante y reproducible; un evento no mortal es variable y depende de las definiciones, criterios y pruebas diagnósticas, que pueden variar con el tiempo. Por ello, la categoría de «riesgo total de ECV (o EC) del 20%», utilizada en muchas guías para indicar alto riesgo, probablemente sea variable, inestable en el tiempo y difícil de validar.
- Un riesgo alto de muerte CV indica automáticamente un riesgo más alto de eventos totales.
- El multiplicador para convertir eventos mortales en eventos totales es igualmente inestable y no cumple las expectativas de los médicos, debido a que en todos los sistemas actuales el seguimiento termina con el primer evento y no se contabilizan eventos mortales o no mortales ulteriores.
- El uso del objetivo «evento CV mortal» permite recalibrar con precisión el sistema de estimación para diferentes países y poblaciones y ajustar la estimación según las tendencias temporales y la prevalencia de los factores de riesgo, lo cual es importante dada la diversidad cultural en Europa.

Como se ha señalado en la introducción, establecer umbrales a partir de los cuales se indique determinada intervención es problemático debido a que el riesgo es un proceso continuo y no hay un umbral en el que se pueda indicar automáticamente, por ejemplo, el uso de un fármaco. Los jóvenes con niveles altos de riesgo presentan un problema particular: un riesgo absoluto bajo puede encubrir un riesgo relativo alto que requiere medidas en el estilo de vida. En la guía de 2003<sup>44</sup>, se propuso la extrapolación del riesgo a la edad de 60 años para señalar que la ausencia de medidas preventivas resulta en un riesgo absoluto alto. Esta parte del texto se modificó y se adjuntó una tabla de riesgo relativo a las tablas de riesgo absoluto para ilustrar que, especialmente en jóvenes, los cambios en el estilo de vida pueden reducir sustancialmente el riesgo y reducir asimismo el aumento del riesgo que ocurre con el envejecimiento. En esta guía, un nuevo enfoque de este problema es la edad de riesgo CV, que se trata más adelante en este capítulo.

Las personas mayores presentan otro problema. En algunas categorías de edad, la mayoría de las personas, especialmente los varones, tendrán una estimación de riesgo cardiovascular superior al 5-10% con base únicamente en la edad (y el sexo), incluso cuando los niveles de otros factores de riesgo CV sean relativamente bajos. Esto puede llevar al uso excesivo de fármacos en las personas mayores. Este tema se trata más adelante en este capítulo.

Se ha examinado sistemáticamente el papel de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la estimación del riesgo usando la base de datos SCORE<sup>48,49</sup>. Esta revisión muestra que el cHDL puede contribuir sustancialmente a la estimación del riesgo si se contabiliza como una variable independiente. Como ejemplo, el cHDL modifica el riesgo en todos los niveles de riesgo calculados según las tablas de colesterol del sistema SCORE<sup>50</sup>. Además, este efecto se observa en ambos sexos y en todos los grupos de edad, incluidas las mujeres mayores<sup>51</sup>. Esto tiene una importancia especial en los niveles de riesgo inmediatamente inferiores al umbral del 5%, en el que se recomienda la modificación intensiva de los factores de riesgo. Muchas de estas personas estarán en la categoría de los que necesitan consejos intensivos si su cHDL es bajo<sup>50</sup>. Se está adaptando la versión electrónica e interactiva del SCORE —HeartScore (disponible en: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org))— para permitir el ajuste del impacto del cHDL en el riesgo total.

El papel de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos elevadas como predictor de ECV se ha debatido durante muchos años. Los títulos de triglicéridos en ayunas se relacionan con el riesgo en los análisis univariados, pero su efecto se atenúa si se ajusta con otros factores, especialmente el cHDL. Tras el ajuste con el cHDL, no existe una asociación significativa entre los valores de triglicéridos y la ECV<sup>52</sup>. Más recientemente se ha centrado la atención en los triglicéridos posprandiales, los cuales pueden tener una relación más clara con el riesgo, independientemente de los efectos del cHDL<sup>53-55</sup>.

Se ha demostrado que la frecuencia cardiaca es un factor independiente de riesgo de ECV en la población general<sup>56,57</sup>. La muerte súbita en particular se ha asociado con una frecuencia cardiaca elevada en reposo<sup>57</sup>. La medición de la frecuencia cardiaca debe realizarse con el paciente sentado después de 5 min de reposo y debe formar parte de la exploración médica habitual cuando se valore el riesgo CV.

Dos grandes estudios observacionales han demostrado un aumento del riesgo de eventos cardíacos en individuos cuya frecuencia cardiaca en reposo aumentaba con el tiempo<sup>58,59</sup>; sin embargo, lo contrario (es decir, un menor riesgo CV en individuos cuya frecuencia cardiaca disminuye con el tiempo) sólo se demostró en uno de ellos. Hasta la fecha, la reducción de la frecuencia cardiaca en la población sana para la prevención de la ECV no se ha estudiado y, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento farmacológico en prevención primaria.

Se ha demostrado que la frecuencia cardiaca elevada está asociada a un aumento del riesgo de eventos cardíacos ulteriores en pacientes

con ECV establecida<sup>60,61</sup>. En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y en pacientes con IC, el uso de bloqueadores beta a dosis ajustadas adecuadamente se asocia a una evolución más favorable<sup>62,63</sup>. Más recientemente, en pacientes con una frecuencia cardiaca en reposo  $\geq 70$  lpm y la función ventricular izquierda reducida (por EC o IC), varios estudios en los que se evaluaba únicamente la reducción de la frecuencia cardiaca han demostrado beneficios<sup>64,65</sup>. Por el momento no se dispone de suficiente evidencia para recomendar objetivos terapéuticos específicos para la frecuencia cardiaca.

Calcular el impacto de factores de riesgo adicionales (como cHDL, peso corporal, historia familiar y nuevos marcadores de riesgo) con una tabla resulta difícil y tiene limitaciones. La versión electrónica del SCORE (HeartScore) está menos limitada. Se trata de una réplica del SCORE en formato electrónico que se utilizará para incluir los resultados de nuevos análisis del SCORE, como los relativos al cHDL, cuando estén revisados y validados. No obstante, hay que señalar que, aunque se han identificado numerosos factores de riesgo distintos de los incluidos en las funciones de riesgo disponibles, como concentraciones de proteína C reactiva (CRP) y homocisteína, su contribución a la estimación del riesgo CV total para pacientes individuales (aparte de los factores tradicionales de riesgo) es generalmente baja<sup>66</sup>.

Se ha reexaminado el impacto de la DM referida por el paciente. Mientras que existe heterogeneidad entre cohortes, en términos generales, el impacto de la DM en el riesgo suele ser mayor que en los sistemas de estimación del riesgo basados en la cohorte de Framingham, con un riesgo relativo de  $\sim 5$  en mujeres y 3 en varones.

Algunas de las ventajas del uso de tablas de riesgo se resumen como sigue:

#### Ventajas de utilizar tablas de riesgo

- Herramienta intuitiva y fácil de usar
- Tiene en cuenta la naturaleza multifactorial de la enfermedad cardiovascular
- Permite flexibilidad en el manejo cuando no se alcanza un nivel ideal de los factores de riesgo; el riesgo total puede reducirse con la reducción de otros factores de riesgo
- Permite una valoración más objetiva del riesgo con el paso del tiempo
- Establece un lenguaje común de riesgo para la práctica clínica
- Muestra la forma en que el riesgo aumenta con la edad
- La nueva tabla de riesgo relativo ayuda a ilustrar cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede tener un riesgo relativo considerablemente alto y reducible
- El cálculo de la «edad de riesgo» individual también puede ser útil en esta situación

Las tablas de riesgo del sistema SCORE se muestran en las figuras 3-5, incluida una tabla sobre riesgos relativos. Las instrucciones sobre su uso y cualificadores se exponen a continuación.

Nótese que la tabla de la figura 5 muestra el riesgo relativo y no el riesgo absoluto. Por lo tanto, una persona que se encuentra en la casilla del extremo superior derecho tiene un riesgo 12 veces mayor que una persona en el extremo inferior izquierdo. Esto puede ser útil cuando se aconseja sobre la necesidad de cambiar el estilo de vida a una persona joven con un riesgo absoluto bajo pero con riesgo relativo alto.

#### Edad de riesgo cardiovascular

La edad de riesgo de una persona con varios factores de riesgo CV es la edad de una persona con el mismo nivel de riesgo pero con niveles ideales de factores de riesgo. Por lo tanto, una persona de 40 años de edad con alto riesgo puede tener una edad de riesgo  $\geq 60$  años. La edad de riesgo es una forma intuitiva y sencilla de ilustrar cómo una persona joven con riesgo absoluto bajo y riesgo relativo alto se expone a una reducción de su expectativa de vida si no se adoptan medidas preventivas.

La edad de riesgo puede estimarse visualmente con la tabla SCORE (como se muestra en la fig. 6). En esta tabla, la edad de riesgo se calcula en comparación con una persona que tiene niveles ideales de factores de riesgo, definidos como no ser fumador, tener el colesterol en 4 mmol/l (155 mg/dl) y la PA en 120 mmHg<sup>67</sup>. La última revisión del HeartScore ([www.HeartScore.org](http://www.HeartScore.org)) incorpora el cálculo automático de la edad de riesgo.

La edad de riesgo es independiente del objetivo CV utilizado<sup>67</sup>; esto resuelve el dilema de si utilizar un sistema de estimación del riesgo basado en la mortalidad CV o en el objetivo, más atractivo pero menos fiable, de los eventos CV totales. La edad de riesgo puede utilizarse en cualquier población independientemente del riesgo basal y de los cambios seculares en la mortalidad y, por lo tanto, evita la necesidad de recalibración<sup>68</sup>. Por el momento, la edad de riesgo se recomienda para explicar el riesgo, especialmente a personas jóvenes con riesgo absoluto bajo pero con riesgo relativo alto. No se recomienda utilizar la edad de riesgo para tomar decisiones sobre el tratamiento.

#### ¿Qué es un país de bajo riesgo? (países de la fig. 4)

Que la mortalidad CV haya descendido en muchos países europeos implica que más países entren en la categoría de bajo riesgo. Si bien cualquier punto de corte es arbitrario y susceptible de debate, en esta guía los puntos de corte se basan en la mortalidad CV y por DM en 2008 para personas de edades comprendidas entre los 45 y los 74 años (220/100.000 varones y 160/100.000 mujeres)<sup>69</sup>. Esto define a 21 países y marca un punto en el cual hay una gran diferencia con el país número 22 (República Checa).

Esta lista se basa en los países europeos miembros de la ESC. Sin embargo, algunos países no son miembros de la ESC porque no tienen una sociedad nacional de cardiología o por su tamaño. Además el Grupo de Trabajo Conjunto ha considerado adecuado estudiar a países mediterráneos miembros de la ESC que no son estrictamente europeos según la terminología de la OMS.

#### Países de riesgo muy alto

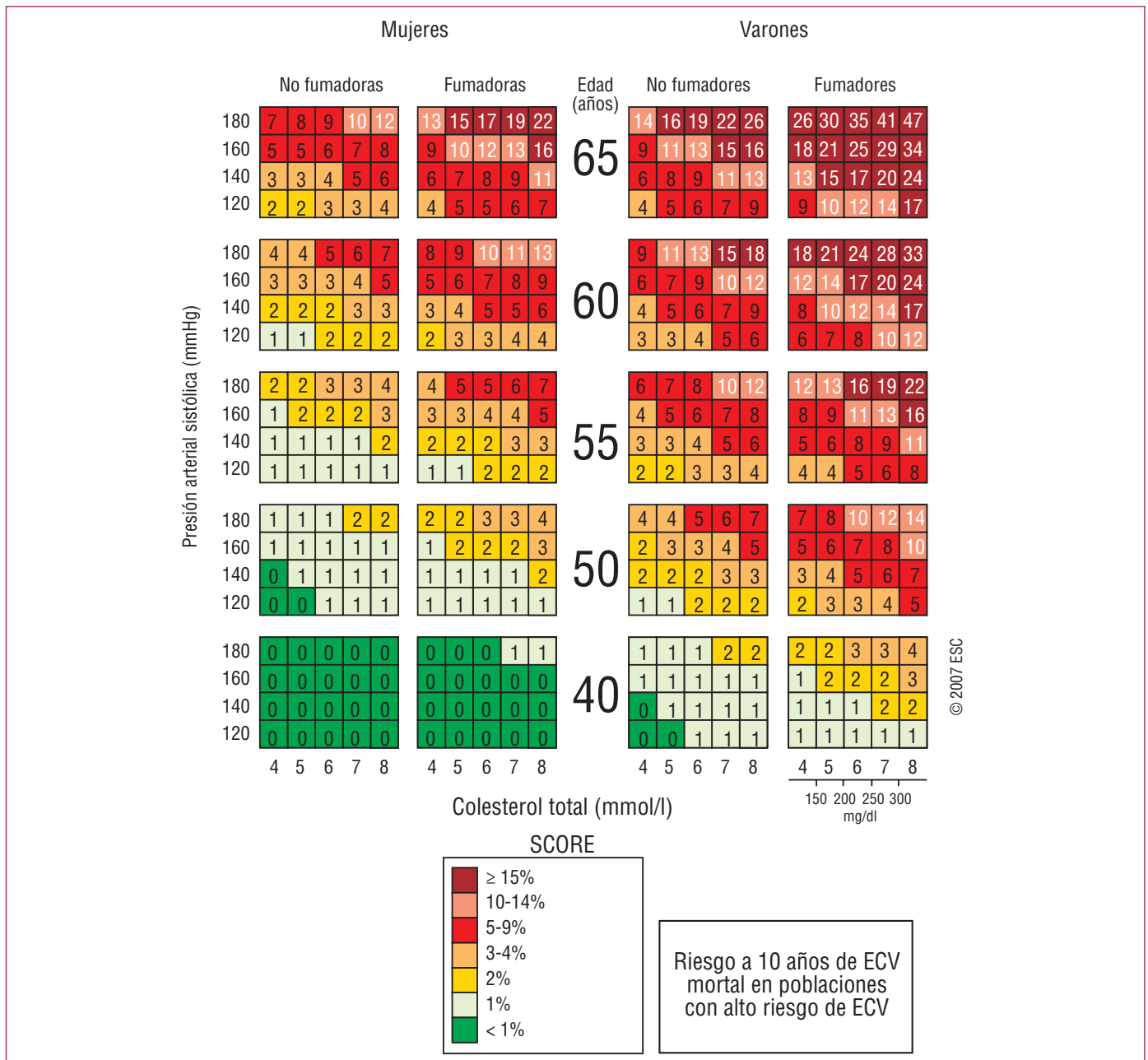
Algunos países europeos tienen niveles de riesgo que superan en más de 2 veces la mortalidad CV utilizada para definir a países de bajo riesgo (220/100.000 varones). La relación varones:mujeres es menor que en los países de bajo riesgo, lo cual indica un mayor problema en la población femenina. Además es probable que las tablas de alto riesgo subestimen el riesgo en estos países. Los países con un riesgo de mortalidad CV  $> 500/100.000$  varones y  $> 250/100.000$  mujeres tienen un riesgo muy alto y aparecen listados en la figura 3. El resto de los países se consideran de alto riesgo.

#### Cómo utilizar las tablas de estimación del riesgo

• Se recomienda utilizar la tabla de bajo riesgo para los países listados en la figura 4. El uso de la tabla de alto riesgo se recomienda para el resto de los países europeos y mediterráneos. Nótese que en varios países se ha llevado a cabo una recalibración para tener en cuenta las tendencias temporales de la mortalidad y la distribución de los factores de riesgo. Estas tablas representan mejor los niveles de riesgo actuales.

• Para estimar el riesgo a 10 años de muerte CV de una persona, busque la tabla correcta para su sexo, fumador/no fumador y edad. En dicha tabla, busque la casilla de PA y colesterol total o cociente colesterol:cHDL más próximos a los de la persona. La estimación del riesgo se ajustará hacia arriba si la persona se acerca a la siguiente categoría de edad.

• A las personas de bajo riesgo se les debe aconsejar que mantengan su bajo nivel de riesgo. Aunque no se puede aplicar universalmente un umbral de riesgo, la intensidad de los consejos debe aumentar con el aumento del riesgo. En general, las personas con un riesgo de muerte CV  $\geq 5\%$  requieren consejo intensivo y pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico. En niveles de riesgo  $> 10\%$



**Figura 3.** Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con alto riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. Los países de alto riesgo CV son todos los que no aparecen listados en la tabla de bajo riesgo (fig. 4). Entre ellos, algunos países tienen riesgo muy elevado, y la tabla de alto riesgo podría subestimar el riesgo. Los países de riesgo muy alto son: Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Georgia, Kazajistán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Macedonia, Moldavia, Rusia, Ucrania y Uzbekistán.

suele ser necesario el tratamiento farmacológico. En personas mayores de 60 años, estos umbrales deben interpretarse con flexibilidad debido a que el riesgo específico de su edad suele situarse en estos niveles incluso cuando los niveles de otros factores de riesgo son «normales».

- La tabla de riesgo relativo es útil para identificar y aconsejar a personas jóvenes incluso cuando los niveles de riesgo absoluto son bajos.

- Si bien las tablas pueden utilizarse para calcular los efectos de la reducción de los factores de riesgo, es importante recordar que será necesario que transcurra un tiempo hasta que el riesgo se reduzca, y que los resultados obtenidos serán, en general, inferiores a los documentados en los ensayos clínicos. En general, las personas que dejan de fumar reducen su riesgo a la mitad.

#### Calificadores

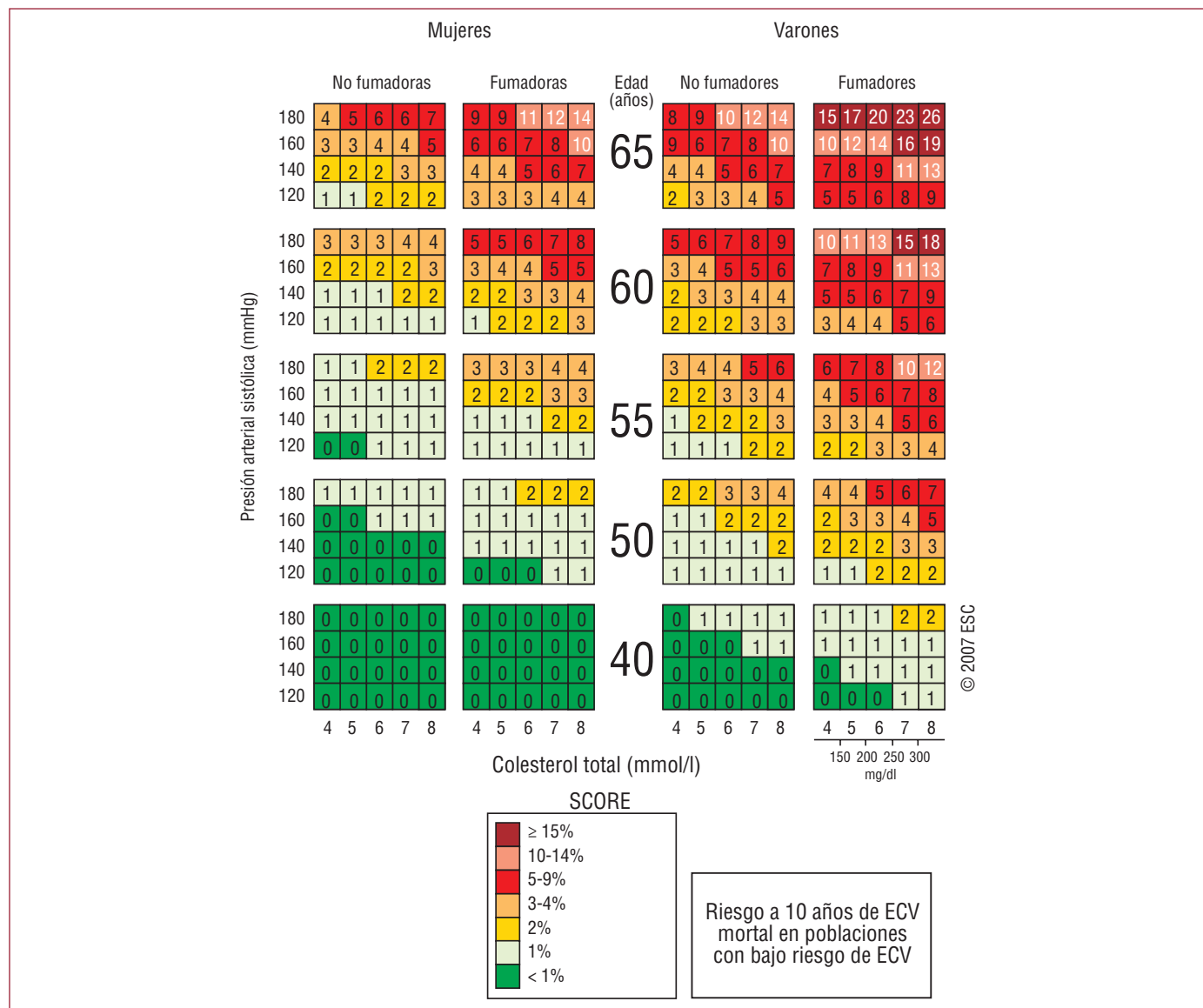
- Las tablas pueden ayudar en la evaluación y el manejo del riesgo, pero se debe interpretarlas según el juicio y la experiencia del médico, especialmente en lo que se refiere a las condiciones locales.

- En países con una mortalidad CV en descenso, se sobrestima el riesgo y en países con la mortalidad CV en aumento, se subestima.

- A cualquier edad, la estimación del riesgo en las mujeres es menor que en los varones. El examen de las tablas indica que el riesgo se retrasa en las mujeres, de forma que, en lo que se refiere al riesgo, una mujer de 60 años es similar a un varón de 50.

El riesgo puede ser superior al que se indica en las tablas en:

- Individuos sedentarios e individuos con obesidad central; estas características determinan otros aspectos del riesgo, que se listan más



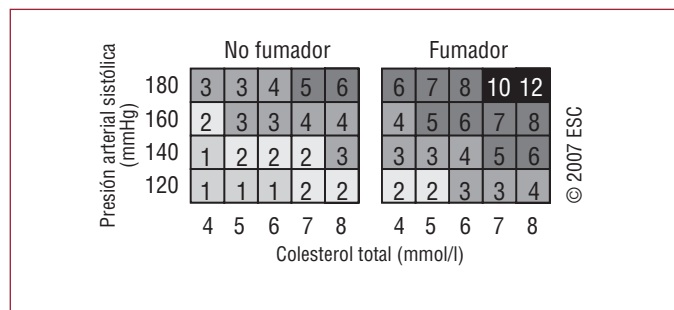
**Figura 4.** Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Hay que señalar que el riesgo total de eventos cardiovasculares (mortales + no mortales) será aproximadamente 3 veces mayor que los valores dados. Los países de bajo riesgo cardiovascular son Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Islandia, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza.

abajo. El aumento de riesgo asociado al sobrepeso es mayor en personas jóvenes que en personas de más edad.

- Individuos socialmente desfavorecidos y minorías étnicas.
- Individuos con DM: las tablas SCORE sólo deben utilizarse en personas con DM1 sin lesión de órgano diana. El riesgo aumenta con el

aumento de la concentración de azúcar en sangre antes de que se declare abiertamente la DM.

- Individuos con cHDL bajo y títulos aumentados de triglicéridos, fibrinógeno, apolipoproteína B (apoB) y lipoproteína (a) [Lp(a)], especialmente en combinación con hipercolesterolemia familiar, y quizá un aumento de la CRP de alta sensibilidad (hsCRP). Un valor bajo de cHDL indica un nivel de riesgo más elevado en ambos sexos, todos los grupos de edad y todos los niveles de riesgo<sup>31</sup>.
- Individuos asintomáticos con evidencia preclínica de aterosclerosis, por ejemplo, placas documentadas por ultrasonografía de carótidas.
- Individuos con ERC moderada-grave (tasa de filtrado glomerular [TFG] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Historia familiar de ECV prematura.



**Figura 5.** Tabla de riesgo relativo para la mortalidad a 10 años. Conversión del colesterol en mmol/l a mg/dl: 8=310; 7=270; 6=230; 5=190; 4=155.

**Prioridades**

Cuanto mayor sea el riesgo, mayores serán los beneficios de las medidas preventivas. En este principio se basan las siguientes prioridades:

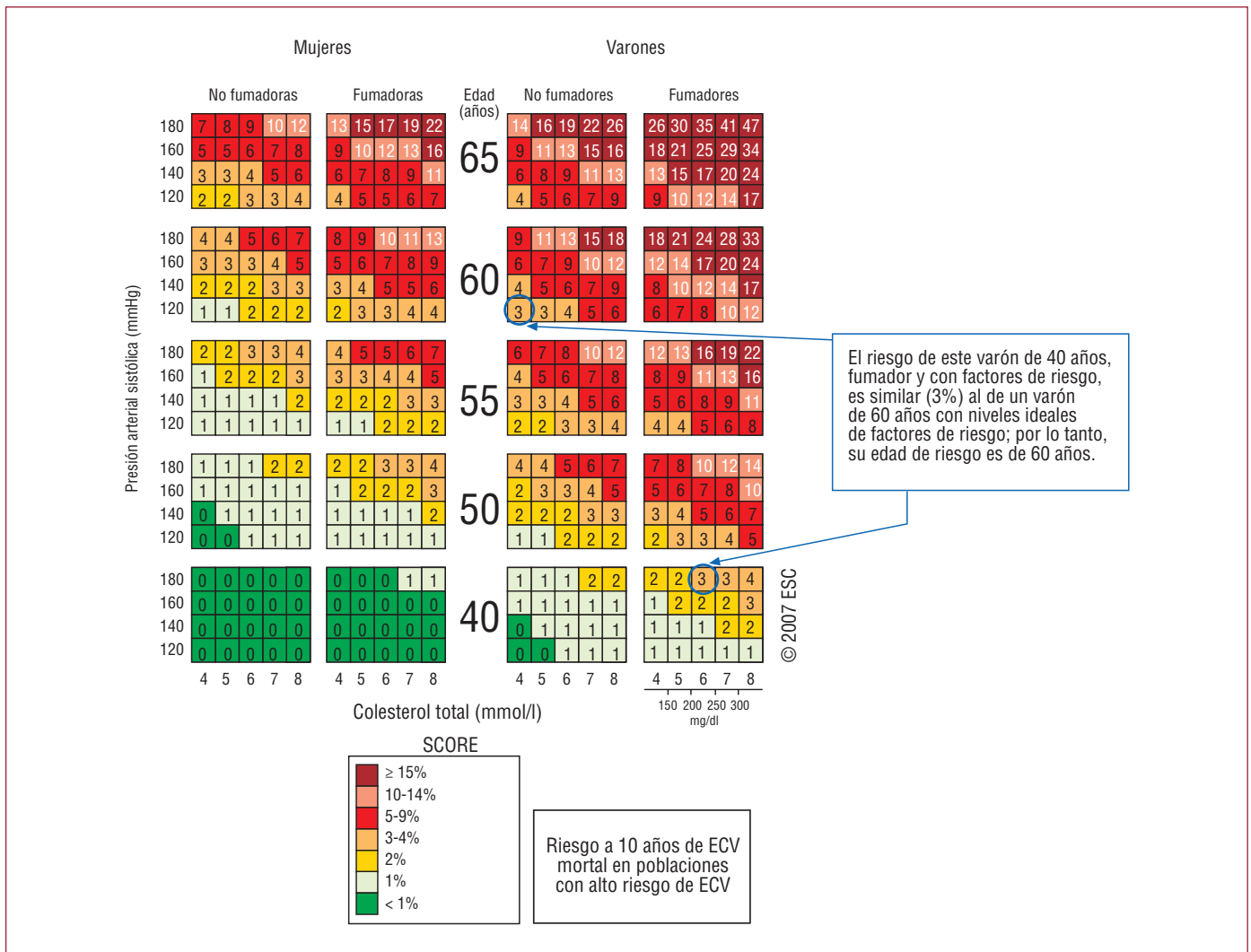


Figura 6. Ilustración del concepto edad de riesgo.

### 1. Riesgo muy alto

Sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

- ECV documentada en pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, SCA, revascularización coronaria (ICP, CABG) y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica (EAP).
- DM1 o DM2 con uno o más factores de riesgo CV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 h).
- ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Una estimación SCORE ≥ 10%.

### 2. Alto riesgo

Sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

- Factores de riesgo específicos marcadamente elevados, como dislipemia familiar e hipertensión grave.
- DM1 o DM2, pero sin factores de riesgo CV ni lesión de órgano diana.
- ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Una estimación SCORE ≥ 5% y < 10% para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

### 3. Riesgo moderado

Se considera que un individuo tiene un riesgo moderado cuando su estimación SCORE de riesgo a 10 años es ≥ 1% y < 5%. Numerosas personas de mediana edad entran en esta categoría. Este nivel de riesgo debe modularse con los factores mencionados antes.

### 4. Bajo riesgo

La categoría de bajo riesgo se aplica a individuos con una estimación SCORE < 1% y en ausencia de otros calificadores que indicarían un riesgo moderado.

Estas categorías de riesgo son compatibles con las guías sobre el manejo de lípidos de la Sociedad Europea de Aterosclerosis/ESC<sup>70</sup>. La guía conjunta ofrece consejos adicionales sobre la intervención sobre los lípidos basada en estas categorías.

### Conclusiones

La estimación del riesgo total sigue siendo una parte fundamental de esta guía. El sistema SCORE se ha actualizado para incluir la estimación del riesgo CV total además del riesgo de muerte CV. Se incluye nueva información sobre la DM y sobre el riesgo relativo, además del riesgo absoluto, para aconsejar a personas jóvenes cuyo riesgo absoluto bajo (por su edad) puede encubrir un riesgo alto y modificable.

Las prioridades definidas en este capítulo son para uso clínico y reflejan el hecho de que las personas con riesgo más alto de sufrir un evento CV se benefician más de las medidas preventivas. Este enfoque debe ser complementario a las medidas públicas dirigidas a reducir el nivel de factores de riesgo en la comunidad y fomentar un estilo de vida saludable.

Los principios utilizados para la estimación del riesgo y la definición de prioridades suponen un intento de presentar temas complejos de forma sencilla y asequible, sin olvidar que se debe interpretar según el conocimiento del médico sobre su paciente y las normativas y condiciones locales.

#### Lagunas en la evidencia

- Los sistemas actuales de clasificación de la evidencia otorgan más importancia a los resultados de los ECA. Si bien esto parece apropiado, hay que señalar que los efectos de las intervenciones sobre el estilo de vida son más difíciles de cuantificar que los tratamientos farmacológicos, y por ello estos tienen más peso. Aunque el sistema GRADE intenta resolver estas diferencias, son necesarios más debates sobre esta cuestión.
- No disponemos de ECA recientes que estudien el riesgo total en lo que se refiere a: a) estimación del riesgo, o b) manejo del riesgo.
- Las personas jóvenes, las mujeres, los ancianos y las minorías étnicas todavía están representados deficientemente en los ensayos clínicos.
- Es necesaria una comparación sistemática de las guías internacionales actuales para identificar puntos de acuerdo y las razones de las discrepancias.

### 3.2. Factores genéticos

#### Mensaje clave

- La importancia de la prevalencia familiar en la ECV prematura todavía no se comprende adecuadamente en la práctica clínica.

La prevalencia familiar de la enfermedad aterosclerótica o de los factores de riesgo más importantes (PA alta, DM, hiperlipemia) debe cribarse sistemáticamente en los familiares de primer grado de cualquier paciente afectado por la enfermedad antes de los 55 años los varones y los 65 años las mujeres<sup>73</sup>. Esta recomendación no se aplica adecuadamente. En el sistema SCORE, la historia familiar se contabiliza de modo bastante rudimentario y probablemente esté subestimada. La historia familiar es una combinación variable de factores genéticos y factores ambientales compartidos. La evidencia indica que existe una alta probabilidad de heredar factores de riesgo.

Una serie de polimorfismos genéticos (variantes secuenciales que ocurren con una frecuencia > 1%) parecen estar asociados a efectos

estadísticamente significativos en el riesgo poblacional. Debido a la naturaleza poligénica y multifactorial de las ECV más frecuentes, el impacto de un polimorfismo específico sigue siendo discreto. Las pruebas genéticas pueden identificar variantes asociadas a un aumento de riesgo adicional a los factores de riesgo de ECV, EC o ictus. Recientemente se han comercializado tests que permiten predecir el riesgo genético individual, incluidos tests dirigidos directamente al consumidor (DTC). Hasta la fecha, los beneficios clínicos de estos tests no se han demostrado<sup>74</sup>.

En algunos casos, como la hipercolesterolemia familiar, la determinación de factores genéticos se puede optimizar y extender mediante el cribado en cascada, que permite identificar y tratar precozmente a familiares afectados<sup>72,75</sup>.

### 3.3. Edad y sexo

#### Mensajes clave

- La ECV es, con mucha diferencia, la mayor causa de muerte entre las mujeres.
- El riesgo CV en mujeres, al igual que en los varones, puede reducirse dejando de fumar, realizando actividad física, evitando el sobrepeso y midiendo la PA y el colesterol en sangre (e iniciando el tratamiento en caso de que sean anormales).

#### Recomendaciones relativas a la edad y el sexo

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Las mujeres y las personas mayores deben ser incluidas en las estimaciones del riesgo cardiovascular del mismo modo que otros grupos de población para determinar la necesidad de tratamientos específicos	I	B	Fuerte	76,77

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

El aumento de la edad y ser varón aumentan el riesgo CV y son características «fijas» utilizadas para estratificar el riesgo<sup>45</sup>. Se ha propuesto el uso de «la edad > 55 años» como único factor de riesgo para determinar la necesidad de una intervención farmacológica con una combinación a dosis bajas de antihipertensivos, estatinas y aspirina<sup>78</sup>. Sin embargo, la exposición a factores de riesgo comunes también aumenta con la edad, y entre un tercio y la mitad de las diferencias de edad (25-49 frente a 50-59 y 60-64 años) en el riesgo de EC en la población finlandesa se explican por el tabaco, el cociente cHDL:colesterol total, la PAS, el índice de masa corporal (IMC) y la DM<sup>76</sup>. Otros factores de riesgo, como la inactividad física y un estatus socioeconómico bajo, también contribuyen a las diferencias de edad en el riesgo.

La edad es un buen marcador de la duración de la exposición a factores de riesgo CV conocidos y desconocidos. Las personas relativamente jóvenes tienen un riesgo absoluto de sufrir un evento CV en los siguientes 10 años bajo, aunque tengan una serie completa de factores de riesgo. Por ejemplo, un varón de 45 años, fumador, con PAS de 180 mmHg y colesterol en sangre de 8 mmol/l tiene un riesgo a 10 años de sufrir un evento CV mortal de sólo el 4% (tablas SCORE), que indica que no es necesario el tratamiento farmacológico. Sin embargo, la tabla de riesgo relativo (fig. 5) indica que su riesgo es 12 veces mayor que el de un varón sin factores de riesgo. Cinco años más tarde, cuando llega a los 50, su riesgo se sitúa en la zona peligrosa del 14% a 10 años y requiere tratamiento. Las mismas consideraciones pueden aplicarse a mujeres con riesgo absoluto bajo a edades más jóvenes pero que tienen niveles elevados de factores de riesgo específicos. En este contexto es necesario el juicio clínico: las tablas de riesgo sirven

#### Recomendaciones para las pruebas genéticas

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Por el momento, las pruebas de ADN para polimorfismos genéticos comunes no aportan información significativa para el diagnóstico, la predicción del riesgo o el manejo del paciente y, por lo tanto, no se puede recomendarlas	III	B	Fuerte	71
No se puede recomendar la determinación del genotipo, como alternativa o por su valor adicional al fenotipo, para el mejor manejo del riesgo o la prevención precoz en familiares	III	B	Fuerte	72

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.



para guiar el manejo del paciente, pero no para establecer el tratamiento. La adopción de medidas adicionales, como la realización de pruebas de imagen con tomografía computarizada para determinar el calcio coronario, puede ser útil<sup>79</sup>, pero estas opciones aumentan considerablemente los costes y el tiempo necesario para estimar el riesgo y sus beneficios no han sido probados<sup>80</sup>.

La ECV es la mayor causa de muerte entre las mujeres en todos los países europeos: antes de los 75 años, causa el 42% de todas las muertes de mujeres europeas, comparado con el 38% de los varones<sup>14</sup>. Las tasas más bajas de EC, pero no de ictus, en mujeres podrían explicarse por el efecto protector de los estrógenos endógenos. Sin embargo, el examen de las tendencias en el tiempo y entre países muestra que la relación varía, lo que descarta esta explicación<sup>81</sup>. La mortalidad CV no se acelera en las mujeres tras la menopausia, lo cual indica que las mujeres retrasan el riesgo pero no lo evitan. La *American Heart Association* (AHA) publicó una actualización de su guía sobre prevención de la ECV en mujeres<sup>82</sup>, en la que se pone de relieve que las recomendaciones son similares para varones y mujeres, con algunas excepciones. En dicha guía se recomienda el uso del sistema de Framingham, que ahora incluye la categoría «salud cardiovascular ideal», que comprende la ausencia de factores de riesgo elevados, IMC < 25, actividad física regular de moderada a vigorosa y dieta saludable. En el informe de la *Women's Health Initiative*, sólo el 4% de las mujeres cumplen ese estado ideal y un 13% no tiene factores de riesgo pero no sigue un estilo de vida saludable<sup>83</sup>. Se observó una diferencia del 18% en eventos CV graves a favor del grupo de estilo de vida saludable frente al grupo sin factores de riesgo (el 2,2 y el 2,6% a 10 años, respectivamente).

#### Información nueva importante

- Las mujeres asintomáticas y las personas mayores se benefician del uso de la estimación del riesgo para determinar el manejo.

#### Lagunas en la evidencia

- Se precisan más estudios de investigación clínica que contribuyan a una mejor toma de decisiones en el tratamiento de personas jóvenes con niveles elevados de factores de riesgo.

### 3.4. Factores de riesgo psicosociales

#### Mensajes clave

- Un estatus socioeconómico bajo, la carencia de apoyo social, el estrés en el trabajo y en la vida familiar, la depresión, la ansiedad, la hostilidad y la personalidad tipo D contribuyen tanto al riesgo de ECV como al empeoramiento de la evolución clínica y del pronóstico de la ECV.

- Estos factores actúan como obstáculos a la adherencia al tratamiento y la mejora del estilo de vida, así como al fomento de la salud y el bienestar en pacientes y poblaciones. Además, se han identificado mecanismos psicobiológicos relacionados directamente con la patología de la ECV.

#### Recomendaciones relativas a los factores psicosociales

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se debe valorar los factores psicosociales mediante una entrevista o un cuestionario estandarizado. Se debe considerar un manejo clínico individualizado para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de enfermedad coronaria	Ila	B	Fuerte	84-86

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### 3.4.1. Factores de riesgo

##### Estatus socioeconómico bajo

Varios estudios prospectivos han demostrado que varones y mujeres con un estatus socioeconómico bajo, definido como un nivel educativo bajo, ingresos bajos, un trabajo de poca categoría o vivir en una zona pobre, tienen mayor riesgo de mortalidad CV y por todas las causas (riesgo relativo [RR] ~1,3-2,0)<sup>87-91</sup>.

##### Aislamiento social y falta de apoyo social

En recientes revisiones sistemáticas se ha confirmado que las personas aisladas o desconectadas de otras personas tienen un riesgo aumentado de muerte prematura por ECV. De la misma forma, la falta de apoyo social lleva a menor supervivencia y peor pronóstico en las personas con manifestaciones clínicas de ECV (RR ~1,5-3,0)<sup>92,93</sup>.

##### Estrés en el trabajo y en la vida familiar

Recientes revisiones muestran evidencia moderada de que el estrés relacionado con el trabajo (exigencias psicológicas excesivas, falta de apoyo social y presión) es factor de riesgo de ECV incidente en varones (odds ratio [OR] = 1,5)<sup>94,95</sup>. Los estudios sobre mujeres son poco numerosos y no permiten extraer conclusiones fiables<sup>94</sup>. Los conflictos, las crisis y el estrés a largo plazo en la vida familiar también aumentan el riesgo de EC (hazard ratio [HR] ~2,7-4,0), especialmente en las mujeres (RR ~2,9-4,0)<sup>96,97</sup>.

##### Depresión

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que la depresión clínica y los síntomas depresivos predicen la EC incidente (RR = 1,6 y RR = 1,9)<sup>98-100</sup> y empeoran el pronóstico (OR = 1,6 y OR = 2,4)<sup>100-102</sup>. El apoyo social percibido parece contrarrestar el efecto adverso de la depresión<sup>103</sup>, mientras que su falta potencia los efectos adversos<sup>104</sup>.

##### Ansiedad

Grandes estudios epidemiológicos indican que los ataques de pánico aumentan el riesgo de eventos CV incidentes (HR = 1,7 y HR = 4,2 respectivamente)<sup>105,106</sup>, y la ansiedad fóbica y los ataques de pánico generalizados empeoran el curso de la ECV establecida (OR = 1,01 y OR = 2,0 respectivamente)<sup>107-109</sup>. En contraste con estos hallazgos, en el análisis posterior de un importante ensayo prospectivo de cohortes se observó una tasa menor de mortalidad por todas las causas en pacientes ansiosos con ECV (HR = 0,7). Sólo se encontró una mortalidad más elevada en pacientes tras infarto de miocardio con la función ventricular izquierda sistólica reducida (HR = 1,3), lo cual indica efectos contradictorios de la ansiedad en diferentes subgrupos de pacientes cardíacos<sup>110</sup>. No obstante, dos metaanálisis recientes han confirmado que la ansiedad es un factor independiente de riesgo de EC incidente (HR = 1,3)<sup>111</sup> y de eventos adversos tras el infarto de miocardio (OR = 1,5 y OR = 1,7 respectivamente)<sup>112</sup>.

##### Hostilidad y rabia

La hostilidad es un rasgo de la personalidad que se caracteriza por la sensación continua de desconfianza, enojo y rabia, además de una tendencia a mantener relaciones agresivas e inadaptadas. Un reciente metaanálisis ha confirmado que la rabia y la hostilidad se asocian a un aumento del riesgo de eventos CV tanto en la población sana como en los pacientes cardíacos (HR = 1,2)<sup>113</sup>. La incapacidad para expresar la rabia tiene una importancia especial, ya que los pacientes con ECV que reprimen su rabia tienen un riesgo aumentado de eventos cardíacos adversos (OR = 2,9)<sup>114</sup>.

##### Personalidad tipo D

A diferencia de los síntomas aislados de depresión y ansiedad, que se presentan frecuentemente como brotes, las personas con personalidad tipo D (angustia) tienen una tendencia permanente a experi-

mentar un amplio espectro de emociones negativas (estado afectivo negativo) e inhibirse en la relación con los demás (inhibición social). Se ha observado que la personalidad tipo D implica mal pronóstico en pacientes con ECV (OR = 3,7) incluso tras el ajuste por síntomas depresivos, estrés y rabia<sup>115</sup>.

### 3.4.2. Agrupación de factores de riesgo psicosociales y mecanismos bioconductuales

En la mayoría de las situaciones, los factores de riesgo psicosociales se agrupan en los mismos individuos y grupos. Por ejemplo, tanto las mujeres como los varones con un estatus socioeconómico bajo o estrés crónico son más propensos a la depresión, la hostilidad y el aislamiento social<sup>116,117</sup>.

Entre los mecanismos que relacionan los factores psicosociales con un aumento del riesgo CV se incluye un estilo de vida poco saludable (frecuentemente consumo de tabaco, alimentación poco equilibrada y menos ejercicio físico), un mayor uso de la atención cardiológica y mala adherencia a las recomendaciones sobre los cambios en el estilo de vida y la medicación<sup>88,90,116-119</sup>. Las barreras económicas a la atención médica también predicen una evolución negativa tras el infarto de miocardio<sup>91</sup>.

Además, las personas y los pacientes con depresión o estrés crónico tienen alteraciones del sistema autónomo (incluida una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca) en el eje hipotalámico-pituitario y otros marcadores endocrinos que afectan a los procesos hemostáticos e inflamatorios, la función endotelial y la perfusión miocárdica<sup>117,118,120</sup>. El aumento de riesgo en pacientes con depresión también puede estar relacionado con los efectos adversos de los anti-depresivos tricíclicos<sup>121,122</sup>.

### 3.4.3. Valoración de los factores de riesgo psicosociales

La valoración de los factores de riesgo psicosociales en pacientes y personas con factores de riesgo CV es fundamental para estratificar futuras medidas preventivas de acuerdo con el perfil de riesgo individual del paciente. Existen pruebas estandarizadas para medir depre-

sión, ansiedad, hostilidad, estatus socioeconómico, apoyo social, estrés psicológico y personalidad tipo D, y están disponibles en muchos idiomas y países<sup>115,123</sup>. Como alternativa, se puede realizar una valoración preliminar de los factores psicosociales en la consulta del médico como se detalla en la tabla 6.

Un nivel educativo elemental o un «sí» en una o más de las variables psicosociales indican un riesgo mayor que el estimado en las tablas SCORE y en las categorías de prioridad. Debe discutirse con el paciente la importancia y la relación de los factores psicosociales con la calidad de vida, y se considerará un manejo clínico individualizado (sección 4.5). El cribado sistemático de la depresión no contribuye a un mejor pronóstico cardiaco si no se implementan cambios en los modelos actuales de atención cardiológica<sup>124</sup>.

#### Información nueva importante

- Recientes metaanálisis han demostrado que los síntomas de ansiedad y la personalidad tipo D aumentan el riesgo de ECV y contribuyen a una peor evolución clínica.

#### Lagunas en la evidencia

- Hay evidencia limitada de que el cribado sistemático de los factores de riesgo psicosociales contribuya a una menor incidencia de eventos cardíacos futuros, debido a que esta medida no se ha traducido hasta la fecha en un modelo mejorado de atención médica.

## 3.5. Otros biomarcadores de riesgo

### Mensajes clave

- Los nuevos biomarcadores tienen un valor adicional limitado en la estimación del riesgo CV mediante el algoritmo SCORE.
- La determinación de la hsCRP y la homocisteína puede utilizarse en personas con riesgo CV moderado.

Aunque el número de nuevos marcadores de riesgo aumenta cada año, este número se queda muy reducido una vez se ha examinado la evidencia clínica disponible sobre estos marcadores. En esta guía se han seleccionado nuevos marcadores con datos publicados —siempre que hayan sido evaluados como alternativa o además de los factores de riesgo clásicos—, por su capacidad para predecir o modificar la morbimortalidad CV a 10 años, pero sólo se ha tenido en cuenta los biomarcadores evaluados mediante métodos estandarizados y validados (e identificados como útiles para la práctica clínica), y con crite-

**Tabla 6**  
Preguntas básicas para la valoración de los factores de riesgo psicosociales en la práctica clínica

Nivel socioeconómico bajo	¿Qué estudios tiene? ¿Es usted un trabajador manual?
Estrés laboral y familiar	¿Tiene suficiente control sobre el cumplimiento de las exigencias del trabajo? ¿La recompensa que recibe es adecuada a su esfuerzo? ¿Tiene problemas serios con su cónyuge?
Aislamiento social	¿Vive solo? ¿Le falta alguien íntimo de confianza?
Depresión	¿Se siente triste, deprimido y desesperanzado? ¿Ha perdido el interés y el placer por la vida?
Ansiedad	¿Se siente nervioso, ansioso o temeroso con frecuencia? ¿Es usted incapaz de dominar o eliminar sus preocupaciones?
Hostilidad	¿Normalmente se enfada usted por pequeñas cosas? ¿Le molestan normalmente los hábitos de otras personas?
Personalidad tipo D	¿En general se siente usted ansioso, irritable o deprimido? ¿Normalmente evita usted compartir sus pensamientos o sentimientos con otras personas?

### Recomendaciones para biomarcadores inflamatorios

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Puede determinarse la hsCRP como parte de una valoración más precisa del riesgo en pacientes con un perfil de riesgo CV inusual o moderado	IIb	B	Débil	125
No es necesario determinar la hsCRP en pacientes asintomáticos de bajo riesgo o en pacientes de alto riesgo para valorar el riesgo de ECV a 10 años	III	B	Fuerte	126
Se puede determinar el título de fibrinógeno como parte de una valoración más precisa del riesgo en pacientes con un perfil de riesgo CV inusual o moderado	IIb	B	Débil	127
No es necesario determinar el título de fibrinógeno en pacientes asintomáticos de bajo riesgo o en pacientes de alto riesgo para valorar el riesgo de ECV a 10 años	III	B	Fuerte	127

CRP: proteína C reactiva; CV: cardiovascular; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

**Recomendaciones para biomarcadores tromboticos**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se puede determinar los títulos de homocisteína como parte de una valoración más precisa del riesgo en pacientes con un perfil de riesgo CV inusual o moderado	IIb	B	Débil	128
No se debe medir la homocisteína para monitorizar la prevención del riesgo CV	III	B	Fuerte	128
Se puede determinar los títulos de LpPLA2 como parte de una valoración más precisa del riesgo en pacientes con alto riesgo de eventos aterotrombóticos agudos y recurrentes	IIb	B	Débil	129

CV: cardiovascular; LpPLA2: fosfolipasa asociada a lipoproteínas; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

rios de coste-efectividad para la estimación del riesgo individual en la población general.

Aparte de los nuevos biomarcadores del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, o los biomarcadores específicos de órganos, que se incluyen en capítulos específicos (véase el capítulo 4), se han identificado dos grupos de biomarcadores sistémicos relevantes a la estimación del riesgo CV:

- Biomarcadores inflamatorios: hsCRP, fibrinógeno.
- Biomarcadores tromboticos: homocisteína, fosfolipasa asociada a lipoproteínas (LpPLA2).

### 3.5.1. Biomarcadores inflamatorios: proteína C de alta sensibilidad, fibrinógeno

En varios estudios prospectivos importantes se ha demostrado de forma consistente que la hsCRP es un factor de riesgo que integra múltiples factores metabólicos e inflamatorios de bajo grado, subyacentes al desarrollo de placas ateroscleróticas y con un efecto similar al de los factores de riesgo clásicos más importantes. Estos marcadores se utilizaron en individuos que presentaban un nivel de riesgo moderado en la evaluación clínica de los factores de riesgo CV más importantes<sup>125,126</sup>. Sin embargo, este nuevo biomarcador presenta una serie de limitaciones para la estimación del riesgo:

- Multiplicidad de los factores de confusión: dependencia de otros factores de riesgo clásicos más importantes.
- Falta de precisión: una ventana diagnóstica muy estrecha para los valores de hsCRP y el riesgo CV.
- Falta de especificidad: nivel de riesgo similar para otras causas de morbimortalidad no vascular (como otras enfermedades inflamatorias de bajo grado).
- Falta de relación causal o dosis-efecto entre cifras de hsCRP y riesgo CV.
- Falta de estrategias terapéuticas específicas o fármacos para la CRP circulante que demuestren una reducción de la incidencia de la ECV.
- Costes más elevados que los de la determinación de los factores de riesgo biológicos convencionales (como glucosa y lípidos en sangre).
- Las mismas afirmaciones se aplican al fibrinógeno<sup>127</sup>.

### 3.5.2. Biomarcadores tromboticos

#### Homocisteína

Se ha demostrado la precisión de la homocisteína como factor independiente de riesgo CV, aunque la magnitud de su efecto en el riesgo es baja y no siempre constante debido a factores de confusión

relacionados con aspectos nutricionales, metabólicos (como enfermedad renal) y del estilo de vida<sup>128</sup>. Por otra parte, los estudios en los que se evaluó el uso de la vitamina B para reducir la homocisteína en sangre demostraron la ineficacia de esta estrategia para la reducción del riesgo CV<sup>128</sup>. Teniendo en consideración además el coste de las pruebas, la homocisteína es un marcador de segunda línea para la estimación del riesgo CV.

#### Fosfolipasa 2 asociada a lipoproteínas

La LpPLA2 ha surgido recientemente como marcador de alta consistencia y precisión y como un factor independiente de riesgo de rotura de placa y eventos aterotrombóticos. La magnitud de su efecto en el riesgo es moderada en la población general; los estudios realizados presentan limitaciones o sesgos. Considerando además el coste de las pruebas, la LpPLA2 sigue siendo un marcador de segunda línea para la estimación del riesgo CV<sup>129</sup>.

#### Información nueva importante

• En términos generales, los nuevos biomarcadores validados pueden tener cierto valor en el contexto de la atención especializada para estimar con más precisión el riesgo en subgrupos de pacientes con riesgo moderado, inusual o indefinido (p. ej., pacientes asintomáticos sin múltiples factores de riesgo tradicionales, pero afectados por una entidad rara —metabólica, inflamatoria o endocrina— o condición social asociadas a la aterosclerosis o que presentan signos de progresión de la aterosclerosis).

#### Lagunas en la evidencia

• Tanto para los biomarcadores que ya están bien establecidos como para nuevos biomarcadores que aparezcan en el futuro, es necesario redefinir subgrupos específicos (riesgo CV intermedio, indefinido o inusual) que podrían beneficiarse más del uso de dichos biomarcadores, especialmente en atención primaria precoz.

### 3.6. Técnicas de imagen en la prevención de la enfermedad cardiovascular

#### Mensaje clave

• Las técnicas de imagen pueden ser relevantes en la estimación del riesgo CV en individuos con riesgo moderado.

Las consecuencias de la aterosclerosis coronaria pueden valorarse objetivamente de forma no invasiva mediante una serie de pruebas, como la prueba de esfuerzo en bicicleta o en cinta sin fin, la ecocardiografía de estrés o la gammagrafía cardiaca. Desafortunadamente para muchas personas la muerte súbita es la primera manifestación de la ECV. La detección de pacientes asintomáticos pero enfermos es fundamental para lograr un programa de prevención adecuado.

En cualquier nivel de exposición a factores de riesgo hay una variación sustancial en la cantidad de aterosclerosis. Esta variación en la enfermedad probablemente se deba a susceptibilidad genética, la combinación de diferentes factores de riesgo y la interacción entre factores genéticos y ambientales. Por ello, la evaluación de la aterosclerosis subclínica puede ser útil para una mejor predicción del riesgo CV. Diferentes técnicas no invasivas (como ultrasonidos carotídeos, tomografía computarizada con haz de electrones, tomografía computarizada multicorte, el índice tobillo-brazo y la resonancia magnética) tienen el potencial de medir y monitorizar directa o indirectamente la aterosclerosis en personas asintomáticas, aunque la relación coste-beneficio está por determinar.

#### 3.6.1. Detección temprana de la enfermedad cardiovascular en individuos asintomáticos mediante resonancia magnética

Se ha estudiado el papel de la imagen por resonancia magnética (IRM) para la evaluación de la estenosis coronaria. Se sigue cuestio-

**Recomendaciones relativas a las técnicas de imagen**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se puede considerar la medición del grosor intimomedial carotídeo y/o la identificación de placas ateroscleróticas mediante ultrasonidos carotídeos para la estimación del riesgo CV en adultos asintomáticos con riesgo moderado	Ila	B	Fuerte	130-132
Se puede considerar la determinación del índice tobillo-brazo para la estimación del riesgo CV en adultos asintomáticos con riesgo moderado	Ila	B	Fuerte	133-135
Se puede considerar la determinación del calcio coronario mediante tomografía computarizada para la estimación del riesgo CV en adultos asintomáticos con riesgo moderado	Ila	B	Débil	136-138
Se puede considerar la realización de una prueba de esfuerzo con ECG para la estimación del riesgo CV en adultos asintomáticos con riesgo moderado (incluidos adultos sedentarios que piensen iniciar un programa de ejercicio de intensidad alta), particularmente si se presta atención a marcadores no electrocardiográficos, como la capacidad de ejercicio	IIb	B	Fuerte	46,139,140

CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

nando el valor de esta técnica<sup>141,142</sup>. En la actualidad, la sensibilidad, especificidad y fuerza de esta técnica no son suficientes para recomendar el cribado de la estenosis coronaria en personas asintomáticas.

Recientemente se ha detectado mediante IRM de la pared coronaria el remodelado positivo en pacientes asintomáticos con aterosclerosis subclínica, lo cual abre un nuevo campo de investigación en la prevención de la ECV<sup>143</sup>. La IMR *in vitro* es capaz de diferenciar los componentes de la placa de muestras arteriales de carótida, aorta y coronaria obtenidas de autopsias<sup>144</sup>. Los rápidos avances tecnológicos han llevado a la imagen tridimensional de sangre negra en la pared vascular, que permite distinguir *in vivo* la pared vascular «normal» de la enferma<sup>145</sup>. De momento, la IRM es una herramienta de investigación prometedora, pero su uso en la práctica clínica es limitado y todavía no es apropiado para la identificación de pacientes con riesgo elevado de ECV<sup>146</sup>.

### 3.6.2. Cuantificación de calcio coronario

Las calcificaciones coronarias indican aterosclerosis en las arterias coronarias<sup>147</sup>. Por otra parte, las arterias coronarias afectadas por aterosclerosis no siempre muestran calcificaciones. La cantidad de calcificaciones se correlaciona con la carga de placa coronaria total<sup>147</sup>. La calcificación coronaria no es un indicador de la estabilidad o inestabilidad de la placa aterosclerótica<sup>148</sup>. En los pacientes con SCA, la cantidad de la calcificación coronaria es mayor que en los grupos control sin EC conocida<sup>149</sup>. Además, se ha resaltado la importancia del componente inflamatorio en pacientes con un SCA<sup>150</sup>, lo que subraya el concepto de evaluación de la carga total de placas coronarias mediante la cuantificación de la carga de calcio coronario<sup>151</sup>.

La mayor parte de los datos científicos sobre la evaluación de la presencia y la extensión de aterosclerosis coronaria calcificada se basan en el uso de la «puntuación de Agatston»<sup>152</sup>.

Recientemente se ha señalado que se debe sustituir esta puntuación por variables volumétricas, como el volumen total de calcio (mm<sup>3</sup>), la masa de calcio (mg) o la densidad del calcio (mg/mm<sup>3</sup>). Sin embargo, no es seguro que estas nuevas variables sean mejores que la puntuación de Agatston<sup>153</sup>. El valor de esta puntuación puede aumentar si se tiene en cuenta además la distribución de la edad y el sexo dentro de los percentiles<sup>153</sup>.

La presencia de calcio coronario no es de ninguna manera equivalente a la presencia de estenosis coronaria relevante, ya que su especificidad, en lo que se refiere a la presencia de una estenosis  $\geq 50\%$ , es sólo del 50%. En los últimos años la confusión producida por la extrapolación de la presencia de calcio en las coronarias a la ECV se debe a una confusión en las definiciones: si bien la presencia de calcio en las coronarias indica que existe «enfermedad coronaria» (aterosclerosis coronaria), esto no refleja necesariamente la presencia de EC definida como un estrechamiento  $\geq 50\%$ .

Por el contrario, la determinación de calcio coronario muestra un valor predictivo negativo muy elevado: una puntuación de Agatston 0 tiene un valor predictivo negativo de casi el 100% para descartar un estrechamiento coronario significativo<sup>154</sup>. No obstante, recientes estudios han cuestionado el valor predictivo negativo de la determinación del calcio: la presencia de estenosis significativa en ausencia de calcio coronario es posible. Es más probable en el contexto de la angina inestable y en el infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) que en la angina estable, y ocurre más frecuentemente en pacientes más jóvenes<sup>155</sup>. En numerosos estudios prospectivos se ha observado la importancia pronóstica de la cantidad de calcio coronario<sup>156</sup>.

La puntuación de Agatston es un marcador independiente de riesgo de EC<sup>157</sup> y de su pronóstico<sup>158</sup>. El estudio sobre calcificación de Rotterdam mostró que la franja del percentil superior refleja un aumento de 12 veces del riesgo de infarto de miocardio (independientemente de los factores de riesgo clásicos) incluso en personas mayores<sup>159</sup>.

Aunque hoy la determinación del calcio se utiliza ampliamente, está especialmente indicada para pacientes con riesgo moderado<sup>137</sup>. Utilizando técnicas debidamente seleccionadas, la exposición a la radiación es de  $\sim 1$  mSv. En estudios recientes se ha demostrado que la tomografía computarizada multicorte (TC-MC) coronaria, con menos radiación, es altamente efectiva para la reestratificación del riesgo de los pacientes que pueden tener mayor o menor riesgo dependiendo de los resultados del test<sup>160</sup>.

### 3.6.3. Ultrasonidos carotídeos

Estudios poblacionales han demostrado una correlación entre la gravedad de la aterosclerosis en un territorio arterial y su implicación en otras arterias<sup>130</sup>. Por ello, la detección de la enfermedad arterial en personas aparentemente sanas se ha centrado en el territorio arterial periférico y las arterias carótidas. La estimación del riesgo mediante ultrasonidos carotídeos se basa en la medición del grosor intimomedial (GIM), la presencia de placas y sus características.

La determinación del GIM permite medir no sólo la aterosclerosis temprana, sino también la hipertrofia/hiperplasia de músculo liso, que pueden estar relacionadas con factores genéticos, hipertensión y la esclerosis relacionada con la edad<sup>132</sup>. Si bien hay un aumento gradual del riesgo cardiovascular con el aumento del GIM, un valor  $> 0,9$  se considera anormal. Las personas sin ECV conocida con un GIM aumentado tienen un riesgo más elevado de eventos cardíacos e ictus. Aunque el riesgo relativo de eventos es ligeramente menor tras la corrección estadística por los factores de riesgo tradicionales, el riesgo sigue siendo elevado en presencia de valores de GIM más altos<sup>130</sup>.

Cuando se utiliza el GIM para predecir la incidencia futura del ictus, el riesgo es gradual pero no lineal, con mayor aumento del riesgo en valores de GIM más bajos que en los más altos<sup>130</sup>. El riesgo de eventos cardíacos en un periodo de seguimiento de 4-7 años en pacientes sin ECV clínica inicial tampoco tiene una relación lineal con el GIM<sup>131</sup>.

La placa se define como una estructura focal de la pared interior de la arteria  $\geq 0,5$  mm (o  $> 50\%$ ) del GIM adyacente o cualquier medición del GIM  $\geq 1,5$  mm. Las placas se caracterizan por su número, su tamaño, su irregularidad y su ecodensidad (ecolucentes o calcificadas). Las placas se relacionan con la EC obstructiva y con el riesgo de eventos cerebrovasculares. Las placas ecolucentes indican mayor riesgo de eventos cerebrovasculares que las placas calcificadas.

Se ha demostrado que las características de la placa, evaluadas por ultrasonidos carotídeos, predicen eventos isquémicos cerebrales futuros<sup>131</sup>. Los pacientes con placas estenóticas ecolucentes tienen un riesgo de eventos cerebrovasculares mucho más elevado que los individuos con otros tipos de placa. La ultrasonografía de las arterias carótidas es una técnica no invasiva para valorar la aterosclerosis subclínica. El GIM carotídeo es un predictor independiente de eventos cerebrales y coronarios, pero al parecer su valor predictivo es mayor en mujeres que en varones. Por lo tanto, los ultrasonidos carotídeos pueden aportar información adicional a la estimación de los factores de riesgo tradicionales y ser útiles a la hora de decidir sobre la necesidad de instaurar un tratamiento médico para la prevención primaria.

La rigidez arterial también proporciona información útil para la estratificación de los pacientes. El aumento de la rigidez arterial se relaciona normalmente con la lesión de la pared arterial, como se ha observado en pacientes hipertensos<sup>161,162</sup>.

### 3.6.4. Índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba sencilla y reproducible para la detección de la enfermedad aterosclerótica asintomática. Un ITB  $< 0,9$  indica una estenosis  $\geq 50\%$  entre la aorta y las arterias distales de las extremidades inferiores. Como su sensibilidad (79%) y su especificidad son aceptables, un ITB  $< 0,9$  se considera marcador fiable de enfermedad arterial periférica (EAP)<sup>133</sup>. Un valor del ITB que indique EAP significativa aporta información útil a la historia médica, ya que un 50-89% de los pacientes con ITB  $< 0,9$  no presenta claudicación típica<sup>134</sup>. En un 12-27% de los individuos asintomáticos de más de 55 años se puede encontrar un ITB  $< 0,9$ . Incluso en la población de edad avanzada (71-93 años), un ITB bajo permite identificar a un subgrupo con mayor riesgo de EC.

El ITB también predice la futura aparición de angina, infarto de miocardio, IC congestiva, CABG o cirugía de arterias carótidas<sup>135</sup>. El ITB tiene una relación inversa con el riesgo CV<sup>163</sup>.

### 3.6.5. Oftalmoscopia

Se ha demostrado que el grado de aterosclerosis en las arterias de la retina se correlaciona con el grado de aterosclerosis coronaria y con las concentraciones de colesterol, triglicéridos y apoB<sup>164</sup>. Sin embargo, su utilidad para la estimación del riesgo de enfermedad vascular no está claramente establecida.

#### Información nueva importante

- La utilización de ultrasonidos vasculares es razonable para la estimación del riesgo en individuos asintomáticos con un nivel de riesgo moderado.
- La determinación de las calcificaciones coronarias puede ser razonable para la estimación del riesgo CV en adultos asintomáticos con riesgo moderado.

#### Lagunas en la evidencia

- El papel de la TC para el cribado de pacientes asintomáticos requiere más estudios.
- Por el momento no se han realizado estudios prospectivos sobre el valor de la TC coronaria (nivel de evidencia A).
- La IRM para la detección de placa vascular puede ser interesante para la estimación del riesgo CV en adultos asintomáticos, pero los resultados de los estudios realizados aún no son convincentes.

## 3.7. Otras enfermedades con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria en la que mecanismos inmunitarios interactúan con otros factores metabólicos de riesgo e inician, propagan y activan lesiones en el árbol arterial<sup>170</sup>. Varias entidades en las que procesos inflamatorios infecciosos o no infecciosos determinan el estado clínico se asocian a una tasa de eventos CV mayor. No se ha establecido una estrategia óptima para la prevención en estas enfermedades y no se dispone de ECA sobre la evaluación del pronóstico. Sin embargo, el manejo de todos los factores de riesgo parece recomendable, incluso ante la falta de ensayos aleatorizados.

### Recomendaciones relativas a otras enfermedades con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
En pacientes con enfermedad renal crónica, se debe prestar la misma atención a los factores de riesgo que en pacientes de riesgo muy alto	I	C	Fuerte	165,166
Las personas con apnea obstructiva del sueño deben ser sometidas a un examen médico que incluya estratificación y manejo del riesgo	Ila	A	Fuerte	167,168
Todos los varones con disfunción eréctil deben ser sometidos a un examen médico que incluya la estimación y manejo del riesgo	Ila	B	Fuerte	169

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 3.7.1. Gripe

Las epidemias de gripe se asocian a un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares. La vacuna contra la gripe, como medida preventiva en amplios grupos de población, se asocia a una reducción coste-efectiva de eventos clínicos<sup>171</sup>. Se recomienda la vacunación anual contra la gripe para pacientes con ECV establecida<sup>172</sup>.

### 3.7.2. Enfermedad renal crónica

La hipertensión, la dislipemia y la DM son frecuentes entre los pacientes con ERC. Son importantes factores de riesgo de que se desarrollen y progresen la disfunción endotelial y la aterosclerosis, y contribuyen a la progresión a insuficiencia renal; sin embargo, estos pacientes suelen recibir tratamientos menos intensivos que los pacientes con función renal normal<sup>165</sup>. En la ERC, los mediadores de la inflamación y los promotores de la calcificación están aumentados, mientras que los inhibidores de la calcificación están reducidos y favorecen la calcificación y el daño vascular<sup>136</sup>. La microalbuminuria aumenta de 2 a 4 veces el riesgo cardiovascular. Una TFG reducida es un indicador de mayor riesgo de muerte CV y por todas las causas. En un importante estudio de cohortes, la presencia de anemia, TFG reducida y microalbuminuria se asoció de forma independiente con la ECV; en presencia de todos estos factores, la ECV fue frecuente y la supervivencia, reducida<sup>173</sup>.

Existe una asociación cuantitativa entre una TFG reducida y el riesgo CV: los pacientes con una función renal moderadamente afectada (grado 3, TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor que las personas sin ERC. El riesgo aumenta de 4 a 10 veces en el grado 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y de 10 a 50 veces en el grado 5 de insuficiencia renal (grado terminal, TFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o diálisis)<sup>136</sup>.

El tratamiento hipolipemiante es útil en una amplia gama de pacientes con ERC avanzada pero sin antecedentes conocidos de infarto de miocardio o revascularización coronaria: una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de 0,85 mmol/l (33 mg/dl) con 20 mg/día de simvastatina y 10 mg/día de ezetimiba redujo la incidencia de eventos graves (infarto de miocardio no mortal, muerte coronaria, ictus no hemorrágico o cualquier procedimiento de revascularización arterial)<sup>174</sup>.

### 3.7.3. Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por un cierre recurrente, parcial o completo, de las vías respiratorias altas durante el sueño. Se estima que afecta a un 9% de las mujeres adultas y a un 24% de los varones adultos<sup>175</sup>. Se cree que las descargas repetitivas de actividad simpática, las subidas repentinas de la PA y el estrés oxidativo producido por el dolor y la hipoxemia episódica asociada al aumento de los mediadores inflamatorios promueven la disfunción endotelial y la aterosclerosis<sup>176</sup>. La AOS se ha asociado a un riesgo relativo aumentado de morbimortalidad cardiovascular del 70%<sup>177</sup>. El riesgo se correlaciona en los varones de 40-70 años con el índice de apnea-hipopnea<sup>167</sup>. El cribado y el tratamiento de la AOS entre los pacientes con EC crónica<sup>178</sup> e hipertensión puede reducir las tasas de eventos y muerte cardíacos<sup>168</sup>.

### 3.7.4. Disfunción eréctil

La disfunción eréctil, definida como la incapacidad persistente de alcanzar y mantener una erección satisfactoria para la actividad sexual, afecta en algún grado al 52% de los varones de 40-70 años. Puede estar producida por trastornos psicológicos, neurológicos, hormonales o arteriales, la afección de las arterias cavernosas o una combinación de estos factores<sup>179-181</sup>. La disfunción eréctil tiene alta prevalencia entre los sujetos con múltiples factores de riesgo CV y en individuos con ECV. La disfunción eréctil es un marcador de ECV y un predictor de futuros eventos en varones de mediana edad y de edad avanzada, aunque su valor predictivo no es superior al que ofrece el sistema de Framingham<sup>182-184</sup>. Las intervenciones sobre el estilo de vida y el tratamiento farmacológico de los factores de riesgo son efectivos para mejorar la función sexual de los varones con disfunción eréctil<sup>169</sup>.

### 3.7.5. Enfermedades autoinmunitarias

#### 3.7.5.1. Psoriasis

La psoriasis parece ser un factor independiente de riesgo de infarto de miocardio. La fisiopatología de la psoriasis se caracteriza por un aumento de la presencia de antígenos, activación de células T y citocinas tipo 1 promotoras de células T, la presencia de gruesas placas rojas cubiertas de escamas y, en algunos pacientes, artritis. La psoriasis también se asocia a marcadores de inflamación sistémica, como concentraciones elevadas de CRP. El riesgo de infarto de miocardio relacionado con la psoriasis es mayor en pacientes jóvenes con psoriasis grave y, aunque se atenúa con la edad, permanece elevado incluso después de controlar los factores tradicionales de riesgo CV. Los pacientes con psoriasis grave tienen mayor riesgo de infarto de miocardio que los pacientes con psoriasis leve, lo cual concuerda con la hipótesis de que la mayor actividad inmunitaria asociada a la psoriasis se relaciona con un mayor riesgo de infarto de miocardio y muerte CV<sup>185,186</sup>.

#### 3.7.5.2. Artritis reumatoide

Los pacientes con artritis reumatoide tienen el doble de probabilidades de sufrir un infarto de miocardio que la población general. También tienen una tasa de mortalidad más elevada tras el infarto de

miocardio, que puede explicar en parte la menor expectativa de vida de estos pacientes (5-10 años menos que los pacientes sin esta entidad). El riesgo CV aumenta en las fases tempranas de la enfermedad, y este exceso de riesgo, superior al de los factores de riesgo tradicionales, probablemente se relacione con la inflamación sistémica y el estado protrombótico.

La modificación de los factores de riesgo tradicionales mediante intervenciones en el estilo de vida, que incluyan modificaciones en la dieta, dejar de fumar y aumentar el ejercicio diario y la administración de un tratamiento farmacológico adecuado, son medidas especialmente importantes para reducir el riesgo en individuos con psoriasis o artritis reumatoide.

En estudios observacionales no aleatorizados, se observaron reducciones en las tasas de eventos vasculares y muerte CV entre los pacientes con artritis reumatoide o psoriasis tratados con dosis semanales de 10-20 mg de metotrexato<sup>187,188</sup>.

#### 3.7.5.3. Lupus eritematoso

El lupus eritematoso sistémico se asocia a disfunción endotelial y un aumento del riesgo de EC que no se explica completamente por los factores de riesgo de EC clásicos.

La inflamación sistémica crónica en los pacientes con lupus eritematoso sistémico produce disfunción coronaria microvascular, con alteraciones en los valores absolutos de flujo miocárdico y de la reserva de flujo coronario. La disfunción coronaria microvascular es un marcador temprano de aterosclerosis coronaria acelerada y puede contribuir a un aumento de la morbimortalidad CV en estos pacientes<sup>189</sup>.

### 3.7.6. Periodontitis

La periodontitis se asocia a disfunción endotelial, aterosclerosis y aumento de riesgo de infarto de miocardio e ictus. Sin embargo, existen factores de confusión, como el nivel socioeconómico bajo o el consumo de tabaco, que pueden tener un papel importante. La periodontitis se puede considerar un indicador de riesgo de salud CV deteriorada, y está indicado tratarla, además del manejo de los factores de riesgo CV subyacentes<sup>190</sup>.

### 3.7.7. Enfermedad vascular tras exposición a radiación

La incidencia de cardiopatía isquémica e ictus aumenta muchos años después del tratamiento con radioterapia de linfomas y cáncer de mama, y también del cáncer de cabeza y cuello<sup>191,192</sup>. En estudios descriptivos se observó que las lesiones mostraban las características típicas de la aterosclerosis, como acumulación de lípidos, inflamación y trombosis<sup>193</sup>. Tras la exposición a radiación, los pacientes deben hacer un esfuerzo adicional para optimizar su perfil de riesgo. El uso de estatinas parece razonable.

### 3.7.8. Enfermedad vascular tras el trasplante

La vasculopatía del injerto cardíaco es la causa más importante de morbimortalidad tardía en pacientes de trasplante cardíaco. Aunque se trata de un complejo proceso multifactorial en el que actúan mecanismos patogénicos inmunitarios y no inmunitarios, la estrategia terapéutica para la vasculopatía de injerto cardíaco ha sido modificar los factores de riesgo clásicos y optimizar la inmunosupresión. Entre los factores de riesgo no inmunitarios se encuentran hiperlipemia, hipertensión, DM e hiperhomocisteína. La administración de estatinas mejora la disfunción endotelial, ralentiza el desarrollo de la vasculopatía del injerto y mejora la supervivencia<sup>194</sup>.

#### Información nueva importante

- El tratamiento de la periodontitis mejora la disfunción endotelial, una de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis.

### Lagunas en la evidencia

- No hay ensayos clínicos aleatorizados, a excepción de los realizados en pacientes con enfermedad vascular tras el trasplante.

## 4. ¿CÓMO PODEMOS UTILIZAR LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA?

### 4.1. Principios del cambio de comportamiento

#### Mensaje clave

- Los métodos cognitivos de comportamiento son efectivos para ayudar a las personas a adoptar un estilo de vida saludable.

#### Recomendaciones para la modificación del comportamiento

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se recomienda el uso de estrategias cognitivo-conductuales establecidas (p.ej., entrevista de motivación) para facilitar los cambios en el estilo de vida	I	A	Fuerte	195,196
Siempre que sea necesario y posible, es recomendable disponer de la ayuda de profesionales especializados (enfermeras, dietistas, psicólogos, etc.)	Ila	A	Fuerte	185,197, 198
Para sujetos con riesgo CV muy alto, se recomienda el uso de intervenciones multimodales que integren educación sobre hábitos de vida saludables y recursos médicos, ejercicio físico, manejo del estrés y asesoramiento sobre factores psicosociales de riesgo	I	A	Fuerte	195,197, 199,200

CV: cardiovascular; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### 4.1.1. Introducción: ¿por qué resulta difícil cambiar el estilo de vida?

El «estilo de vida» se basa normalmente en modelos de comportamiento largamente establecidos. Estos modelos se forjan durante la infancia y la adolescencia por la interacción de factores ambientales y genéticos, y se mantienen o se promueven por el entorno social del individuo en la edad adulta. Consecuentemente, se puede observar diferencias importantes en el comportamiento relativo a la salud entre diferentes individuos y también entre grupos sociales. Además, estos factores reducen la capacidad del individuo para adoptar un estilo de vida sano, al igual que los consejos confusos o complejos de los profesionales de la salud. Una mayor conciencia sobre estos factores facilita la empatía y aumenta la capacidad para ofrecer consejos (simples y explícitos), de modo que facilita los cambios en el comportamiento.

#### 4.1.2. Estrategias comunicativas y cognitivo-conductuales efectivas como medio para la modificación del estilo de vida

Una interacción positiva y cordial es una poderosa herramienta para potenciar la capacidad de un individuo para sobrellevar la enfermedad y mantener el estilo de vida y la medicación recomendados. El apoyo social proporcionado por los profesionales de la salud puede ayudar a las personas a mantener hábitos saludables y seguir los consejos médicos. Es especialmente importante explorar la experiencia individual del paciente, sus pensamientos y preocupaciones, sus conocimientos y las condiciones de su vida diaria. Los consejos individualizados son una buena base para motivar al paciente y conseguir su compromiso. En la medida de lo posible, las decisiones deben ser

#### Tabla 7

Principios de una comunicación efectiva para cambiar el estilo de vida

- Dedique al individuo tiempo suficiente para crear una buena relación médico-paciente; unos minutos más pueden marcar la diferencia
- Reconozca la opinión personal del individuo respecto a su enfermedad y los factores que le afectan
- Aliente al individuo a expresar las cuestiones que lo preocupan o le producen ansiedad y a que realice una autoevaluación sobre su motivación para los cambios en el estilo de vida y las posibilidades de éxito
- Hable con el individuo en un lenguaje claro que pueda comprender y apoye cada uno de sus logros en la mejora del estilo de vida
- Plantee preguntas para confirmar que el individuo ha comprendido los consejos médicos y que dispone de la ayuda necesaria para seguirlos
- Reconozca que cambiar los hábitos de vida puede ser difícil y que el cambio gradual y mantenido suele ser más permanente que los cambios rápidos
- Acepte que algunos individuos necesitan ayuda durante más tiempo y que pueden ser necesarias medidas de refuerzo para fomentar y mantener los cambios en el estilo de vida
- Asegúrese de que todo el equipo de profesionales sanitarios proporcione información concordante

compartidas entre el profesional médico y el paciente (incluidos su cónyuge y su familia) para lograr la implicación activa del individuo y su familia en los cambios del estilo de vida y la adherencia a la medicación. El uso de los principios de comunicación de la tabla 7 facilitará el tratamiento y la prevención de la ECV.

Además, los profesionales médicos pueden construir estrategias cognitivo-conductuales para valorar los pensamientos, las actitudes y las creencias del individuo relativas a la capacidad percibida de cambiar el comportamiento, así como las condiciones ambientales en que los intentos tienen lugar, para mantener los cambios del estilo de vida. Algunas intervenciones sobre el comportamiento, como las «entrevistas de motivación», aumentan la motivación y la autoeficacia<sup>196</sup>. Los intentos negativos o fallidos de cambiar el comportamiento resultan frecuentemente en menor autoeficacia para futuros cambios y suelen llevar a otro fracaso. Un paso importante para cambiar experiencias negativas en positivas es ayudar al individuo a establecer objetivos realistas; establecer unos objetivos y supervisarse el comportamiento elegido son las herramientas básicas necesarias para obtener resultados positivos<sup>202</sup>. Esto a su vez aumentará la autoeficacia para el comportamiento elegido y permitirá establecer nuevos objetivos. Avanzar a pasos pequeños y consecutivos es uno de los puntos clave del cambio de comportamiento a largo plazo<sup>202</sup>. La forma de presentar información relevante debe ser sensible a los pensamientos y sentimientos del paciente. Como se trata de una habilidad clínica específica, el entrenamiento en habilidades comunicativas es importante para los profesionales de la salud.

Los «Diez pasos estratégicos» que se presentan en la tabla 8 han demostrado que pueden mejorar la eficacia de los consejos sobre los cambios del comportamiento<sup>203</sup>.

#### 4.1.3. Intervenciones multimodales del comportamiento

La aplicación del conocimiento y las habilidades de los profesionales de la salud (médicos, enfermería, psicólogos y expertos en nutrición, rehabilitación cardíaca y medicina deportiva) en intervenciones multimodales del comportamiento puede ayudar a optimizar los esfuerzos en prevención<sup>35,202,204,205</sup>.

Las intervenciones multimodales del comportamiento están especialmente recomendadas en individuos con riesgo muy elevado y ECV clínicamente manifiesta. Dichas intervenciones incluyen promover un estilo de vida saludable mediante el cambio de comportamiento en aspectos como la nutrición, la práctica de ejercicio y relajación y el manejo del peso, además de programas para dejar de fumar para los

**Tabla 8**

«Diez pasos estratégicos» para mejorar el asesoramiento de cambios de comportamiento

1. Desarrolle una buena alianza entre médico y paciente
2. Asesore a todos los individuos con riesgo o con enfermedad cardiovascular manifiesta
3. Ayude a la persona a comprender la relación entre su comportamiento y su salud
4. Ayude a identificar las barreras para el cambio de comportamiento
5. Consiga un compromiso de la persona sobre el cambio de comportamiento
6. Invite a la persona a participar en la identificación y selección de los factores de riesgo que se debe cambiar
7. Use estrategias combinadas, incluido el refuerzo de la capacidad personal de cambio
8. Diseñe un plan de modificación del estilo de vida
9. Siempre que sea posible, involucre a otros profesionales sanitarios
10. Monitorice los progresos mediante contactos de seguimiento

fumadores resistentes<sup>204</sup>. Estas intervenciones ayudan a sobrellevar la enfermedad y mejoran la adherencia al tratamiento, los esfuerzos para cambiar el comportamiento y los resultados cardíacos<sup>195,197,198</sup>. Se debe tratar los factores de riesgo psicosociales (estrés, aislamiento social y emociones negativas) que puedan actuar como barreras al cambio de comportamiento, individualmente o en sesiones de grupo<sup>195,204</sup>.

Hay evidencia de que las intervenciones intensivas y largas pueden llevar a mejores resultados a largo plazo en el cambio de comportamiento y en los resultados somáticos<sup>195,202</sup>. Las personas de nivel socioeconómico bajo, las personas mayores o las mujeres pueden requerir programas individualizados para atender a sus necesidades específicas en lo referente a la información y el apoyo emocional<sup>202,206</sup>.

#### Información nueva importante

- La evidencia confirma que las estrategias cognitivo-conductuales son un elemento fundamental de las intervenciones dirigidas al cambio en el estilo de vida.

#### Lagunas en la evidencia

- La evidencia para determinar cuáles son las intervenciones más efectivas en grupos específicos de población (jóvenes, ancianos, mujeres o personas de nivel socioeconómico bajo o alto) es escasa.

## 4.2. Tabaquismo

### Mensajes clave

- El cambio de comportamiento respecto al tabaquismo es fundamental para lograr una mejor salud CV.
- Las medidas de salud pública como la prohibición de fumar son esenciales para la percepción de la población de que fumar es una amenaza para la salud.

#### 4.2.1. Introducción

El tabaquismo es una causa establecida de numerosas enfermedades y del 50% de todas las muertes evitables de fumadores, la mitad de las cuales es por ECV. El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos de ECV: EC, ACV isquémico, EAP y aneurisma abdominal de aorta. Según la estimación del sistema SCORE, el riesgo de eventos CV mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores. Sin embargo, mientras que el riesgo relativo de infarto de miocardio en fumadores mayores de 60 años es del doble, el riesgo relativo de los fumadores menores de 50 años es 5 veces más alto que en los no fumadores<sup>214,215</sup>.

### Recomendaciones relativas al tabaco

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
El tabaco, en todas sus formas y tipos, es un factor de riesgo potente e independiente de ECV y se debe evitarlo	I	B	Fuerte	207,208
La exposición pasiva al humo aumenta el riesgo de ECV y se debe evitar	I	B	Fuerte	209,210
Animar a los jóvenes a que no empiecen a fumar	I	C	Fuerte	211
Todos los fumadores deben recibir consejos y ayuda para dejar de fumar	I	A	Fuerte	212,213

ECV: enfermedad cardiovascular; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Aunque las tasas de tabaquismo disminuyen en Europa, aún es muy frecuente entre las personas con nivel educativo bajo. Durante los últimos años, en muchos países europeos se ha observado un aumento desigual de las tasas de abandono del tabaquismo asociado al nivel de educación<sup>214,216,217</sup>. En el estudio EUROASPIRE III, el 30% de los participantes eran fumadores hasta el momento de su primer evento coronario, y este porcentaje disminuyó a la mitad tras una media de 1,5 años. El estudio también mostró que los tratamientos basados en la evidencia para el abandono del tabaquismo están infrutilizados<sup>33</sup>.

Tradicionalmente, el tabaquismo afectaba fundamentalmente a los varones, pero en los últimos años, en muchas regiones, las mujeres han alcanzado o sobrepasado las tasas de tabaquismo de los varones. El riesgo asociado al tabaquismo es proporcionalmente mayor en las mujeres que en los varones<sup>215,218</sup>. Esto podría estar relacionado con el metabolismo de la nicotina, ya que las mujeres metabolizan la nicotina más rápidamente que los varones, especialmente las mujeres que toman anticonceptivos orales<sup>219</sup>, con posibles efectos en el tabaquismo compensatorio.

#### 4.2.2. Dosificación y tipo

El riesgo asociado al tabaquismo se relaciona, en principio, con la cantidad diaria de tabaco que se fume y muestra una clara relación dosis-respuesta, sin límite inferior para los efectos perjudiciales<sup>220</sup>. La duración también tiene un papel, y aunque fumar cigarrillos es lo más común, todos los tipos de tabaco fumado, incluidos los cigarrillos bajos en nicotina («light»), los cigarrillos con filtro, cigarrillos puros y pipas, son dañinos<sup>211</sup>. El tabaco es perjudicial, independientemente de cómo se fume, incluida la pipa de agua<sup>221,222</sup>. El humo del tabaco es más dañino cuando se inhala, pero los fumadores que no inhalan el humo (como los fumadores en pipa) también tienen mayor riesgo CV<sup>211,220</sup>. También el tabaco sin humo se asocia a un incremento del riesgo de infarto de miocardio e ictus, pequeño pero estadísticamente significativo<sup>223</sup>.

#### 4.2.3. Tabaquismo pasivo

La evidencia acumulada muestra que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de EC, con un riesgo relativo más elevado del que cabría esperar<sup>209,224,225</sup>. Una persona no fumadora que vive con un fumador tiene un 30% más riesgo de ECV<sup>224</sup>, y la exposición en el lugar de trabajo se asocia con un incremento de riesgo similar<sup>226</sup>. Debido a la elevada incidencia de la EC y la amplia exposición ambiental al humo de tabaco, se esperan unos beneficios sanitarios importantes de la reducción del humo de tabaco en el ambiente. De hecho, la reciente prohibición de fumar en espacios públicos en diferentes regiones ha llevado a una disminución significativa de la incidencia del infarto de



miocardio<sup>210</sup>. Por todo ello, tanto las personas asintomáticas como los pacientes con EC deben minimizar la exposición ambiental al humo de tabaco.

#### 4.2.4. Mecanismos por los que el tabaco aumenta el riesgo

Aunque los mecanismos exactos por los que el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica no se comprenden totalmente, está claro que fumar potencia el desarrollo de aterosclerosis y la incidencia de fenómenos tromboticos superpuestos. Se ha analizado estos mecanismos mediante estudios observacionales de cohortes, observaciones experimentales y estudios de laboratorio en humanos y animales<sup>225,227-229</sup>, que apuntan al efecto del tabaquismo en la función endotelial<sup>230,231</sup>, los procesos oxidativos<sup>232</sup>, la función plaquetaria<sup>233</sup>, la fibrinólisis, la inflamación<sup>234-238</sup> y la modificación de lípidos y la función vasomotora. Las especies de oxígeno reactivo (radicales libres) que están presentes en el humo inhalado causan la oxidación de las LDL plasmáticas; las LDL oxidadas desencadenan un proceso inflamatorio en la íntima arterial mediante la estimulación de la adhesión de monocitos a la pared arterial, lo que resulta en un aumento de la aterosclerosis<sup>232,239-242</sup>. En estudios experimentales se ha observado que algunos de estos efectos son total o parcialmente reversibles en corto tiempo<sup>243,244</sup>. Así, la respuesta bifásica al abandono del tabaquismo en el riesgo CV refleja la dualidad de efectos CV del tabaquismo: efectos agudos y reversibles en la hemostasis y en la estabilidad de la placa, y un efecto más prolongado en la formación de placas. La formación de placas no es totalmente reversible; por lo tanto, en lo que se refiere al riesgo CV, los fumadores nunca tendrán el mismo nivel de riesgo que los que no han fumado nunca. La evidencia más actual indica que la exposición a la nicotina del tabaco sólo tiene efectos menores en el proceso aterosclerótico<sup>227,245</sup> y la sustitución de nicotina no ha mostrado efectos adversos en la evolución de los pacientes con enfermedad cardíaca<sup>246,247</sup>.

#### 4.2.5. Abandono del tabaquismo

Los beneficios del abandono del tabaquismo están ampliamente documentados<sup>1,37,248</sup>. Algunos son casi inmediatos; otros llevan más tiempo. Los estudios sobre individuos sin ECV establecida muestran que los exfumadores presentan un riesgo intermedio que se sitúa entre el de los fumadores activos y el de quienes no han fumado nunca<sup>248</sup>. Tras un infarto de miocardio, dejar de fumar es la más efectiva de todas las medidas preventivas: una revisión sistemática y un metaanálisis de 20 estudios de cohortes sobre el abandono del tabaquismo tras el infarto de miocardio mostró un beneficio del 0,64% en la mortalidad (intervalo de confianza del 95 [IC95%], 0,58-0,71) respecto a los que seguían fumando<sup>249</sup>. El beneficio en la mortalidad fue consistente por sexo, duración del seguimiento, lugar del estudio y periodo de tiempo. El riesgo se reduce rápidamente tras el abandono del tabaco, con reducciones significativas en la morbilidad en los primeros 6 meses<sup>250</sup>. La evidencia recabada de estudios aleatorizados también confirma el efecto beneficioso del abandono del tabaquismo<sup>251,252</sup>. Otra evidencia indica que, al cabo de 10-15 años, el riesgo CV se acerca al nivel de los que no han fumado nunca, sin llegar a alcanzarlo<sup>248</sup>.

No se puede recomendar generalizadamente fumar menos, como alternativa a dejar de fumar del todo, para evitar los síntomas de abstinencia a la nicotina, debido al efecto del tabaquismo compensatorio, que hace que la reducción del daño sea desproporcionadamente inferior a lo esperado. No se ha demostrado que la reducción del consumo aumente las probabilidades de abandono del tabaco en el futuro, pero algunos profesionales apoyan la reducción del consumo con sustitución de nicotina para los fumadores que no son capaces o no quieren dejar de fumar<sup>11,253</sup>.

Debemos animar a todos los fumadores a dejar de fumar (tabla 9). No hay límite de edad para los beneficios del abandono del taba-

**Tabla 9**

Estrategia en cinco pasos<sup>a</sup> para fomentar que el paciente abandone el tabaquismo

Preguntar	Pregunte sistemáticamente al paciente sobre su estado tabáquico
Aconsejar	Persuada al paciente de que deje de fumar de inmediato
Valorar	Valore el grado de adicción del paciente y su disposición a dejar de fumar
Asistir	Acuerde con el paciente una estrategia para abandonar el tabaquismo, incluida una fecha para dejar de fumar, y proporcione asesoramiento sobre la conducta y ayuda farmacológica
Organizar	Organice un plan de seguimiento

<sup>a</sup>Estrategia de las 5 aes: ASK, ADVISE, ASSESS, ASSIST, ARRANGE.

quismo. Los no fumadores con alto riesgo o con ECV establecida deben recibir consejo sobre el tabaquismo pasivo y se les recomendará que eviten la exposición al humo de tabaco. Las medidas públicas sanitarias, como la prohibición de fumar y los impuestos y las campañas en los medios de comunicación, son eficaces para prevenir el consumo de tabaco y fomentar el abandono del tabaquismo.

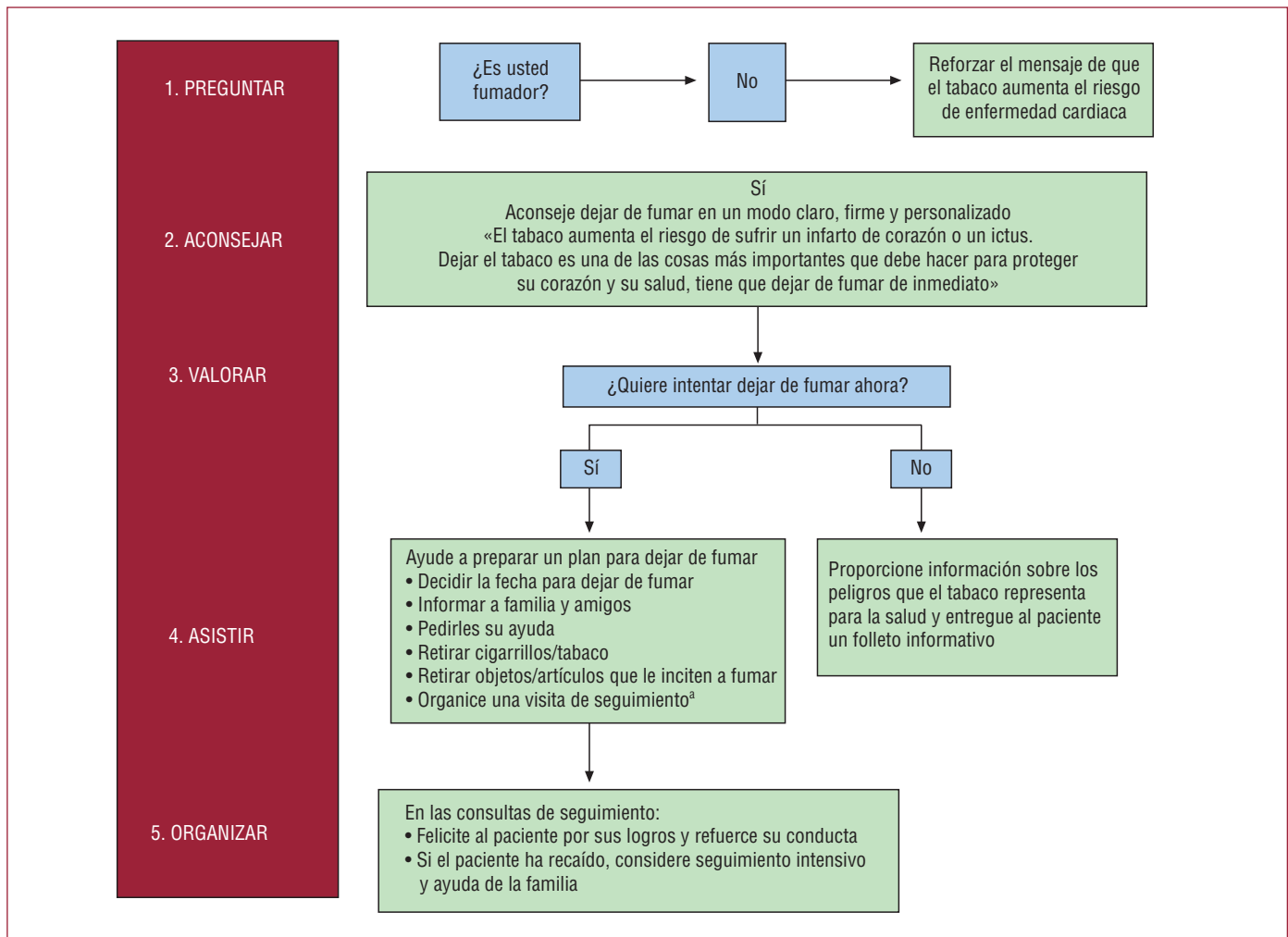
#### Terapias de deshabitación tabáquica

Dejar de fumar es un proceso complejo y difícil debido a que este hábito es muy adictivo, tanto farmacológica como psicológicamente. El predictor más importante de éxito en el abandono del tabaquismo es la motivación, que puede estimularse con la asistencia de profesionales. El consejo firme y explícito del médico de que el paciente debe dejar de fumar del todo es muy importante a la hora de comenzar el proceso de abandono del tabaco y aumenta las probabilidades de éxito (OR = 1,66; IC95%, 1,42-1,94)<sup>225,224</sup>. El momento para plantear el abandono del tabaco es especialmente oportuno cuando se hace un diagnóstico de ECV o en conexión con un tratamiento invasivo, como CABG, angioplastia coronaria transpercutánea o cirugía vascular. Valorar si una persona quiere dejar de fumar, reiterar brevemente los riesgos CV y otros y preparar un plan específico que incluya el seguimiento son pasos iniciales decisivos en la práctica clínica (fig. 7).

El abandono del tabaquismo iniciado durante el ingreso hospitalario debe continuar durante un largo periodo tras el alta para aumentar las probabilidades de éxito<sup>255</sup>. Una historia del fumador que incluya el consumo diario y el grado de adicción (normalmente estimados mediante el test de Fagerstrom)<sup>256</sup>, puede ayudar a establecer la intensidad de las medidas de apoyo y ayuda farmacológica. Los fumadores deben saber que su peso puede aumentar una media de 5 kg, pero que los beneficios para la salud superan con mucho los riesgos de la ganancia de peso.

#### 4.2.6. Ayuda farmacológica

La mayoría de las personas que dejan de fumar lo hacen sin asistencia. Sin embargo, la ayuda farmacológica mejora de forma consistente las tasas de abandono. Consecuentemente, además de aconsejar y animar al paciente, se debe ofrecerle terapias de sustitución de nicotina (TSN) y, en algunos casos, vareniclina o bupropión, para ayudarle a dejar de fumar. La TSN, la vareniclina o el bupropión se prescriben normalmente como parte del tratamiento de abstinencia-contingencia, en el que el fumador se compromete a dejar de fumar en una fecha determinada<sup>253</sup>. La TSN (mediante chicles, parches transdérmicos, aerosoles o inhaladores nasales y tabletas sublinguales) se ha utilizado ampliamente para ayudar al exfumador durante las difíciles primeras semanas o meses de abstinencia<sup>225</sup>. Todas las formas disponibles de TSN son efectivas: en una revisión sistemática, la abstinencia con TSN frente al grupo control obtuvo OR = 1,58 (IC95%, 1,50-1,66)<sup>213</sup>. La eficacia de los parches de nicotina y la ausencia de efectos adversos se han probado en pacientes con EC<sup>257</sup>. El antidepre-



**Figura 7.** Algoritmo modificado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el abandono del tabaquismo.

<sup>a</sup>Se recomienda una segunda consulta de seguimiento durante el primer mes, una mensual durante los siguientes 4 meses y evaluación después de 1 año. Si no es posible, refuerce los consejos siempre que el paciente asista al control de la presión sanguínea. (Extraído con autorización de la OMS del paquete sobre manejo del riesgo cardiovascular).

sivo bupropión ayuda al abandono del tabaquismo a largo plazo con una eficacia similar a la de la TSN. Un metaanálisis de 36 estudios en los que se compararon las tasas de abandono a largo plazo mediante bupropión y en un grupo control mostró una tasa relativa de éxito de 1,69 (IC95%, 1,53-1,85), mientras que la evidencia de un efecto adicional del bupropión combinado con TSN fue insuficiente<sup>258</sup>.

Se ha demostrado que la vareniclina, un agonista parcial de los receptores de la nicotina, aumenta de 2 a 3 veces las posibilidades de éxito del abandono del tabaco a largo plazo respecto a los intentos sin asistencia farmacológica, también en pacientes con ECV<sup>259,260</sup>. Varios estudios apuntan a un escaso beneficio de la vareniclina sobre la TSN y el bupropión<sup>258,261</sup>. Los efectos secundarios son raros pero, debido a su relación con eventos adversos graves como estados depresivos, agitación y pensamientos suicidas, debe realizarse una historia psiquiátrica y una valoración del riesgo de suicidio antes de prescribir este tratamiento. En presencia de morbilidad o angustia, se aconsejará al paciente que deje de fumar y se pospondrá el uso de otros fármacos distintos de la TSN. Un metaanálisis basado en 14 ECA que incluían a 8.216 pacientes mostró un pequeño pero significativo aumento del riesgo de eventos CV asociado al uso de vareniclina<sup>262</sup>. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento anunció que el ligero aumento del riesgo CV asociado a la vareniclina no supera a los beneficios de este fármaco para dejar de fumar<sup>263</sup>. La citisina, un agonista parcial de los receptores de la nicotina, de bajo coste y disponi-

ble en algunos países europeos, también parece aumentar las probabilidades de éxito de abandono del tabaquismo, pero por el momento la evidencia disponible no es concluyente<sup>264</sup>.

El antidepresivo nortriptilina y el antihipertensivo clonidina ayudan a dejar de fumar<sup>258,265</sup>, pero debido a los efectos secundarios son fármacos de segunda línea. Todas las terapias farmacológicas para la deshabitación tabáquica deben utilizarse a corto plazo, ya que no se dispone de datos sobre su seguridad y su eficacia a largo plazo.

#### 4.2.7. Otras intervenciones para la deshabitación tabáquica

Las intervenciones sobre el comportamiento, individuales y en grupo, son efectivas para ayudar a los fumadores a dejar de fumar<sup>225,266-268</sup>. Es muy importante el apoyo de la pareja y de la familia, y es de gran ayuda que otros miembros de la familia que son fumadores dejen de fumar al mismo tiempo que el paciente. Los médicos y otros profesionales de la salud deben dar ejemplo y no fumar. No existe evidencia consistente de que la acupuntura, la acupresión, la terapia láser, la hipnoterapia o la electroestimulación sean efectivas para el abandono del tabaquismo<sup>269</sup>.

#### Información nueva importante

- Nueva evidencia sobre los efectos del tabaquismo pasivo refuerza las recomendaciones relativas a este tema.

### Lagunas en la evidencia

• El uso de estrategias eficientes, seguras y coste-efectivas ayuda al abandono del tabaquismo.

## 4.3. Nutrición

### Mensajes clave

• Una dieta saludable tiene las siguientes características:

- La ingesta de ácidos grasos saturados deber llegar a ser <10% de la ingesta total de energía sustituyéndolos por ácidos grasos poliinsaturados
- Ácidos grasos trans- insaturados: la menor cantidad posible, preferiblemente no ingerir en alimentos procesados y <1% de la ingesta total de energía de contenidos en alimentos naturales
- Sal < 5 g/día
- 30-45 g/día de fibra de productos integrales, frutas y verduras
- 200 g/día de fruta (2-3 raciones)
- 200 g/día de verduras (2-3 raciones)
- Pescado como mínimo dos veces a la semana, una de ellas pescado azul
- El consumo de bebidas alcohólicas debe limitarse a 2 copas al día (20 g/día de alcohol) los varones y una copa al día (10 g/día de alcohol) las mujeres

• La ingesta calórica debe limitarse a la cantidad de calorías necesarias para mantener (o conseguir) un peso saludable (IMC < 25).

• Por lo general, cuando se siguen las pautas de una dieta saludable no son necesarios suplementos dietéticos.

### Recomendaciones sobre nutrición

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Debe recomendarse una dieta saludable como parte fundamental de la prevención de la ECV	I	B	Fuerte	270-276

ECV: enfermedad cardiovascular; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 4.3.1. Introducción

Los hábitos alimentarios influyen en el riesgo CV, bien por su efecto en factores de riesgo como el colesterol sérico, la PA, el peso y la DM, bien mediante un efecto independiente de estos factores de riesgo. Una dieta saludable también reduce el riesgo de otras enfermedades crónicas, como el cáncer. La mayor parte de la evidencia sobre la relación entre la nutrición y las ECV deriva de estudios observacionales. El impacto de la dieta puede estudiarse a diferentes niveles; el estudio de nutrientes específicos es la forma más detallada. El estudio de alimentos o grupos de alimentos es otra manera de evaluar la dieta, y su traducción a recomendaciones dietéticas es más sencilla. Por último, aumenta el interés en modelos dietéticos, y la dieta mediterránea es la más estudiada. La evaluación de modelos dietéticos es equivalente a la sustitución de la evaluación de factores de riesgo individuales por la evaluación de los perfiles de riesgo total. Una reciente publicación del EHN incluye una extensa revisión sobre dieta y ECV<sup>277</sup>.

### 4.3.2. Nutrientes

Los nutrientes que tienen más interés con respecto a la ECV son los ácidos grasos (que afectan fundamentalmente a las concentraciones de lipoproteínas), los minerales (que afectan a la PA), las vitaminas y la fibra.

### 4.3.2.1. Ácidos grasos

En la prevención de la ECV mediante cambios dietéticos, el contenido en grasa y la composición de los ácidos grasos han sido el centro de atención desde los años cincuenta. En prevención, la composición de los ácidos grasos de la dieta es más importante que el contenido total de grasa. El conocimiento sobre los efectos de subclases de ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados), así como el conocimiento sobre ácidos grasos específicos dentro de estas subclases (ácidos grasos n-3, grasas trans) en las diferentes fracciones de las lipoproteínas de la sangre ha aumentado considerablemente.

#### Ácidos grasos saturados

En 1965, Keys et al<sup>278</sup> describieron que la sustitución de ácidos grasos saturados por ácidos grasos insaturados en la dieta reducía la concentración sérica de colesterol total. Dado el efecto de las concentraciones séricas de colesterol, el impacto en la incidencia de la ECV es plausible. Sin embargo, después de más de 40 años de investigación, el impacto de la ingesta de grasas saturadas en la incidencia de la ECV es aún motivo de debate. Recientemente, un metaanálisis de estudios de cohortes no mostró un aumento del riesgo relativo de EC o ECV a mayor ingesta de grasas saturadas<sup>279</sup>, aunque varios aspectos metodológicos podrían explicar este hallazgo nulo<sup>280</sup>. En algunos estudios se ajustó el efecto de los ácidos grasos saturados en la ECV por los títulos séricos de colesterol, lo cual es un ejemplo de ajuste excesivo. Otro aspecto importante es el nutriente por el que se sustituye la grasa saturada. La evidencia derivada de estudios epidemiológicos, clínicos y mecanicistas muestra de forma constante que el riesgo de EC se reduce un 2-3% cuando se sustituye el 1% de la ingesta calórica de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas<sup>270</sup>. La sustitución por hidratos de carbono y ácidos grasos monoinsaturados no ha mostrado claramente el mismo efecto. Por lo tanto, para la prevención dietética de la ECV es importante reducir la ingesta de grasas saturadas a un máximo del 10% de la energía y sustituirlas por grasas poliinsaturadas.

#### Ácidos grasos insaturados

Los ácidos grasos monoinsaturados tienen un efecto favorable en los valores de cHDL cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados o los hidratos de carbono en la dieta<sup>281</sup>. Los ácidos grasos poliinsaturados reducen las concentraciones de cLDL y, en menor medida, aumentan el cHDL cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos poliinsaturados pueden dividirse en dos amplios grupos: ácidos grasos n-6, de origen fundamentalmente vegetal, y los ácidos grasos n-3, derivados de aceites y grasas de pescado. Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, representantes del grupo n-3, son importantes. Aunque no tienen un impacto en las concentraciones séricas de colesterol, se ha demostrado que reducen la mortalidad por EC y, en menor cuantía, por ictus<sup>271,282</sup>. En varios estudios, los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico a dosis bajas se asociaron a menor riesgo de EC mortal, pero no a la EC no mortal. Una hipótesis para este efecto diferencial es que podrían prevenir las arritmias cardíacas mortales<sup>271</sup>.

La subclase de ácidos grasos insaturados llamados «de configuración trans» o «grasas trans» aumentan el colesterol total y reducen las concentraciones de cHDL. Estas grasas se encuentran en la margarina y productos de bollería. La industria alimentaria ha eliminado parte del contenido de grasas trans de sus productos, pero se obtendrían beneficios adicionales si su utilización fuera aún menor. Una pequeña cantidad de grasas trans de la grasa de rumiantes presente en los productos lácteos y la carne permanecerá en la dieta. La sustitución del 1% de la energía de las grasas trans por ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados reduce el cociente colesterol total/cHDL por 0,31, 0,54 y 0,67 respectivamente<sup>283</sup>. Un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes ha demostrado que, como media, una ingesta superior al 2% de grasas trans aumenta el riesgo de

EC en un 23%<sup>272</sup>. Se recomienda que menos del 1% de la ingesta total de energía derive de grasas trans; cuanto menos, mejor.

#### Colesterol en la dieta

El impacto del colesterol de la dieta en las concentraciones séricas de colesterol es bajo, comparado con el de la composición de los ácidos grasos de la dieta. Seguir las recomendaciones para reducir la ingesta de grasas saturadas, generalmente, conlleva una reducción de la ingesta de colesterol. Por ello, algunas guías sobre dietas saludables (incluida esta) no establecen recomendaciones específicas sobre la ingesta de colesterol en la dieta; en otras se recomienda un límite < 300 mg/día.

#### 4.3.2.2. Minerales

##### Sodio

El efecto de la ingesta de sodio en la PA está bien establecido. Un metaanálisis estimó que incluso una leve reducción de la ingesta de sodio de 1 g/día reduce en 3,1 mmHg la PAS de pacientes hipertensos y en 1,6 mmHg la de pacientes normotensos<sup>284</sup>. El estudio DASH demostró una relación dosis-respuesta entre la reducción de sodio y la reducción de la PA<sup>285</sup>. En la mayoría de los países occidentales, la ingesta de sal es elevada: ~9-10 g/día, cuando la ingesta máxima recomendada es de 5 g/día<sup>1</sup> y la ingesta óptima es de ~3 g/día. Los alimentos procesados son una importante fuente de sodio. En un reciente estudio de simulación se estimó que, en Estados Unidos, una reducción en la ingesta de sal de 3 g/día daría como resultado una reducción de un 5,9-9,6% en la incidencia de EC (según distintos supuestos, se calculó el valor inferior y el superior), una reducción de un 5,0-7,8% de la incidencia de ictus y una reducción de un 2,6-4,1% en las muertes por cualquier causa<sup>286</sup>.

##### Potasio

El potasio es otro mineral que afecta a la PA. Las principales fuentes de potasio son las frutas y las verduras. Se ha demostrado que una mayor ingesta de potasio reduce la PA. El riesgo de ictus varía notablemente con la ingesta de potasio: el riesgo relativo de ictus en el quintil superior de la ingesta de potasio (media, 110 mmol/día) es casi un 40% menor que la del quintil inferior (ingesta media, 61 mmol/día)<sup>287</sup>.

#### 4.3.2.3. Vitaminas

##### Vitaminas A y E

En muchos estudios observacionales prospectivos y estudios con grupo control se ha observado una asociación inversa entre concentraciones de vitaminas A y E y el riesgo de ECV. Este efecto protector se atribuye a sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, estudios de intervención diseñados para confirmar la causalidad de esta asociación no pudieron confirmar los resultados de los estudios observacionales<sup>288</sup>.

##### Vitaminas B (B<sub>6</sub>, ácido fólico y B<sub>12</sub>) y homocisteína

Las vitaminas B (B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico) se han estudiado por su potencial para disminuir la homocisteína, considerada como un factor de riesgo de ECV<sup>289</sup>. Sin embargo, la pregunta todavía es si la homocisteína es sólo un marcador de riesgo o es un factor con relación causal. En un reciente metaanálisis de ocho ECA, la *Cochrane Collaboration* concluyó que las intervenciones para la reducción de la homocisteína no reducen el riesgo de infarto de miocardio mortal o no mortal (RR = 1,03; IC95%, 0,94-1,13), ictus (RR = 0,89; IC95%, 0,73-1,08) o muerte por cualquier causa (RR = 1,00; IC95%, 0,92-1,09)<sup>290</sup>. Más tarde se publicaron los resultados de tres estudios importantes sobre prevención secundaria<sup>291-293</sup>. Estos estudios —Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH), VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) y Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3)— concluyeron que los suplementos de ácido fólico y vitaminas

B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> no ofrecen protección contra la aparición de ECV. Por lo tanto, los suplementos de vitaminas B para reducir la homocisteína no reducen el riesgo.

##### Vitamina D

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre deficiencia de vitamina D y ECV. Sin embargo, no disponemos de evidencia de que los suplementos de vitamina D mejoren el pronóstico CV, aunque hay en curso algunos estudios<sup>294</sup>.

#### 4.3.2.4. Fibra

El consumo de fibra en la dieta reduce el riesgo CV. Aunque no se conoce en profundidad el mecanismo, se sabe que una ingesta elevada de fibra reduce la respuesta posprandial de la glucosa tras las comidas ricas en hidratos de carbono y reduce las concentraciones de colesterol total y cLDL<sup>295</sup>. Son fuentes importantes de fibra los productos integrales, las legumbres, las frutas y las verduras. El Instituto Americano de Medicina recomienda una ingesta de 3,4 g/MJ, equivalente a ~30-45 g/día, para adultos<sup>296</sup>. Se asume que esta ingesta representa el nivel preventivo óptimo.

### 4.3.3. Alimentos y grupos de alimentos

#### Frutas y verduras

Estudios observacionales han mostrado un efecto protector del consumo de frutas y verduras para la prevención de la ECV. La mayor parte de la evidencia deriva de estudios prospectivos de cohortes, mientras que son pocos los ECA. Algunos estudios individuales han mostrado un efecto pobre o no significativo en el riesgo CV con la ingesta de frutas y verduras. Debido a que las mediciones de la dieta son complicadas, los posibles errores en la medición podrían atenuar las relaciones observadas. Además, dado que los individuos que consumen mucho frutas y verduras se diferencian de los que las comen poco (p. ej., con respecto a otros hábitos dietéticos, el estado tabáquico o la cantidad de actividad física), puede haber factores de confusión incluso después del ajuste. No obstante, los resultados de diferentes estudios de cohortes son bastante homogéneos, y los de un metaanálisis muestran un efecto estadísticamente significativo en las estimaciones. Dauchet et al<sup>273</sup> informaron de una reducción del 4% del riesgo de EC (RR = 0,96; IC95%, 0,93-0,99) por cada ración adicional de frutas y verduras. En un metaanálisis de siete importantes estudios prospectivos de cohortes, se observó una reducción del 5% en el riesgo de ictus por cada ración adicional de frutas y verduras<sup>273</sup>. He et al<sup>274</sup> actualizaron esta estimación añadiendo dos cohortes más, y comunicaron un RR conjunto de ictus de 0,89 (IC95%, 0,83-0,97) para los individuos que consumían 3-5 raciones de frutas y verduras, comparados con los que comían < 3 raciones, y un RR conjunto = 0,74 (IC95%, 0,69-0,79) para los que comían > 5 raciones. Una ración equivale a ~80 g.

El efecto protector de las frutas y verduras parece ser ligeramente más intenso en la prevención del ictus que en la prevención de la EC. Una de las razones podría ser el efecto de las verduras en la PA, ya que son la fuente de potasio más importante. El estudio DASH<sup>297</sup> mostró que el mayor consumo de frutas y verduras contribuyó a la reducción observada de la PA en el grupo de intervención. Otros componentes de las frutas y las verduras que pueden ayudar a este efecto son la fibra y los antioxidantes.

Se recomienda comer cada día al menos 200 g de fruta (2-3 piezas) y 200 g de verduras (2-3 raciones).

#### Pescado

El efecto protector del pescado contra la ECV se atribuye a su contenido en ácidos grasos n-3. Las estimaciones conjuntas de riesgo muestran que comer pescado al menos una vez a la semana reduce un 15% el riesgo de EC (RR = 0,85; IC95%, 0,76-0,96)<sup>271</sup>. Otro metaanálisis mostró que comer pescado 2-4 veces a la semana reduce el riesgo de

ictus un 18% (RR = 0,82; IC95%, 0,72-0,94), comparado con comer pescado menos de una vez al mes<sup>282</sup>. La relación entre la ingesta de pescado y el riesgo CV no es lineal. Particularmente entre la banda de ingesta pobre o inexistente y la de ingesta moderada se observa una reducción importante del riesgo CV. Un pequeño aumento del consumo de pescado entre la población general podría tener un impacto importante en la salud pública; un incremento en el consumo de pescado a 1-2 raciones a la semana podría reducir la mortalidad por EC en un 36% y la mortalidad por todas las causas en un 17%<sup>298</sup>. Por lo tanto, se recomienda comer pescado al menos dos veces por semana, una de ellas pescado azul.

#### Bebidas alcohólicas

Los resultados de estudios epidemiológicos muestran un efecto protector del consumo moderado de alcohol contra la incidencia de ECV. La relación tiene forma de J, lo cual no se explica por las características especiales de los abstemios. En particular, el vino tinto parece tener un efecto favorable, que se podría explicar por el efecto de los polifenoles (especialmente el resveratrol)<sup>299</sup>. Según los resultados de un metaanálisis<sup>275</sup>, el nivel óptimo de ingesta con respecto a la mortalidad por todas las causas es de ~20 g/día los varones y 10 g/día (equivalente una copa) las mujeres. Con respecto a la prevención de las ECV, la ingesta óptima es ligeramente superior. La recomendación es que se limite el consumo de alcohol a un máximo de 1 copa/día las mujeres (10 g de alcohol) y 2 copas/día los varones (20 g de alcohol) para alcanzar el nivel más bajo de riesgo de enfermedad crónica.

#### Refrescos

Los refrescos azucarados son la fuente dietética de calorías más importante en Estados Unidos y también es importante en Europa. En niños y adolescentes, los refrescos proporcionan un 10-15% de las calorías consumidas. Un metaanálisis indica que para la energía consumida en forma de líquidos, la compensación de la ingesta calórica en las comidas siguientes es menos completa que la energía de los alimentos sólidos<sup>1</sup>. El consumo regular de refrescos azucarados se asocia con sobrepeso y DM2<sup>300</sup>. Del mismo modo, el consumo regular de bebidas azucaradas (2 bebidas/día frente a 1 bebida/mes) se asoció a un 35% más riesgo de EC en mujeres, incluso después del ajuste por otros hábitos poco saludables de vida y dieta; sin embargo, las bebidas con edulcorantes artificiales no se asociaron con la EC<sup>301</sup>.

#### 4.3.4. Alimentos funcionales

Los alimentos funcionales que contienen fitosteroles (esteroles y estanoles de las plantas) son efectivos para la reducción de las con-

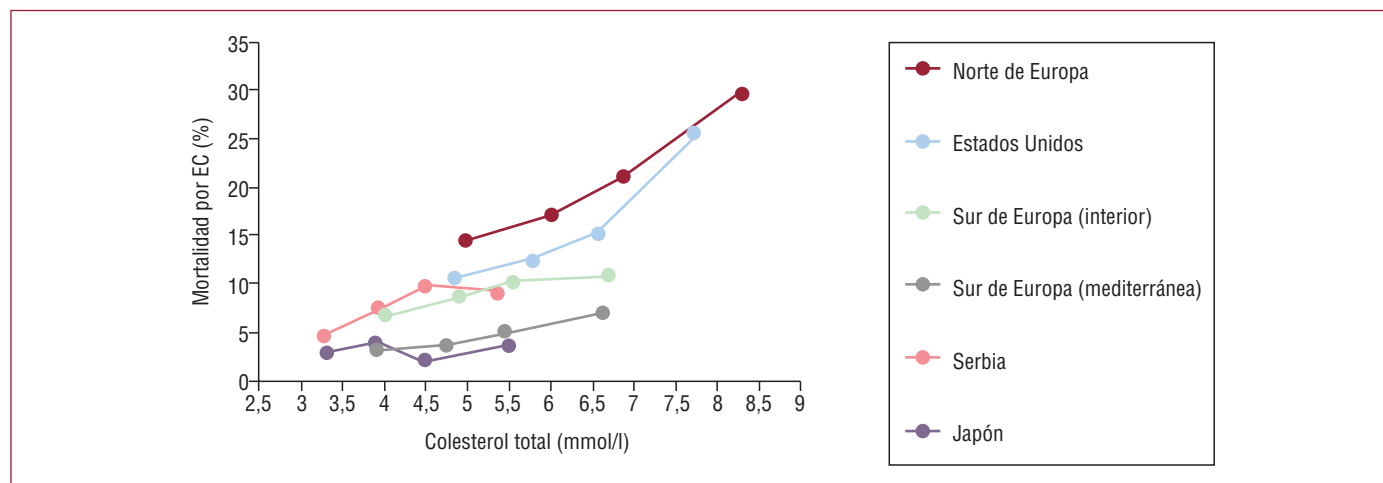
centraciones de cLDL en una media del 10% cuando se consumen cantidades de 2 g/día. El efecto hipocolesterolemizante es adicional al obtenido mediante una dieta baja en grasas y el uso de estatinas<sup>302</sup>. Algunos estudios recientes indican que, especialmente con los estanoles, se puede obtener reducciones adicionales del colesterol con dosis mayores<sup>303</sup>. Hasta la fecha no se han realizado estudios con variables clínicas.

#### 4.3.5. Hábitos alimentarios

Al igual que se ha pasado de valorar y tratar factores individuales de riesgo a valorar el perfil de riesgo total de una persona, la investigación se centra más en patrones dietéticos que en nutrientes individuales. Teóricamente, el estudio del impacto de un patrón dietético total muestra el potencial preventivo completo de una dieta, porque combina el impacto de varios hábitos dietéticos favorables. El Seven Countries Study mostró una importante diferencia en las tasas de mortalidad cardiovascular entre el norte y el sur de Europa. Incluso con cifras similares de colesterol, y tras el ajuste por PA y tabaquismo, se mantenía la diferencia en el riesgo CV (fig. 8)<sup>304</sup>. Probablemente, la dieta de las cohortes mediterráneas de dicho estudio es un importante factor que subyace a la considerable diferencia observada en las tasas de ECV entre el sur y el norte de Europa.

El concepto de dieta mediterránea comprende muchos de los alimentos y nutrientes antes mencionados: una ingesta elevada de frutas, verduras, legumbres, productos integrales, pescado y ácidos grasos insaturados (especialmente aceite de oliva), un consumo moderado de alcohol (fundamentalmente vino, preferiblemente en las comidas) y un consumo bajo de carne (roja), productos lácteos y ácidos grasos saturados.

En una serie de estudios se demostró el efecto protector de esta dieta, y recientemente se ha realizado un metaanálisis<sup>276</sup>. La adherencia a la dieta mediterránea se calculó mediante un sistema de categorización (puntuación de la dieta mediterránea), en la que se obtiene 1 punto por cada componente de la dieta cuando la ingesta es superior a la media de la población del estudio (frutas, verduras, legumbres, cereales, pescado, consumo moderado de vino tinto) o inferior a la media (carnes rojas o procesadas, productos lácteos). Dependiendo del número de alimentos sobre los que se obtiene información, la puntuación puede variar de 0 a 7-9. El metaanálisis muestra que una mayor adherencia a la dieta mediterránea (representada por más de 2 puntos en la puntuación) se asocia a una reducción del 10% en la incidencia y la mortalidad CV (RR conjunto = 0,90; IC95%, 0,87-0,93) y con una reducción del 8% en la mortalidad por todas las causas (RR conjunto = 0,92; IC95%, 0,90-0,94).



**Figura 8.** Tasa acumulada a 25 años de mortalidad por enfermedad coronaria (EC) en diferentes cohortes del Seven Countries Study, por los cuartiles basales del colesterol total, ajustada por edad, tabaquismo y presión arterial<sup>304</sup>.

### Conclusión

Parece claro que las modificaciones de la dieta deben ser una parte básica de la prevención CV. Algunos cambios en la dieta se verán reflejados en cambios favorables de los factores de riesgo, como la PA y la concentración de colesterol. Sin embargo, debemos tener en cuenta que los hábitos alimentarios que no muestran sus efectos en las cifras de PA o lípidos sanguíneos también pueden contribuir de forma importante en la prevención CV. Los requisitos de una dieta saludable se resumen en los «Mensajes clave» al comienzo de esta sección.

El reto para los próximos años es trasladar las recomendaciones nutricionales a dietas atractivas y encontrar la manera de que las personas cambien hábitos alimentarios largamente establecidos. Dado que no está claro qué sustancias específicas causan el efecto protector, se recomienda consumir una dieta variada, basada en los principios antes mencionados. Por lo general, con una dieta saludable no son necesarios suplementos, pero si se usan nunca deben reemplazar a los «alimentos reales». En algunos aspectos, la legislación puede ayudar a cambiar la formulación de los productos elaborados por la industria (reducción de grasas trans y sal). La industria puede contribuir de forma importante con la reducción del contenido de sal en los alimentos procesados.

### Información nueva importante

- La nueva evidencia acumulada apoya la idea de que la homocisteína no es un factor causal de riesgo de ECV.
- Disponemos de más evidencia sobre el impacto de la dieta total/ modelo dietético; en los últimos años la dieta mediterránea ha ganado mayor interés.

### Lagunas en la evidencia

- El mayor reto en la prevención de la ECV mediante la dieta es desarrollar estrategias más efectivas para conseguir que la población cambie su dieta (tanto cuantitativa como cualitativamente) y mantenga una dieta saludable y un peso normal.
- Están en curso estudios sobre las sustancias contenidas en los alimentos que tienen efectos protectores.

## 4.4. Actividad física

### Mensaje clave

- La participación regular en actividades físicas y el entrenamiento con ejercicio aeróbico se asocian con una disminución de la mortalidad CV.

### 4.4.1. Introducción

La actividad física regular y el ejercicio aeróbico se relacionan con un riesgo reducido de eventos coronarios mortales y no mortales en individuos sanos<sup>305-307,311</sup>, individuos con factores de riesgo coronario<sup>312</sup> y pacientes cardíacos<sup>309,310</sup> de distintos grupos de edad. El estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de ECV<sup>313</sup>. En las guías de práctica clínica se recomienda la actividad física y el ejercicio aeróbico como herramientas importantes para la prevención CV primaria y secundaria<sup>37,204,314</sup>. En la UE, menos del 50% de la población practica ejercicio aeróbico en su tiempo libre o tiene actividad física laboral<sup>315,316</sup>, y el aumento de la prevalencia de la obesidad se asocia a la vida sedentaria<sup>317,318</sup>; por otra parte, a menos de un tercio de los pacientes candidatos a rehabilitación cardíaca se les ofrece un programa de ejercicio<sup>33</sup>. Esto indica que en Europa hay una importante brecha entre lo que es necesario y lo que realmente se hace en cuanto a las intervenciones basadas en el ejercicio en prevención secundaria<sup>319</sup>, especialmente si tenemos en cuenta que las tasas de mortalidad CV ajustada por edad de algunos de los países de Europa oriental que se han unido recientemente a la UE están entre las más altas del mundo<sup>320</sup>.

### Recomendaciones sobre la actividad física

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Los adultos sanos de todas las edades deberían realizar 2,5-5 h a la semana de actividad física o ejercicio aeróbico por lo menos de intensidad moderada, o 1-2,5 h de ejercicio intenso. Se animará a los adultos sedentarios a iniciar un programa de ejercicio de baja intensidad	I	A	Fuerte	305-308
La actividad física/ejercicio aeróbico debería realizarse en múltiples tandas de duración $\geq 10$ min distribuidos uniformemente durante la semana (4-5 días por semana)	Ila	A	Fuerte	305-308
Los pacientes con infarto de miocardio, CABG o ICP previos, o con angina estable o insuficiencia cardíaca crónica estable deben realizar un programa de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o vigorosa al menos tres veces por semana en sesiones de 30 min. Se animará a los pacientes sedentarios a iniciar un programa de ejercicio de baja intensidad, tras una adecuada valoración del riesgo asociado al ejercicio	I	A	Fuerte	309-310

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 4.4.2. Fundamentos biológicos

La actividad física aeróbica regular resulta en un mayor rendimiento físico, el cual depende de una mayor capacidad para utilizar el oxígeno en la generación de energía de trabajo. Estos efectos se alcanzan con la práctica regular de actividad física con una intensidad del 40 al 85% del volumen máximo de oxígeno ( $VO_2$ , en ml) o de la reserva de la frecuencia cardíaca y se necesitan intensidades mayores cuanto mayor sea el nivel inicial de forma física, y viceversa<sup>321</sup>. El ejercicio aeróbico también reduce la demanda miocárdica de oxígeno para el mismo nivel de trabajo físico realizado, como lo demuestra la reducción del producto frecuencia cardíaca  $\times$  PAS, y por lo tanto reduce la probabilidad de isquemia miocárdica<sup>322</sup>.

Además, la perfusión miocárdica puede mejorar con el ejercicio aeróbico, debido a un incremento del diámetro interno de las arterias coronarias más importantes, un aumento de la microcirculación y una mejor función endotelial<sup>323,324</sup>. Otros efectos documentados del ejercicio aeróbico son los efectos antitrombóticos que pueden reducir el riesgo de oclusión coronaria tras la rotura de una placa vulnerable, entre ellos, un aumento del volumen plasmático, una reducción de la viscosidad de la sangre, reducción de la agregación plaquetaria y una mayor capacidad trombolítica<sup>325</sup>, además de una reducción del riesgo de arritmias por la modulación favorable del balance autónomo<sup>326</sup>.

La actividad física también tiene un efecto positivo en muchos de los factores de riesgo de ECV establecidos, porque previene o retrasa el desarrollo de hipertensión en sujetos normotensos y reduce la PA en pacientes hipertensos, aumenta las concentraciones de cHDL, ayuda a controlar el peso y reduce el riesgo de DM no dependiente de insulina<sup>37,311</sup>. Además, el entrenamiento físico induce un acondicionamiento isquémico del miocardio, proceso por el cual la isquemia miocárdica transitoria producida por el ejercicio aumenta la tolerancia del miocardio ante un posible estrés isquémico más prolongado, con lo que se reducen el daño miocárdico y el riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente letales. Estos mecanismos protectores incluyen alteraciones anatómicas de las arterias coronarias, inducción

de proteínas miocárdicas de *shock* por calor, aumento de la actividad de la ciclooxigenasa 2 miocárdica, elevación de proteínas de estrés del retículo endoplásmico y la producción de óxido nítrico, una función mejorada de los canales de potasio dependientes del sarcolema, del adenosintrifosfato (ATP) de las mitocondrias y de la capacidad antioxidante del miocardio, aumento de las enzimas antioxidantes e inducción de cambios en el fenotipo de las mitocondrias que protegen contra estímulos apoptóticos<sup>327</sup>.

#### 4.4.3. Sujetos sanos

En sujetos sanos, grados crecientes tanto de actividad física como de capacidad cardiorrespiratoria se asocian a una reducción significativa (~20-30%) del riesgo de muerte CV y por todas las causas, con una relación dosis-respuesta<sup>305,308,311,328,329</sup>. La evidencia disponible indica que el riesgo de muerte durante un periodo de tiempo determinado obtiene reducciones adicionales con el aumento de la actividad física y la capacidad cardiorrespiratoria. Esto parece ser cierto tanto para varones como para mujeres y distintos grupos de edad, desde la infancia hasta edades muy avanzadas. Dado que estas conclusiones se basan en los resultados de estudios observacionales, los sesgos de selección podrían estar relacionados, por una parte, con la presencia de enfermedades subclínicas sin diagnosticar que llevaran a una disminución de la actividad física en algunos individuos antes del comienzo del estudio; por otra, con la tendencia a asociar hábitos más saludables (como la ausencia de tabaquismo y una dieta más saludable) con individuos físicamente activos. No obstante, en los estudios en que se controlaron estos posibles factores de confusión, se seguía observando una relación inversa entre la capacidad física o cardiorrespiratoria y la mortalidad CV y por todas las causas.

La mayor parte de esta reducción en la mortalidad parece que depende de la disminución de la mortalidad por ECV y EC, y la disminución del riesgo coronario atribuible a la actividad física aeróbica es similar a la de otros factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como la ausencia de tabaquismo. El riesgo de ECV (incluidos la EC y el ictus) o de EC sola se reduce significativamente en personas físicamente activas o con buena forma física, con una reducción del RR casi 2 veces mayor para la capacidad cardiorrespiratoria que para el aumento de la actividad física en todos los percentiles superiores al 25<sup>308,328,329</sup>. Una posible explicación para el mayor gradiente dosis-respuesta de la forma física respecto a la actividad física es que la primera se puede medir objetivamente, mientras que la segunda se valora por lo declarado, lo que puede llevar a una clasificación errónea o sesgos que indicarían una menor asociación entre la actividad física y los beneficios para la salud.

#### *Intensidad y cantidad de actividad física*

La cantidad de actividad física/ejercicio aeróbico de intensidad moderada capaz de producir una reducción en la mortalidad CV y por todas las causas es de 2,5-5 h/semana<sup>306-308,311,312</sup>; cuanto mayor sea la duración total de la actividad física/ejercicio aeróbico que se practique cada semana, mayores son los beneficios observados. Cabe señalar que se obtienen los mismos resultados con la práctica de 1-1,5 h/semana de actividad física/ejercicio aeróbico de intensidad vigorosa o una combinación equivalente de intensidad moderada y vigorosa. Además, la evidencia disponible indica que la cantidad semanal de actividad física/ejercicio aeróbico puede obtenerse sumando múltiples momentos de ejercicio diario, cada uno  $\geq 10$  min, y que el ejercicio o actividad debe distribuirse en la mayoría de los días de la semana.

La actividad física/ejercicio aeróbico no incluye únicamente actividades deportivas (senderismo, correr, patinar, bicicleta, remo, natación, esquí de fondo o clases de aeróbic), sino también actividades de la vida diaria, como caminar a buen paso, subir escaleras, trabajos domésticos o en el jardín, y participar en actividades recreativas. Una actividad física de intensidad moderada se define en términos relativos como una actividad realizada al 40-59% del  $VO_2$  o de la reserva de

la frecuencia cardíaca, o a una tasa de esfuerzo percibido de 5-6 en la escala CR10 de Borg, que correspondería a un gasto energético absoluto de ~4,8-7,1 equivalentes metabólicos (MET) en los jóvenes, 4,0-5,9 MET en adultos de mediana edad, 3,2-4,7 MET en personas mayores y 2,0-2,9 MET en los ancianos<sup>140</sup>. De la misma forma, la actividad física vigorosa se realiza a un 60-85% del  $VO_2$  o de la reserva de frecuencia cardíaca, o a una tasa de esfuerzo percibido de 7-8 en la escala CR10 de Borg, que corresponde a un gasto energético absoluto de ~7,2-10,1 MET en los jóvenes, 6,0-8,4 MET en adultos de mediana edad, 4,8-6,7 MET en las personas mayores y 3,0-4,2 MET en los ancianos<sup>140</sup>.

#### *Valoración del riesgo*

El método por el que se debe evaluar a personas sanas antes de que comiencen a practicar una actividad física/ejercicio aeróbico es una cuestión controvertida. En términos generales, el riesgo de eventos CV graves relacionados con el ejercicio en personas claramente sanas es extremadamente bajo y se sitúa entre 1/500.000 y 1/2.600.000 pacientes-horas de ejercicio<sup>330,331</sup>. Como se ha propuesto recientemente para actividades deportivas de ocio de personas de mediana edad o edad avanzada<sup>332</sup>, la estimación del riesgo debe adaptarse al perfil de riesgo cardíaco del individuo, el nivel de actividad física que mantiene en ese momento y el nivel de actividad/ejercicio aeróbico que pretende alcanzar, con un examen más intensivo (p. ej., una prueba de esfuerzo) para personas sedentarias, con factores de riesgo CV o que desean practicar actividades o ejercicio aeróbico de intensidad vigorosa. Las personas que practican ejercicio ocasionalmente parecen tener un mayor riesgo de eventos coronarios agudos y muerte súbita durante o después del ejercicio<sup>330,331</sup>. De forma general, se recomienda que las personas sedentarias y las personas con factores de riesgo CV comiencen con actividad física de intensidad baja.

#### 4.4.4. Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida

La actividad física aeróbica en pacientes con ECV conocida se suele considerar como parte de una intervención incluida en un programa de rehabilitación cardíaca. De ahí que los datos disponibles se deriven casi exclusivamente de determinaciones de la capacidad CV y no de la evaluación de los niveles habituales de ejercicio físico. Esto se debe a la necesidad de una evaluación formal de la capacidad de ejercicio y del riesgo asociado al ejercicio físico en pacientes con enfermedad cardíaca establecida. En este contexto, no se puede discernir con claridad los efectos de la actividad física por sí sola en el riesgo CV. No obstante, en un metaanálisis que incluyó fundamentalmente a varones de mediana edad (la mayoría había sufrido un infarto agudo de miocardio y los demás se habían sometido a CABG o ACTP previamente o estaban afectados de angina estable) se observó una reducción de un 30% en la mortalidad CV total después de participar en un programa de entrenamiento aeróbico durante al menos 3 meses; la reducción ascendió a un 35% cuando sólo se contabilizaron las muertes por EC<sup>333</sup>. No se disponía de suficientes datos para valorar los efectos del ejercicio aeróbico en las tasas de revascularización; por otra parte, no se observó ningún efecto del ejercicio aeróbico en la incidencia de infarto de miocardio no mortal. En los últimos años, el uso más extensivo de las técnicas de revascularización y tratamientos farmacológicos ha resultado progresivamente en un riesgo relativamente bajo de los pacientes cardíacos, en los que es poco probable que se mejore la supervivencia como resultado de alguna intervención adicional. En cualquier caso, datos recientes confirman la existencia de una relación dosis-respuesta inversa entre la capacidad CV (determinada por la prueba de esfuerzo en cinta sin fin y expresada en MET) y la mortalidad por todas las causas en grandes poblaciones de varones y mujeres con ECV (historia de EC documentada por angiografía, infarto de miocardio, CABG, ICP, IC, enfermedad vascular periférica o signos/síntomas de EC durante la prueba de ejercicio). Los

resultados fueron similares con independencia de que se usaran bloqueadores beta<sup>334,335</sup>. Por último, se ha demostrado que el ejercicio aeróbico mejora el estado clínico y la perfusión miocárdica de los pacientes de bajo riesgo de manera tan efectiva como una estrategia invasiva (p. ej., ICP), y además se asocia a menos eventos CV<sup>336</sup>.

En un metaanálisis se evaluó el efecto del ejercicio aeróbico en las tasas de mortalidad cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC)<sup>310</sup>. En conjunto, el ejercicio de intensidad moderada o vigorosa mejoró la supervivencia en los pacientes con ICC causada por disfunción sistólica ventricular izquierda, y los periodos entre ingresos hospitalarios fueron significativamente más largos. La mejoría del pronóstico fue superior en pacientes con ICC de etiología isquémica, con una fracción de eyección ventricular izquierda y un VO<sub>2</sub> más bajos y una clase funcional NYHA más alta. La adherencia al programa de ejercicio aeróbico prescrito es un aspecto crucial para determinar dichos beneficios pronósticos, como lo demostraron los resultados del reciente estudio HF-ACTION (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)<sup>337</sup>.

#### Intensidad y volumen de la actividad física

En pacientes con ECV, los datos disponibles no permiten determinar la cantidad semanal de ejercicio aeróbico de manera tan precisa como para las personas sanas<sup>309,310</sup>, y la prescripción de ejercicio debe adaptarse al perfil clínico de cada individuo. En pacientes con riesgo clínico bajo, con infarto agudo de miocardio, CABG o ICP previos, o angina estable o ICC se puede prescribir un programa de ejercicio de intensidad moderada o vigorosa 3-5 veces a la semana en sesiones de 30 min, y en cualquier caso, la frecuencia, la duración y la supervisión del ejercicio deben estar adaptadas a las características clínicas del paciente. Los pacientes con riesgo moderado o alto deben seguir un programa de ejercicio aún más individualizado, dependiendo de la carga metabólica y su asociación con signos o síntomas anormales. Incluso para los pacientes más limitados, la actividad física en pequeñas cantidades y debidamente supervisada es beneficiosa para mantener una vida independiente y contrarrestar los efectos depresivos de la enfermedad. Hay datos basados en la evidencia sobre la prescripción de ejercicio físico para subgrupos específicos de pacientes cardiacos<sup>205</sup>.

#### Valoración del riesgo clínico

En pacientes con ECV, la prescripción de ejercicio está determinada por el riesgo asociado al ejercicio. Los algoritmos para la estratificación del riesgo ayudan a identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos CV relacionados con el ejercicio, que pueden requerir una monitorización cardiaca más intensiva<sup>338,339</sup>. La seguridad de los programas de ejercicio con supervisión médica que siguen las indicaciones de la estratificación del riesgo relacionado con el ejercicio está bien establecida. La incidencia de eventos CV graves durante el ejercicio aeróbico supervisado en programas de rehabilitación cardiaca es muy baja: de 1/50.000 a 1/120.000 pacientes-horas de ejercicio, con una incidencia de muerte entre 1/340.000 y 1/750.000 pa-cientes-horas de ejercicio<sup>340,341</sup>. Lo mismo es aplicable a pacientes con ICC y función ventricular izquierda reducida, con síntomas de clase funcional NYHA II-IV, que reciben tratamiento óptimo para la IC basado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

#### Información nueva importante

- En los últimos años no ha aparecido información nueva relevante en este campo.

#### Lagunas en la evidencia

Queda por establecer si:

- Se puede obtener los beneficios pronósticos con menos actividad física (duración/intensidad) en grupos incapaces de seguir las reco-

mendaciones (ancianos, personas con mala condición física, pacientes con ICC avanzada).

- Se puede aplicar también a la prevención secundaria la relación dosis-respuesta entre la capacidad cardiorrespiratoria y la reducción del riesgo CV observada en prevención primaria.

- La actividad física regular comporta un beneficio a largo plazo en el pronóstico de los pacientes con ICC.

- Los intervalos de ejercicio de mucha intensidad son superiores al ejercicio moderado y continuo para mejorar la capacidad funcional e inducir un remodelado ventricular izquierdo favorable en pacientes con ICC.

## 4.5. Manejo de factores psicosociales

### Mensaje clave

- Las intervenciones psicológicas pueden contrarrestar el estrés psicosocial y promover un estilo de vida y un comportamiento saludables.

#### Recomendaciones para el manejo de los factores psicosociales

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se debe prescribir intervenciones conductuales multimodales que integren educación para la salud, ejercicio físico y terapia psicológica dirigida a los factores de riesgo psicosociales y ayudar a sobrellevar la enfermedad	I	A	Fuerte	195, 197-200
En caso de síntomas clínicos significativos de depresión, ansiedad y hostilidad, se debe considerar la prescripción de psicoterapia, medicación o atención colaborativa. Esta estrategia puede reducir las alteraciones del ánimo y mejorar la calidad de vida relativa a la salud, aunque no hay evidencia concluyente sobre sus efectos beneficiosos sobre las variables cardiacas	Ila	A	Fuerte	85,86, 199,200, 343-347

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 4.5.1. Introducción

Las intervenciones psicológicas pretenden contrarrestar el estrés psicosocial y promover un estilo de vida y un comportamiento saludables. Las intervenciones incluyen sesiones individuales o grupales de asesoramiento sobre los factores psicosociales de riesgo y la forma de sobrellevar la enfermedad, terapia cognitivo-conductual, programas de manejo del estrés, meditación, psicoterapia autógena, *biofeedback*, técnicas de respiración, yoga y relajación muscular<sup>199,200</sup>. Las intervenciones psicosociales tienen efectos beneficiosos en los factores psicosociales de riesgo y la ansiedad, adicionales a los asociados con la rehabilitación convencional<sup>199</sup>. Dos metaanálisis y dos ECA recientes<sup>86,199,343,348</sup> han demostrado el impacto adicional de estas intervenciones en la prevención de la EC clínica, especialmente en los pacientes que alcanzan los objetivos de comportamiento<sup>349</sup>. La evidencia indica que los programas de intervención deben ser individualizados y estar basados en constelaciones individuales de riesgo, incluidos aspectos relacionados con el sexo<sup>199,350</sup>.



#### 4.5.2. Intervenciones específicas para reducir la depresión, la ansiedad y la angustia

En varios ECA y un metaanálisis se ha estudiado específicamente la depresión en pacientes con ECV. A los pacientes coronarios con depresión clínica significativa se los puede tratar de manera segura y eficaz con psicoterapia<sup>84,85,351-353</sup> o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque la evidencia del efecto beneficioso en las variables cardíacas no es concluyente. Mientras que en la mayoría de los estudios no se ha observado un efecto beneficioso significativo<sup>84,351-356</sup>, en un reciente ECA se han observado menos síntomas depresivos y menos eventos cardíacos graves<sup>85</sup>. En el análisis secundario de otro ECA, se observó un efecto CV beneficioso sólo en los varones blancos<sup>344</sup> y los pacientes que respondían al tratamiento antidepressivo<sup>346</sup>. Los resultados de estudios no aleatorizados indican que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían mejorar el pronóstico CV de pacientes deprimidos, con<sup>345</sup> o sin<sup>347</sup> ECV ya establecida.

Hasta la fecha, y a diferencia de la depresión, pocos estudios han investigado específicamente la ansiedad en pacientes con ECV. En un ECA que incluía intervenciones supervisadas por personal de enfermería en el domicilio de pacientes sometidos a CABG, se observaron efectos beneficiosos en la ansiedad, pero la muestra era demasiado pequeña y el seguimiento demasiado corto para demostrar un impacto en la incidencia de eventos cardíacos<sup>357</sup>.

Mientras se esperan resultados concluyentes que demuestren que el tratamiento de la depresión o la ansiedad pueden alterar el pronóstico de la ECV, una actitud prudente es ofrecer a los pacientes con depresión o ansiedad clínicamente significativas tratamiento con psicoterapia y antidepressivos/ansiolíticos. Los pacientes que no acepten este tratamiento deben tener un seguimiento estrecho, y si los síntomas persisten durante más de 4-6 semanas, hay que ofrecerles nuevamente el tratamiento.

Aparte del tratamiento de los síntomas del estado de ánimo, otras intervenciones psicosociales han demostrado su utilidad. Los programas de manejo del estrés han mostrado repetidas veces que mejoran no sólo la percepción subjetiva de bienestar, sino también los niveles de riesgo y los resultados CV<sup>199,200,358</sup>. En pacientes hostiles con EC, las intervenciones grupales para el control de la hostilidad, además de reducir el nivel de hostilidad, pueden llevar a una disminución de la depresión, la frecuencia cardíaca en reposo y la respuesta CV al estrés mental y a un aumento del apoyo social y la satisfacción con la vida<sup>359,360</sup>. Algunas terapias conductuales en grupo pueden ser útiles para reducir la angustia en las mujeres<sup>348,350,361</sup>. Recientemente, los resultados de un programa de terapia en grupo para la reducción del estrés dirigido a mujeres indicaron un efecto positivo en la longevidad, independientemente de otros factores pronósticos<sup>348,358</sup>.

La reorganización en el trabajo dirigida a aumentar la autonomía y el control puede potenciar el apoyo social y disminuir las respuestas al estrés psicológico. De ahí que la reducción del estrés laboral de personas con puestos de responsabilidad (directivos y supervisores) pueda tener efectos beneficiosos en su salud y mejorar el apoyo social percibido que reciben de sus subordinados<sup>362</sup>.

#### Información nueva importante

- Aumenta la evidencia de que las intervenciones psicológicas contrarrestan el estrés psicológico, promueven comportamientos saludables y contribuyen a la prevención de la ECV.

#### Lagunas en la evidencia

- La evidencia de que el tratamiento de la depresión y la ansiedad clínicamente significativas mejora las variables cardíacas no es concluyente.

#### 4.6. Peso corporal

##### Mensajes clave

- El sobrepeso y la obesidad se asocian con riesgo de muerte en la ECV<sup>363-365</sup>.
- Hay una relación lineal positiva entre el IMC y la mortalidad por todas las causas<sup>363</sup>.
- La mortalidad por cualquier causa es menor en las personas con IMC 20-25<sup>363-365</sup>.
- Una pérdida adicional de peso no tiene un efecto protector contra la ECV<sup>366-369</sup>.

##### Recomendaciones relativas al peso corporal

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Para las personas con sobrepeso y obesidad, la reducción de peso está recomendada y se asocia a efectos favorables en la presión arterial y la dislipemia que pueden resultar en menor incidencia de ECV	I	A	Fuerte	363-365

ECV: enfermedad cardiovascular; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### 4.6.1. Introducción

En muchos países, la reducción de los factores de riesgo más importantes —como concentraciones sanguíneas de colesterol elevadas, la PA y, más recientemente, el tabaquismo— se ha traducido en una reducción de la mortalidad CV. La excepción a esta tendencia son el peso corporal y la DM, que tienden a aumentar mientras otros factores de riesgo disminuyen. La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial, tanto en niños como en adultos<sup>370</sup>. La situación ha cambiado tanto que en Estados Unidos, si las tendencias en la obesidad de 2005 a 2020 no se controlan, la obesidad contrarrestará gradualmente los efectos positivos de las tasas de abandono del tabaquismo<sup>371</sup>. En Europa, un reciente estudio con cerca de 360.000 participantes de nueve países europeos mostró que la obesidad general y la adiposidad abdominal se asocian a un mayor riesgo de muerte<sup>372</sup>.

#### 4.6.2. Peso corporal y riesgo

Hoy está claro que uno de los componentes de la grasa abdominal, el tejido adiposo visceral, es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de sintetizar y liberar a la corriente sanguínea una gran variedad de compuestos peptídicos y no peptídicos que pueden tener un papel en la homeostasis CV<sup>373</sup>. Este proceso tiene impacto en los factores de riesgo CV y, por lo tanto, en el riesgo, y los efectos mecánicos del sobrepeso tienen un efecto mecánico en las causas no CV de la morbimortalidad. Los efectos del peso corporal elevado en la salud se resumen en la tabla 10. Curiosamente, los efectos del ajuste multivariable de la asociación entre cifras de lípidos y riesgo y entre peso corporal y riesgo son diferentes. Los valores de colesterol elevados y de cHDL reducidos mantienen asociación independiente con el riesgo tras el ajuste por otros factores de riesgo importantes, mientras que la asociación entre peso y riesgo tiende a perder importancia. Esto no debe interpretarse como un indicador de que el peso no es importante, sino al contrario, puede tener una importancia crítica, ya que ejerce su efecto en el riesgo a través de su efecto adverso en muchos factores de riesgo.

#### 4.6.3. ¿Qué índice de obesidad es el mejor predictor de riesgo cardiovascular?

El IMC —peso (kg) / estatura (m)<sup>2</sup>— se ha utilizado ampliamente para definir las categorías de peso corporal. En adultos, el sobrepeso se

**Tabla 10**

Efectos cardiovasculares potencialmente adversos derivados del aumento de peso

- Aumenta la resistencia a la insulina (intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2)
- Presión arterial aumentada
- Inflamación sistémica aumentada y estado protrombótico
- Albuminuria
- Dislipemia (niveles elevados de colesterol total, cLDL, colesterol no-HDL, triglicéridos, apolipoproteína B, partículas de LDL pequeñas y densas, y niveles bajos de cHDL y apolipoproteína AI)
- Alteraciones cardiovasculares y cerebrovasculares (disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, ictus, geometría anormal del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y diastólica, actividad simpática aumentada)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

define como un IMC entre 25 y 29,9 y la obesidad, como  $\text{IMC} \geq 30$ . El aumento del IMC tiene una estrecha asociación con el riesgo de ECV. Sin embargo, se ha planteado que la distribución corporal del tejido adiposo es más importante que el peso corporal total para la determinación del riesgo CV. Esto ha llevado a un mayor interés en las mediciones antropométricas del riesgo y a una distribución más precisa de la masa adiposa y la masa magra (tabla 11). La mayoría de los datos proceden del IMC, del cociente de circunferencias de cintura/cadera y de la circunferencia de cintura. El nivel óptimo para medir la circunferencia de cintura es el punto intermedio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca superoanterior, en posición de pie. Los umbrales de la OMS<sup>374</sup> para la circunferencia de cintura son los más aceptados en Europa; según estos, se recomiendan dos niveles de acción:

- Nivel de acción 1: una circunferencia de cintura  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres representa el umbral a partir del cual no se debe aumentar de peso.
- Nivel de acción 2: una circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en varones y  $\geq 88$  cm en mujeres representa el umbral en el que se recomendará la pérdida de peso.

Estos umbrales se han calculado basándose en sujetos caucásicos y parece razonable pensar que otras razas y etnias requieran distintos puntos de corte para las medidas antropométricas.

Algunos estudios prospectivos han encontrado evidencia de una mayor asociación entre la adiposidad abdominal y la EC que entre el IMC y la EC en mujeres<sup>375,376</sup>, pero no en los varones; por lo general, estos estudios eran de pequeño tamaño. En un importante estudio de prevalencia de casos y controles, se encontró que el cociente cintura/cadera se asoció en mayor medida con el infarto de miocardio que el IMC, tanto en varones como en mujeres<sup>377</sup>.

Es posible que la circunferencia de cintura tenga una mayor asociación que el IMC con la DM en mujeres, pero no en los varones. Un reciente metaanálisis de 32 estudios no encontró ninguna diferencia entre el IMC, la circunferencia de cintura y el cociente cintura/cadera en cuanto a su relación con la DM incidente<sup>378</sup> ni diferencias importantes entre sexos. Sin embargo, los autores pudieron investigar muy poco los hallazgos relativos a la heterogeneidad entre sexos, debido al pequeño número de estudios en cada grupo. Los recientes hallazgos del *Prospective Studies Collaboration*<sup>363</sup> (que incluye a más de 900.000 participantes) indican una asociación lineal positiva entre IMC 22,5-25,0 y la mortalidad por todas las causas.

En una revisión de un análisis conjunto de 19 estudios prospectivos (1,46 millones de adultos blancos)<sup>364</sup>, la mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo con IMC 20,0-24,9. En una población asiática (1,1 millones de personas incluidas en 19 cohortes)<sup>365</sup>, el grupo con IMC 22,6-27,5 tuvo el menor riesgo de muerte. El riesgo aumentó con

**Tabla 11**

Medición de la obesidad general y de la adiposidad abdominal

<i>Medición de la obesidad general</i>
Índice de masa corporal
<i>Medición de la adiposidad abdominal</i>
Circunferencia de cintura
Cociente cintura/cadera
Cociente cintura/talla
<i>Medición directa de la masa adiposa</i>
Análisis de impedancia bioeléctrica
Grosor de pliegues cutáneos
<i>Medición de la obesidad general y adiposidad abdominal</i>
Absorciometría dual de rayos X
Ultrasonidos
Tomografía computarizada
Imagen por resonancia magnética

IMC superiores o inferiores a estas franjas, con una relación en forma de U. El hallazgo de que la misma franja de peso óptimo se asocia con menor riesgo de muerte en este estudio y en previos estudios europeos pone en duda el uso de puntos de corte de IMC específicos para distintas razas o etnias para definir el sobrepeso y la obesidad<sup>363</sup>.

En la cohorte del estudio multicéntrico EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), el IMC, la circunferencia de cintura y el cociente cintura/cadera se asociaron de forma independiente con la mortalidad por todas las causas; los autores recomendaron el uso de la circunferencia de cintura y el cociente cintura/cadera, además del IMC, para la valoración del riesgo de muerte; sin embargo, no se calcularon comparaciones directas de la magnitud de las relaciones entre las distintas medidas<sup>372</sup>. Los datos concuerdan con los resultados de las cuatro cohortes de adultos de los trabajos British Women's Heart and Health Study, Caerphilly Prospective Study, Boyd Orr Study y Maidstone-Dewsbury Study<sup>379</sup>. Los datos de estos estudios indican una relación un poco más fuerte entre la adiposidad central y la mortalidad por todas las causas por una causalidad inversa, que probablemente afecte más al IMC (debido a la pérdida de masa muscular total y grasa) que a la adiposidad<sup>380</sup>.

En la práctica clínica, como la medición de las circunferencias de cintura y cadera tiene menos precisión<sup>381-383</sup>, no es posible establecer estas medidas de adiposidad visceral como alternativas al IMC; sin embargo, hay que señalar que el IMC no tiene más valor para la predicción de los resultados que las otras medidas, y que las medidas de la obesidad central tienen, en cierto modo, una relación más importante con la mortalidad por todas las causas y la DM2. Otra cuestión adicional es si la medición de la adiposidad regional ofrece un valor añadido a la capacidad de predicción del IMC para identificar a los individuos con riesgo de ECV en el futuro. Por otra parte, el uso de mediciones más directas de la masa adiposa, como el análisis de impedancia bioeléctrica o el grosor de pliegues cutáneos, es problemática en la práctica clínica debido a la dificultad para obtener mediciones precisas y fiables<sup>383-386</sup>. Se ha descrito una serie de técnicas para valorar la distribución anatómica de la grasa mediante TC, ultrasonidos (especialmente a nivel epicárdico), absorciometría dual de rayos X e IMR. Todas estas técnicas pueden utilizarse para monitorizar los cambios en la grasa intraabdominal; sin embargo, se trata de técnicas costosas, que requieren tiempo y que se debe considerar herramientas para especialistas, y no como una herramienta para la estimación del riesgo en la práctica general.

Por el momento, no hay evidencia clara de que las mediciones de cintura o la medición directa de la masa adiposa deban reemplazar al IMC en la vigilancia de la salud pública o en la práctica clínica.

**Tabla 12**Clasificación del peso corporal según el índice de masa corporal en adultos<sup>387</sup>

Adultos (edad > 18 años)	Índice de masa corporal
Peso insuficiente	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad	≥ 30
Clase 1	30-34,9
Clase 2	35-39,9
Clase 3	≥ 40
Clase 4	≥ 50
Clase 5	≥ 60

Las clasificaciones del *National Institute of Health* y la Organización Mundial de la Salud no incluyen las clases 4 y 5 de obesidad.

#### 4.6.4. Efecto paradójico de la obesidad en la enfermedad coronaria establecida

Mientras que a escala poblacional la obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de incidencia y mortalidad de la ECV, entre los pacientes con EC establecida la evidencia es contradictoria. En revisiones sistemáticas de pacientes con EC o sometidos a ICP, se ha observado un efecto paradójico de la obesidad por el que esta parece tener un efecto protector contra un pronóstico adverso<sup>366-369</sup>.

#### 4.6.5. Tratamiento

Si bien la dieta, el ejercicio y las modificaciones del comportamiento son las terapias básicas para el sobrepeso y la obesidad (tabla 12), estas suelen fracasar en el tratamiento a largo plazo. El tratamiento con

orlistat<sup>388</sup> y la cirugía bariátrica<sup>389</sup> para pacientes con IMC ≥ 40 o IMC ≥ 35 en presencia de entidades comórbidas de alto riesgo son las únicas opciones. Estos pacientes deben intentar antes métodos convencionales, como la dieta y el ejercicio, no deben tener alteraciones psiquiátricas no controladas y deben tener un estado de salud adecuado para que los beneficios superen a los riesgos. La principal cuestión en el campo de la cirugía bariátrica es la falta de consenso en cuanto a los diversos procedimientos disponibles y el perfeccionamiento de las técnicas que llevarán a una disminución de los riesgos asociados.

#### Información nueva importante

- No se puede descartar que un peso inferior al normal se asocie a un aumento de la morbimortalidad CV.

#### Lagunas en la evidencia

- No se ha establecido si la medición de la adiposidad regional tiene un valor añadido a la capacidad predictiva del IMC para identificar a las personas con riesgo de ECV en el futuro.
- No hay evidencia concluyente para identificar del papel relativo de la dieta, el ejercicio y las modificaciones del comportamiento en el manejo del sobrepeso y la obesidad.

### 4.7. Presión arterial

#### Mensaje clave

- La PA elevada es un importante factor de riesgo de EC, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, insuficiencia renal y fibrilación auricular (FA).

#### 4.7.1. Introducción

En una serie de estudios epidemiológicos, la PA elevada se ha identificado como un importante factor de riesgo de EC, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, insuficiencia renal y, más recientemente,

#### Recomendaciones relativas a la presión arterial

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Se recomiendan medidas de modificación del estilo de vida, como el control del peso, aumento de la actividad física, consumo moderado de alcohol, restricción de sodio, mayor consumo de frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, a todos los pacientes con hipertensión o con presión arterial normal-alta	I	B	Fuerte	274,285, 390-393
Todas las clases más importantes de antihipertensivos (diuréticos, IECA, antagonistas del calcio y bloqueadores beta) tienen una eficacia similar y, por lo tanto, estos fármacos están recomendados para la instauración y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo	I	A	Fuerte	394
Los bloqueadores beta y los diuréticos tiazídicos no están recomendados en pacientes hipertensos con múltiples factores metabólicos de riesgo que aumentan el riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición	III	A	Fuerte	395,396
Para pacientes con diabetes mellitus se recomienda el uso de un IECA o un bloqueador del sistema renina-angiotensina	I	A	Fuerte	397-399
La estimación del riesgo con las tablas SCORE está recomendada como requisito mínimo en todo paciente hipertenso	I	B	Fuerte	45,400
Sin embargo, con base en la evidencia de que la lesión orgánica subclínica predice la muerte cardiovascular independientemente de la estimación SCORE, se debe determinar si la hay, especialmente en sujetos con riesgo bajo o moderado (SCORE 1-4%)	IIa	B	Débil	45,400
Se recomienda la instauración temprana de tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión de grado 3 o en pacientes con hipertensión de grado 1 o 2 si tienen un riesgo cardiovascular total alto o muy alto	I	C	Fuerte	401
Para pacientes con hipertensión de grado 1 o 2 y riesgo cardiovascular total moderado, debe retrasarse el tratamiento farmacológico durante algunas semanas, y en pacientes con hipertensión de grado 1 durante varios meses, a la espera de los efectos de la modificación del estilo de vida	IIb	C	Débil	401
La PA sistólica debe reducirse a < 140 mmHg (y la diastólica < 90 mmHg) en todos los pacientes hipertensos	IIa	A	Fuerte	402-404
Para todos los pacientes hipertensos con ECV establecida, o con diabetes mellitus tipo 2 o con un riesgo de muerte cardiovascular estimado a 10 años ≥ 5% (según las tablas SCORE), se debe considerar el tratamiento con estatinas	IIa	B	Fuerte	405
El tratamiento antiagregante, particularmente aspirina a dosis bajas, está recomendado para pacientes hipertensos con eventos cardiovasculares	I	A	Fuerte	398
Se debe considerar el tratamiento antiagregante para pacientes hipertensos sin historia de ECV que tengan la función renal reducida o riesgo cardiovascular alto	IIb	A	Débil	406-408

ECV: enfermedad cardiovascular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

FA<sup>409,410</sup>. La evidencia recabada en estudios observacionales indica que las cifras de PA se correlacionan negativamente con la función cognitiva y que la hipertensión se asocia con mayor incidencia de demencia<sup>411</sup>. Los datos observacionales de más de 1 millón de individuos indican que la mortalidad por EC e ictus aumenta de forma progresiva y lineal a partir de cifras de PAS de 115 mmHg y PAD de 75 mmHg<sup>412</sup>.

En algunos estudios se ha demostrado que la presión de pulso amplia (PAS – PAD) es un mejor predictor de resultados CV adversos que la PAS o la PAD consideradas por separado<sup>413</sup> y que permite identificar a pacientes con hipertensión sistólica, que tienen un riesgo particularmente alto<sup>414</sup>. Sin embargo, en el metaanálisis más grande realizado hasta ahora, que incluyó 61 estudios (el 70% de ellos realizados en Europa)<sup>412</sup>, la presión de pulso tuvo menos valor predictivo que la PAS y la PAD; también confirmó que la presión de pulso tiene más importancia a partir de los 55 años.

Los individuos con una PA elevada suelen tener otros factores de riesgo de ECV (DM, resistencia a la insulina, dislipemia) y lesión de órgano diana. Debido a que los factores de riesgo pueden interactuar, el riesgo total de los pacientes hipertensos es más elevado aunque la elevación de la PA sea leve o moderada.

#### 4.7.2. Definición y clasificación de la hipertensión

La definición y la clasificación de la hipertensión se encuentran en la tabla 13.

La hipertensión sistólica aislada debe clasificarse (1, 2 y 3) según las cifras de PAS en los intervalos indicados, siempre que los valores de PAD sean < 90 mmHg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación de hipertensión leve, moderada y grave respectivamente. Estos términos se omiten ahora para evitar la confusión con la cuantificación del riesgo CV total.

#### 4.7.3. Evaluación diagnóstica

Las guías actuales de la Sociedad Europea de Hipertensión/ESC<sup>401</sup> proponen la realización sistemática de las siguientes pruebas a pacientes hipertensos: glucosa plasmática en ayunas, concentraciones séricas de colesterol total, cLDL y cHDL, triglicéridos en ayunas, potasio, ácido úrico, creatinina, aclaramiento de creatinina estimado (mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) o TFG estimada (mediante la fórmula MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]; la ecuación CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] es más precisa que la ecuación MDRD en general y en la mayoría de los subgrupos, pero especialmente en los que tienen TFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), hemoglobina y hematocrito, análisis de orina (determinación de microalbuminuria con *dipstick* y análisis de sedimentos, proteinuria cuantitativa si el *dipstick* es positivo) y ECG; mientras que la ecocardiografía, los ultrasonidos carotídeos, el ITB, el fondo de ojo y la velocidad de la onda de pulso se consideran pruebas recomenda-

das. Si la glucosa plasmática en ayunas es > 5,6 mmol/l (100 mg/dl) o la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) es de un 5,7-6,4% (estandarización DCCT [Diabetes Control and Complications Trial]), se recomienda la prueba de tolerancia a la glucosa (véase el apartado 4.8). La monitorización de la PA en casa o ambulatoria (24 h) también es una prueba recomendada.

#### 4.7.4. Medición de la presión arterial

La PA debe medirse varias veces en cada individuo y en diferentes ocasiones. Si la PA está ligeramente elevada, se repetirán las mediciones durante varios meses para obtener una determinación aceptable de la PA «usual» del individuo y decidir si es necesario instaurar tratamiento farmacológico. Si la PA se encuentra marcadamente elevada o si se acompaña de lesión de órgano diana, es necesario valorar con prontitud otros riesgos CV o la presencia de ECV o enfermedad renal, y repetir la medición de la PA para tomar decisiones sobre el tratamiento. Es necesario monitorizar la PA repetidamente y en diferentes ocasiones para identificar a un número relativamente alto de personas en las que la elevación de la PA desaparece después de las primeras consultas. Estas personas pueden requerir una monitorización de la PA más frecuente que la población general, aunque posiblemente no requieran tratamiento farmacológico porque es probable que tengan un riesgo CV bajo.

En pacientes tras IAM que recibían tratamiento para la hipertensión antes del infarto, la PA puede presentar valores mucho más bajos o incluso volver a valores normotensos sin tratamiento antihipertensivo. En estos casos, se monitorizará frecuentemente la PA para detectar si vuelve a valores de hipertensión y restaurar el tratamiento sin demora.

#### 4.7.5. Medición de la presión arterial en consulta o en el hospital

Debido a la prohibición del uso de mercurio en algunos países europeos, aumenta la importancia de los dispositivos que no utilizan mercurio para la medición de la PA. Se debe probar y validar estos dispositivos según protocolos estandarizados<sup>415</sup>. No se debe utilizar dispositivos para medir la PA en dedos y muñeca, por su falta de precisión. La auscultación con esfigmomanómetro realizada por un observador experimentado sigue siendo la técnica de elección para la medición de la PA en consulta o en el hospital.

#### 4.7.6. Monitorización ambulatoria y doméstica de la presión arterial

Los valores de PA medidos de forma ambulatoria o en casa guardan estrecha relación con el pronóstico<sup>416</sup>. La monitorización de la PA es útil no sólo en pacientes sin tratar, sino también en pacientes tratados para valorar los efectos del tratamiento y mejorar la adherencia a la medicación. También permite diagnosticar dos entidades clínicas específicas, la llamada hipertensión «de bata blanca» o aislada, que se caracteriza por valores elevados en consulta y valores ambulatorios normales, y la hipertensión «enmascarada», caracterizada por valores normales en consulta y valores ambulatorios elevados<sup>417</sup>. Los umbrales de PA utilizados para la definición de la hipertensión según la medición ambulatoria o en casa de la PA difieren de los medidos en consulta o en el hospital (tabla 14). El diagnóstico de hipertensión y la indicación de tratamiento se basan generalmente en la PA medida en consulta o en el hospital.

#### 4.7.7. Estratificación del riesgo en la hipertensión

La decisión de instaurar tratamiento farmacológico no sólo depende de los valores de PA, sino también del riesgo CV total, que se valora mediante la historia clínica, la exploración física y pruebas de laboratorio, y nos permite identificar:

**Tabla 13**

Definiciones y clasificación de las categorías de presión arterial<sup>a</sup>

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

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Presión arterial en individuos sin tratar.

**Tabla 14**

Umbral de presión arterial para la definición de la hipertensión con diferentes tipos de medición

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Hospital o consulta	140	90
24h	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
En casa	130-135	85

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

- La presencia de ECV o enfermedad renal clínicamente establecidas.
- La presencia de ECV subclínica.
- La coexistencia de otros factores de riesgo CV.

La presencia de enfermedad cardiovascular o renal establecidas (tabla 15) aumenta drásticamente el riesgo de eventos CV posteriores, independientemente de los valores de PA. Este es el caso también para la asociación de la hipertensión con otros factores de riesgo CV, al igual que la DM.

**Tabla 15**

Factores con influencia pronóstica en la hipertensión

Factor de riesgo	Lesión de órgano diana	Diabetes mellitus	ECV establecida o enfermedad renal
PAS y PAD	HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyons >38mm o Cornell >2.440mm/ms); o Novacode IMVI >130 g/m <sup>2</sup> (varones), >115 g/m <sup>2</sup> (mujeres)	Glucosa plasmática en ayunas ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl) o glucosa plasmática posprandial >11,0 mmol/l (198 mg/dl)	Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio
Presión de pulso (en ancianos)	HVI <sup>a</sup> ecocardiográfica (IMVI ≥125 g/m <sup>2</sup> varones, ≥110 g/m <sup>2</sup> mujeres)		Enfermedad cardíaca: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca
Edad (varones >55 años, mujeres >65 años)	Engrosamiento parietal de arterias carótidas (GIM >0,9 mm) o placa		Enfermedad renal: nefropatía diabética, afección renal: creatinina sérica >133 μmol/l (1,5 mg/dl) varones, >124 μmol/l (1,4 mg/dl) mujeres, proteinuria (>300 mg/24h)
Tabaquismo	VOP carótida-femoral >12 m/s		EAP
Dislipemia: CT >5,0 mmol/l (190 mg/dl); o cLDL >3,0 mmol/l (115 mg/dl); o cHDL <1,0 mmol/l (40 mg/dl) (varones), <1,2 mmol/l (46 mg/dl) (mujeres); o TG >1,7 mmol/l (150 mg/dl)	ITB <0,9		Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema
Glucosa plasmática en ayunas 5,5-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)	Ligero aumento de la creatinina plasmática: 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl) (varones), 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl) (mujeres)		
Resultados anormales en la prueba de tolerancia a la glucosa	Valores bajos de TFG <sup>b</sup> (<60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o aclaramiento de la creatinina <sup>c</sup> (<60 ml/min)		
Obesidad abdominal: circunferencia de cintura >102 cm (varones), >88 cm (mujeres)	Microalbuminuria 30-300 mg/24h o cociente albúmina/creatinina ≥22 mg/g (≥2,5 mg/mmol) (varones), ≥31 mg/g (≥3,5 mg/mmol) (mujeres)		
Historia familiar de ECV prematura: edad <55 años (varones), <65 años (mujeres)			

CT: colesterol total; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; GIM: grosor intímo-medial; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; TG: triglicéridos; VOP: velocidad de onda de pulso.

<sup>a</sup>Máximo riesgo de HVI: IMVI aumentado con un cociente grosor/radio ≥0,42.

<sup>b</sup>Fórmula de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD).

<sup>c</sup>Fórmula Cockcroft-Gault.

La coexistencia de otros factores de riesgo (tabaquismo, colesterol plasmático elevado, DM, historia familiar de ECV prematura) también aumenta de forma importante el riesgo asociado a una ligera elevación de la PA<sup>45</sup>. La estratificación del riesgo mediante las tablas SCORE es un requisito mínimo ante todo paciente hipertenso.

Dada la importancia de la lesión de órgano diana como fase intermedia de la progresión continua de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo CV total, se debe prestar especial atención a la búsqueda de signos de lesión orgánica.

La hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica (HVI-ECG) —detectada por el índice de Sokolow-Lyons, por el producto duración × voltaje del QRS de Cornell o por la nueva estimación Novacode<sup>418</sup>— es un predictor independiente de eventos cardiovasculares. La HVI-ECG se puede utilizar como herramienta para documentar la regresión de la HVI, probablemente en relación con la menor incidencia de FA de nueva aparición<sup>419</sup>. En un reciente estudio prospectivo, se evaluó el voltaje de la onda R en la derivación aVL como un signo pronóstico en pacientes hipertensos sin HVI-ECG.

La ecocardiografía es más sensible que la electrocardiografía para el diagnóstico de la HVI y la predicción del riesgo CV, y puede ayudar a una mejor estratificación del riesgo total y la orientación del tratamiento. Las alteraciones cardíacas detectadas por ecocardiografía cuantifican con más precisión la masa del ventrículo izquierdo y los patrones geométricos de la HVI, además de ofrecer un poder predictivo adicional<sup>420</sup>.

Los ultrasonidos carotídeos con determinación del GIM o de la presencia de placas predicen el ictus y el infarto de miocardio<sup>421</sup>. Si se limitan únicamente a las arterias carótidas comunes (lugar infrecuente para la aterosclerosis), es probable que sólo detecten hipertrofia vascular, y es necesario explorar bifurcaciones y carótidas internas, donde la placa es más frecuente, para una evaluación adecuada de la aterosclerosis. Estas alteraciones son comunes en pacientes hipertensos sin tratar y sin manifestaciones de lesión orgánica en la exploración habitual; por ello, los ultrasonidos carotídeos pueden ser útiles para la detección de daño vascular y para una mejor estratificación del riesgo.

Un ITB < 0,9 puede indicar la presencia de lesión arterial. Mientras que un ITB bajo indica aterosclerosis avanzada<sup>422</sup>, la determinación del GIM permite detectar cambios más tempranos<sup>421</sup>.

La medición de la velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral es una técnica no invasiva para valorar la rigidez arterial<sup>423</sup> que ofrece un valor predictivo independiente de morbilidad CV y por cualquier causa, eventos coronarios e ictus en pacientes con hipertensión esencial sin complicaciones y en la población general. Aunque la relación entre la rigidez aórtica y los eventos es continua, se ha considerado, de forma conservadora, un umbral > 12 m/s para determinar alteraciones significativas de la función aórtica en pacientes hipertensos de mediana edad.

El diagnóstico de daño renal inducido por hipertensión se basa en el hallazgo de una función renal reducida o la detección de concentraciones elevadas de albúmina en orina. La insuficiencia renal se clasifica según la TFGe, calculada mediante las ecuaciones MDRD o CKD-EPI, o la fórmula de Cockcroft-Gault. Estas tres fórmulas permiten detectar una función renal levemente afectada, especialmente si la creatinina sérica se mantiene en valores normales y el paciente tiene peso corporal bajo o edad avanzada.

En pacientes hipertensos con o sin DM, la microalbuminuria es un predictor de eventos cardiovasculares<sup>424</sup> incluso en concentraciones inferiores a los umbrales establecidos, y en varios estudios se ha observado una relación continua entre la mortalidad CV y por todas las causas y el cociente proteína/creatinina urinaria ( $\geq 3,9$  mg/g en varones y  $\geq 7,5$  mg/g en mujeres). La microalbuminuria puede medirse en muestras de orina recogidas al azar (las muestras de orina recogida durante 24 h o durante la noche son menos precisas), calculando el índice entre las concentraciones urinarias de albúmina y de creatinina.

En conclusión, hay evidencia de que el daño orgánico subclínico predice la muerte CV independientemente de la estimación SCORE, y que la combinación de ambas valoraciones mejora la predicción del riesgo, especialmente en sujetos con riesgo bajo o moderado (SCORE 1-4%)<sup>400</sup>.

#### 4.7.8. A quién tratar y cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo

La decisión de iniciar el tratamiento antihipertensivo depende de la PA (tabla 13) y el riesgo CV total (tabla 15). Todos los pacientes cuyas mediciones de la PA muestren hipertensión de grado 2 o 3 son candidatos a tratamiento; un gran número de estudios controlados con placebo han demostrado de manera concluyente que, en pacientes con este grado de hipertensión, la reducción de la PA reduce la morbimortalidad CV independientemente de su nivel de riesgo total.

La evidencia del beneficio del tratamiento en pacientes con hipertensión de grado 1 es mucho más escasa debido a que los estudios sobre la hipertensión leve realizados en el pasado incluían fundamentalmente a pacientes de alto riesgo.

El momento de iniciación del tratamiento farmacológico depende del nivel de riesgo CV total. En los pacientes hipertensos con alto riesgo, la demora en el control de la PA se asocia a peores resultados. El tratamiento farmacológico se debe iniciar con prontitud en pacientes con hipertensión de grado 3, y también en pacientes con hiperten-

sión de grado 1 o 2 si tienen un riesgo CV total alto o muy alto. En pacientes con hipertensión de grado 1 o 2 y riesgo moderado, el tratamiento puede retrasarse algunas semanas y en los pacientes con hipertensión de grado 1 sin otros factores de riesgo puede retrasarse durante varios meses.

Sin embargo, incluso en estos pacientes, la falta de control de la PA tras un periodo razonable de intervenciones no farmacológicas puede llevar a la necesidad de tratamiento farmacológico.

En términos generales, es prudente recomendar el tratamiento antihipertensivo antes de que se produzca daño orgánico o este sea irreversible. Esto se debe a que, en pacientes hipertensos de alto riesgo, incluso el tratamiento antihipertensivo intensivo, aunque sea beneficioso, no puede reducir el riesgo CV total por debajo del umbral de alto riesgo.

La evidencia acumulada en estudios prospectivos no respalda la iniciación de tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con DM y PA «normal alta» (PAS 130-139 mmHg o PAD 85-89 mmHg). Por el momento, en estos pacientes parece prudente recomendar la iniciación de tratamiento si hay lesión orgánica subclínica (particularmente microalbuminuria o proteinuria).

En sujetos con PA normal-alta sin DM ni eventos CV previos, no hay evidencia de los beneficios del tratamiento, a excepción del retraso en la presentación de la hipertensión.

Se recomiendan intervenciones en el estilo de vida y una vigilancia estrecha de la PA en individuos con PA normal-alta y un nivel de riesgo bajo o moderado<sup>401</sup>.

#### 4.7.9. Cómo tratar

##### 4.7.9.1. Estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida podrían ser suficientes para los pacientes con la PA ligeramente elevada, y siempre se deben recomendar a los pacientes con tratamiento antihipertensivo porque pueden reducir las dosis necesarias de antihipertensivos para el control de la PA.

Las intervenciones en el estilo de vida incluyen: pérdida de peso en individuos con sobrepeso; reducción de la ingesta de cloruro sódico a < 5 g/día; restricción del consumo de alcohol a un máximo de 20 g de etanol/día los varones y 10 g/día las mujeres y actividad física regular en personas sedentarias.

Dado que el efecto reductor de la PA con el aumento de potasio quedó claramente documentado en el estudio DASH (dieta rica en frutas y verduras, productos lácteos desnatados, reducción del contenido de colesterol en la dieta, de las grasas totales y de grasas saturadas), a los pacientes con hipertensión se les recomendará comer más frutas y verduras (4-6 raciones o unos 400 g) y reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol.

Como el tabaco tiene un efecto particularmente adverso en el riesgo CV, se hará un esfuerzo especial para ayudar a los fumadores hipertensos a dejar de fumar y se considerará el uso de terapias de sustitución de la nicotina, bupropión o vareniclina. Los efectos inmediatos del tabaco pueden elevar la PA diurna<sup>425</sup>, por ello se aconseja el control precoz de la PA, al menos en los fumadores compulsivos. La frecuente falta de adherencia con los cambios en el estilo de vida a largo plazo hace necesario reforzar las medidas de control de la PA.

##### 4.7.9.2. Fármacos antihipertensivos

El gran número de estudios aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo, tanto los que comparan el tratamiento activo con placebo como los que comparan distintos regímenes de tratamiento con diferentes compuestos, confirman que: a) los mayores beneficios del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la PA *per se* y son independientes de los fármacos utilizados, y b) las tiacidas y los análogos de las tiacidas (clortalidona e indapamida), los bloqueadores

beta, los antagonistas del calcio, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden reducir adecuadamente la PA y reducir significativamente la morbimortalidad CV. Todos estos fármacos están recomendados para la iniciación y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, ya sea en monoterapia o combinados.

En la última década se ha cuestionado el papel de los bloqueadores beta como tratamiento antihipertensivo de primera elección. El último metaanálisis de 147 estudios aleatorizados<sup>394</sup> muestra sólo una pequeña inferioridad de los bloqueadores beta en la prevención del ictus (una reducción del 17% comparada con el 29% de otros fármacos), pero un efecto similar al de otros agentes en la prevención de eventos coronarios y de la IC, y una mayor eficacia en pacientes con un evento coronario reciente. Estos hallazgos concuerdan con los datos del seguimiento longitudinal del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)<sup>426</sup>. Estas observaciones coinciden con los datos de un gran estudio observacional en pacientes tratados con diferentes regímenes antihipertensivos durante periodos más largos que los utilizados en los ensayos aleatorizados, en el cual la incidencia de eventos CV no fue más alta con el tratamiento con atenolol que con otros agentes antihipertensivos<sup>405</sup>.

No obstante, como los bloqueadores beta inducen un aumento de peso, tienen efectos adversos en el metabolismo de los lípidos<sup>395</sup> y aumentan (comparados con otros fármacos) la incidencia de DM de nueva aparición, no deben ser el tratamiento de primera elección en pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos (como obesidad abdominal, alteración de la glucosa en ayunas y alteración de la tolerancia a la glucosa), entidades que aumentan el riesgo de aparición de DM. Esto también es aplicable a los diuréticos tiazídicos, por sus efectos dislipémicos y diabetogénicos, especialmente cuando se utilizan a dosis altas. Las tiazidas se han utilizado frecuentemente en combinación con bloqueadores beta en estudios en los que se observó una incidencia excesiva de DM de nueva aparición, por lo que resulta difícil disociar la contribución de ambos agentes. Esto puede que no sea aplicable a los bloqueadores beta vasodilatadores, como el carvedilol y el nebivolol, que tienen menos o ninguna acción dismetabólica, además de una menor incidencia de DM de nueva aparición comparados con otros bloqueadores beta convencionales. Por otra parte, no se ha establecido con claridad si la DM inducida por fármacos comporta el mismo pronóstico negativo que la DM que ocurre de modo natural.

Los estudios que evaluaron variables moderadas indican otras diferencias entre distintos fármacos o compuestos antihipertensivos: los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son particularmente efectivos en la reducción de la HVI y del componente fibrótico; también son bastante efectivos para reducir la microalbuminuria y la proteinuria, conservar la función renal y retrasar la enfermedad renal terminal; los antagonistas del calcio, además de ser efectivos en la HVI, parecen tener un efecto beneficioso en la progresión de la hipertrofia carotídea y la aterosclerosis.

La evidencia disponible sobre los beneficios de otras clases de fármacos es mucho más escasa. Los bloqueadores alfa-1, los agentes de acción central (agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y agonistas del receptor de imidazolina-1<sub>1</sub>) y los fármacos antialdosterónicos reducen efectivamente la PA. Sin embargo, no hay datos sobre la capacidad de estos fármacos para reducir la morbimortalidad CV en pacientes hipertensos. No obstante, todos estos fármacos se han utilizado en estudios sobre protección CV como tratamiento adicional y pueden estar indicados como parte del tratamiento combinado.

El aliskiren, un inhibidor de los receptores específicos de renina y prorenina, reduce de forma efectiva la PA en pacientes hipertensos<sup>427</sup> y tiene un efecto antiproteinúrico. Por el momento, su efecto en la morbimortalidad CV no se ha probado, pero están en marcha varios estudios.

Las consideraciones económicas nunca deben predominar sobre la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de un tratamiento para un paciente individual. Los fármacos con 24 h de acción son preferibles.

La simplificación del tratamiento mejora la adherencia; el control efectivo de la PA durante las 24 h es importante para el pronóstico, aparte del control en consulta. Los fármacos de acción prolongada minimizan la variabilidad de la PA y pueden ofrecer protección contra el daño orgánico progresivo y el riesgo de eventos CV.

#### 4.7.9.3. Tratamiento combinado

En la mayoría de los pacientes es necesario el tratamiento combinado para el control de la PA. La adición de un fármaco de otra clase se considera una estrategia recomendable, excepto cuando sea necesario retirar el fármaco inicial por efectos secundarios o ausencia de efectos terapéuticos. La reducción extra de la PA que se consigue con la combinación de dos fármacos de clases diferentes es aproximadamente 5 veces mayor que con el doble de la dosis de un solo fármaco<sup>428</sup>. La combinación de dos fármacos también tiene ventajas a la hora de instaurar el tratamiento, especialmente en pacientes de alto riesgo en los que es recomendable un control precoz de la PA. Las combinaciones fijas de fármacos simplifican el tratamiento y pueden mejorar la adherencia. Hay evidencia derivada de ensayos clínicos de los efectos beneficiosos del tratamiento combinado, particularmente de la combinación de un diurético con un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II o un antagonista del calcio<sup>429,430</sup>.

A pesar de la evidencia recabada de ensayos clínicos sobre sus efectos beneficiosos, la combinación de un bloqueador beta y un diurético favorece la aparición de DM y debe evitarse, excepto cuando su uso esté indicado por otras razones. La combinación de un IECA y un bloqueador de los receptores de la angiotensina II se asocia a un claro aumento de efectos secundarios graves<sup>431</sup>. Se espera la confirmación de los beneficios específicos de este tratamiento en pacientes con nefropatía y proteinuria (por su mayor efecto antiproteinúrico) en ensayos clínicos de viabilidad.

El 15-20% de los pacientes hipertensos requiere la combinación de tres fármacos para el control de la PA; la combinación de un bloqueador del sistema renina-angiotensina, un antagonista del calcio y un diurético parece ser la más adecuada.

#### 4.7.9.4. Objetivos para la presión arterial

Hay suficiente evidencia para recomendar una reducción de la PA a cifras < 140 mmHg (PAD < 90 mmHg) a todos los pacientes hipertensos. En cuanto a los pacientes ancianos con hipertensión, los beneficios de esta reducción no han sido probados en ensayos clínicos.

La recomendación de guías anteriores<sup>401</sup> de alcanzar cifras más bajas de PA (< 130 mmHg) en pacientes con DM y pacientes con riesgo CV muy alto (eventos CV previos) no se apoya de forma consistente en la evidencia disponible. Los análisis posteriores de estudios a gran escala (ONTARGET, INVEST y VALUE), aunque limitados por la comparación de grupos no aleatorizados, indican que, al menos en pacientes hipertensos con alto riesgo, la reducción de la PA a cifras < 130 mmHg no tiene ventajas e incluso puede ser perjudicial, a excepción del ictus. No se puede excluir un fenómeno de curva en forma de J para la PAS < 130 mmHg<sup>432</sup>.

A pesar de sus limitaciones y de la menor fuerza de la evidencia, el análisis de los datos de ensayos clínicos indica una reducción progresiva en la incidencia de eventos CV con la progresiva reducción de la PAS a valores < 120 mmHg y PAD < 75 mmHg<sup>412</sup>, aunque el beneficio adicional de valores de PA más bajos es bastante pequeño. Es improbable que ocurra un fenómeno de curva en forma de J en estos valores, a excepción quizá de los pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada.

Según datos recientes, parece prudente recomendar a todos los pacientes hipertensos una reducción de la PAS/PAD a valores en la franja de 130-139/80-85 mmHg y valores inferiores cercanos a estos. Sería deseable disponer de más evidencia crítica de ensayos clínicos aleatorizados.

#### 4.7.9.5. Hipertensión en entidades especiales

##### *Diabetes mellitus (véase el apartado 4.8)*

En pacientes con DM, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse siempre cuando la PA sea  $\geq 140$  mmHg. Por el momento, la instauración de tratamiento en pacientes con PA normal-alta no se apoya en suficiente evidencia clínica.

Los metaanálisis de los ensayos clínicos disponibles muestran que, en la DM, todas las clases más importantes de fármacos antihipertensivos protegen contra las complicaciones CV, probablemente por su efecto reductor de la PA *per se*. Por lo tanto, todos se pueden considerar para tratamiento. Suele ser necesario el tratamiento combinado para controlar adecuadamente la PA en pacientes diabéticos. Se incluirá siempre un bloqueador del sistema renina-angiotensina (IECA/bloqueador de los receptores de la angiotensina II) por su mayor efecto protector contra la aparición o la progresión de nefropatía.

##### *Hipertensión en el paciente anciano*

Hay importantes metaanálisis que confirman los beneficios del tratamiento en el paciente hipertenso anciano. El beneficio proporcional en pacientes mayores de 65 años no es inferior al de pacientes más jóvenes.

La afirmación de que las distintas clases de fármacos tienen distinta capacidad de bajar la PA y ofrecer protección CV, tanto en los pacientes más jóvenes como en ancianos, no ha sido probada. Por lo tanto, la elección del fármaco no debe estar dictada por la edad. Los diuréticos tiazídicos, IECA, antagonistas del calcio, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y bloqueadores beta pueden considerarse para el inicio y el mantenimiento del tratamiento en ancianos.

En ancianos, los ensayos de resultados clínicos sólo han evaluado a pacientes con una PAS basal  $\geq 160$  mmHg y en ningún ensayo se logró una PAS media  $< 140$  mmHg. Por ello, necesitamos evidencia de ensayos de resultados clínicos que evalúen a pacientes con una PA basal más baja, en los que se alcancen valores medios más bajos con el tratamiento.

Hay evidencia de un ensayo de resultados clínicos de que el tratamiento antihipertensivo también beneficia a pacientes de 80 y más años. Cuando el paciente alcanza esta edad, se puede iniciar o continuar el tratamiento antihipertensivo, comenzando con monoterapia y añadiendo un segundo fármaco si fuera necesario. Debido a que los pacientes de este estudio (*Hypertension in the Very Elderly Trial*)<sup>433</sup> tenían en general buen estado clínico, no está claro en qué medida se puede extrapolar los datos a pacientes octogenarios más frágiles. La decisión de instaurar el tratamiento debe estar basada en el perfil individual de cada paciente, el paciente debe estar estrechamente vigilado durante el tratamiento y la PA se medirá también en posición de pie.

#### 4.7.9.6. Duración del tratamiento

Por lo general, el tratamiento antihipertensivo debe mantenerse indefinidamente. La suspensión del tratamiento en pacientes hipertensos suele seguirse de valores de PA similares a los anteriores al tratamiento.

#### 4.7.9.7. Fármacos hipolipemiantes

A todos los pacientes hipertensos con ECV establecida o DM2 o con un riesgo de muerte cardiovascular estimado a 10 años  $\geq 5\%$  (tablas SCORE) se los debe considerar para tratamiento con estatinas para lograr los objetivos terapéuticos que se resumen en el apartado 4.9.

#### 4.7.9.8. Tratamiento antiagregante

El tratamiento antiagregante, particularmente la aspirina a dosis bajas, debe prescribirse a todos los pacientes hipertensos con eventos

CV. También debe considerarse en pacientes hipertensos sin historia de ECV, con la función renal reducida o con riesgo CV alto. En pacientes tratados con aspirina, se prestará especial atención a la posibilidad de sangrado, especialmente sangrado gastrointestinal.

##### *Información nueva importante*

- La lesión orgánica subclínica en la hipertensión predice la muerte CV independientemente del nivel de riesgo SCORE; la combinación de ambas valoraciones mejora la predicción de riesgo, especialmente en individuos con riesgo bajo o moderado (SCORE 1-4%).
- El tratamiento antihipertensivo es beneficioso en pacientes de 80 y más años.

##### *Lagunas en la evidencia*

- ¿Se debe prescribir tratamiento farmacológico a todos los individuos con hipertensión de grado 1, aun cuando su riesgo CV sea bajo o moderado?
- ¿Se debe prescribir tratamiento farmacológico al paciente anciano con hipertensión de grado 1 y establecer unos objetivos de PA  $< 140$  mmHg?
- ¿Se debe instaurar tratamiento farmacológico en pacientes con DM o con un evento cerebrovascular o CV previo aun cuando su PA esté en la franja normal-alta y establecer objetivos de PA  $< 130$  mmHg?
- ¿Cuáles son los valores seguros más bajos de la PA controlada con tratamiento en distintas entidades clínicas?
- ¿Las intervenciones sobre el estilo de vida que reducen la PA son también capaces de reducir la morbimortalidad en la hipertensión?

## 4.8. Objetivos del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

### Mensajes clave

- El manejo intensivo de la hiperglucemia en la DM reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y, en menor grado, las complicaciones de la ECV.
- El tratamiento intensivo de la PA en la DM reduce el riesgo de eventos macrovasculares y microvasculares.
- Suele ser necesario un tratamiento farmacológico combinado para alcanzar los objetivos terapéuticos.

### 4.8.1. Introducción

La ECV es la mayor causa de morbimortalidad en personas con DM. El control intensivo de la hipertensión y la reducción de las concentraciones de colesterol reducen el riesgo de eventos CV, y hay evidencia concluyente de que un control glucémico adecuado reduce significativamente el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Aunque los datos disponibles indican que hay relación entre cifras de glucemia elevadas y eventos CV, hasta hace poco no se disponía de suficiente evidencia de que el control glucémico con objetivos específicos redujera su incidencia.

### 4.8.2. Evidencia para las recomendaciones actuales sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus

A excepción del manejo de la glucosa, la prevención de la ECV sigue los mismos principios generales aplicados a las personas sin DM. Es importante establecer una estrategia terapéutica multifactorial para reducir la PA y las concentraciones de colesterol total y cLDL; además, muchos de los objetivos terapéuticos son más estrictos para los pacientes diabéticos. El típico paciente diabético tiene múltiples factores de riesgo CV y se debe tratar a cada uno de ellos según las recomendaciones de las guías actuales.



### Recomendaciones sobre la diabetes mellitus

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Para la prevención de ECV en la diabetes mellitus se recomienda un objetivo de HbA <sub>1c</sub> <7,0% (<53 mmol/mol)	I	A	Fuerte	434,435
El uso de estatinas está recomendado para la reducción del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus	I	A	Fuerte	166, 436
Se debe evitar la hipoglucemia y las ganancias de peso excesivas, y es necesaria una valoración individual (tanto de los objetivos como de los fármacos utilizados) en pacientes con enfermedad compleja	I	B	Fuerte	435,437, 438
La metformina debe ser utilizada como tratamiento de primera línea, siempre que se la tolere y no haya contraindicaciones	IIa	B	Fuerte	439
La reducción adicional de la HbA <sub>1c</sub> hasta un objetivo <6,5% (<48 mmol/mol) (el mínimo valor posible y seguro de HbA <sub>1c</sub> ) puede ser útil durante el diagnóstico. En pacientes con diabetes mellitus de larga duración, este objetivo puede reducir el riesgo de complicaciones microvasculares	IIb	B	Débil	435
En la diabetes mellitus se recomiendan objetivos de PA <140/80 mmHg	I	A	Fuerte	440,441
El objetivo de cLDL es <2,5 mmol/l; para pacientes sin enfermedad aterosclerótica, el colesterol total debe ser <4,5 mmol/l, con un objetivo más bajo de cLDL (<1,8 mmol/l, mediante dosis más altas de estatinas) en pacientes diabéticos con riesgo CV muy alto	IIb	B	Débil	442
El tratamiento antiagregante con aspirina no se recomienda para diabéticos sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica	III	A	Fuerte	443

ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; Ref.: referencias; SCA: síndrome coronario agudo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### 4.8.3. Control de la glucosa

El estudio UKPDS evaluó el efecto de un mejor control metabólico en el riesgo de EC y otros eventos CV<sup>434,439</sup>. Este estudio demostró una reducción no significativa del 16% ( $p = 0,052$ ) del infarto de miocardio asociada a una diferencia del 0,9% en la HbA<sub>1c</sub>, observada entre el grupo de tratamiento intensivo y el convencional. El valor medio de la HbA<sub>1c</sub> en el grupo de tratamiento intensivo fue del 7,0% (53 mmol/mol). En pacientes obesos tratados con metformina, se observó una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio ( $p < 0,01$ ).

La mayoría de los pacientes del UKPDS tuvieron un seguimiento observacional durante un periodo adicional de 10 años<sup>444</sup>. No se hicieron intentos para mantener los tratamientos asignados previamente y el control glucémico en ambos grupos convergió rápidamente. El grupo de tratamiento intensivo tuvo una reducción del 17% del riesgo relativo de muerte asociada a la DM ( $p = 0,01$ ), una reducción del 15% en el riesgo de infarto de miocardio ( $p = 0,01$ ) y una reducción del 13% en la mortalidad por todas las causas ( $p = 0,007$ ). El llamado «efecto legado» también se dio en el grupo de metformina, en el que los pacientes tratados con metformina mantuvieron una reducción de los eventos CV, comparado con el tratamiento convencional. El mismo «efecto legado» del control glucémico precoz e intensivo se observó en pacientes con DM1 del estudio DCCT/EDIC<sup>445</sup>.

#### 4.8.4. Objetivos para la glucosa

Tres estudios ha evaluado recientemente la posibilidad de una reducción adicional de los eventos CV con valores más bajos de HbA<sub>1c</sub><sup>435,438,446</sup>. En el estudio ACCORD, más de 10.000 pacientes con DM2 e historia de ECV o factores adicionales de riesgo CV fueron asignados de forma aleatoria a tratamiento intensivo (con un objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 6,0% [42 mmol/mol]) o control glucémico convencional (con un objetivo de HbA<sub>1c</sub> 7,0-7,9% [53-63 mmol/mol]). La HbA<sub>1c</sub> disminuyó rápidamente en el grupo de tratamiento intensivo, con una media del 6,7% (50 mmol/mol) en los primeros 4 meses y del 6,4% (46 mmol/mol) al año. El estudio se interrumpió prematuramente a los 3,5 años por un aumento significativo de la mortalidad total en el grupo de tratamiento intensivo: 257 frente a 203 ( $p = 0,04$ ) muertes por todas las causas y 135 frente a 94 ( $p = 0,02$ ) muertes por causas CV. Hubo una incidencia significativamente mayor de casos de hipoglucemia que requirieron asistencia médica en el grupo de tratamiento inten-

sivo, en el que además se observó un aumento de peso significativamente mayor. Las razones de los resultados más pobres en el grupo de tratamiento intensivo no están claras, pero podrían estar relacionadas con la hipoglucemia.

En el estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), se asignó aleatoriamente a más de 11.000 pacientes con DM2 a tratamiento estándar o a control glucémico intensivo<sup>435</sup>. El objetivo de HbA<sub>1c</sub> fue del 6,5% (48 mmol/mol) (el 0,5% más alta que en el estudio ACCORD). Los valores medios finales de HbA<sub>1c</sub> fueron similares a los del estudio ACCORD, pero la reducción de la HbA<sub>1c</sub> en el grupo intensivo se logró más lentamente, con una media del 7% (53 mmol/mol) a los 6 meses y una HbA<sub>1c</sub> final del 6,5% (48 mmol/mol) a los ~36 meses. El control intensivo redujo significativamente el número total de eventos macrovasculares graves (muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal) y de eventos microvasculares graves (nueva aparición o exacerbación de nefropatía o retinopatía), pero sólo la reducción de eventos microvasculares fue estadísticamente significativa. La ganancia de peso y la hipoglucemia fueron menos frecuentes que en el estudio ACCORD.

En el estudio VADT (*Veterans Affairs Diabetes*), de menor tamaño, el grupo de tratamiento intensivo alcanzó una HbA<sub>1c</sub> media del 6,9% (52 mmol/mol), comparada con el 8,4% (68 mmol/mol) del grupo convencional<sup>438</sup>. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los objetivos compuestos del objetivo primario ni en la mortalidad por cualquier causa.

#### 4.8.5. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Un metaanálisis sobre el control intensivo de la glucosa que incluía datos de los estudios UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE y VADT<sup>447</sup> mostró una reducción significativa del infarto de miocardio no mortal y de los eventos por EC, pero ningún efecto en el ictus o la mortalidad total. Este análisis es susceptible de críticas, ya que el PROactive es un estudio del uso de la pioglitazona comparada con placebo y no un estudio sobre el control intensivo de la glucosa<sup>448</sup>. Un metaanálisis más reciente examinó los resultados de estudios en los que se comparaba el control intensivo de la glucosa con el control convencional, incluidos los estudios antes citados, a excepción del PROactive<sup>449</sup>. Se observaron los mismos resultados: una reducción de los eventos por EC o ECV y ninguna reducción en la mortalidad CV o en la mortalidad total. En otra revisión sistemática de los mismos datos se encontraron resultados similares<sup>450</sup>.

#### 4.8.6. Presión arterial

La hipertensión es más frecuente en pacientes con DM2 que en la población general. El efecto de la reducción de la PA en el riesgo de desarrollo de ECV se ha estudiado en ensayos clínicos que incluían a pacientes diabéticos y no diabéticos, y la mayor parte de la evidencia disponible se basa en el análisis de subgrupos de esos estudios. En los estudios SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) y Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*), los efectos del tratamiento fueron generalmente superiores en el grupo de pacientes diabéticos que en los grupos de no diabéticos. El estudio HOT (*Hypertension Optimal Study*), en el que se compararon distintos objetivos de PAD, mostró el beneficio del tratamiento más agresivo de la PA (objetivo de PAD, 80 mmHg), que resultó en una reducción del riesgo de eventos CV en diabéticos en comparación con los no diabéticos<sup>440</sup>.

En un subestudio del UKPDS, se asignó aleatoriamente a pacientes con hipertensión a tratamiento intensivo (PA media, 144/82 mmHg) o tratamiento menos intensivo<sup>441</sup>. Se observó una marcada y significativa reducción del 44% de ictus y una reducción no significativa del 21% del riesgo de infarto de miocardio asociadas a una reducción de 10 mmHg en la PAS y 5 mmHg en la PAD. En la monitorización posterior a la finalización de este estudio, no se observó un «efecto legado», es decir, el control intensivo de la PA tenía que mantenerse para que continuara el beneficio<sup>426</sup>. En el estudio ADVANCE BP, la reducción de la PA a valores medios de 135/75 mmHg redujo adicionalmente el riesgo de eventos CV y la mortalidad total<sup>397</sup>.

En pacientes diabéticos, debe iniciarse tratamiento antihipertensivo si la PA es  $\geq 140/80$  mmHg. El objetivo recomendado tradicionalmente para la PA de pacientes diabéticos ( $< 130$  mmHg) se basa en evidencia de estudios epidemiológicos y no en estudios aleatorizados. Además, este objetivo es difícil de alcanzar en la mayoría de los diabéticos. En el reciente estudio ACCORD BP<sup>451</sup> se probó la hipótesis de que un objetivo de PAS  $< 120$  mmHg aportaría beneficios adicionales para la reducción de los eventos CV en pacientes con DM2. Este objetivo no ofreció ningún beneficio en el objetivo primario y se asoció a una ligera reducción en el objetivo secundario para el ictus y un aumento de los efectos secundarios.

Los metaanálisis de los ensayos clínicos disponibles muestran que, en la DM, todas las clases importantes de fármacos antihipertensivos protegen contra las complicaciones CV, probablemente por su efecto reductor de la PA *per se*. Por lo tanto, todos estos fármacos pueden considerarse para el tratamiento de esta población.

Suele ser necesario el tratamiento combinado para controlar adecuadamente la PA de los pacientes diabéticos. Se incluirá siempre un bloqueador del sistema renina-angiotensina o un bloqueador de los receptores de la angiotensina II por su mayor efecto protector contra la aparición o la progresión de nefropatía.

#### 4.8.7. Dislipemia

El estudio HPS (*Heart Protection Study*) demostró que el tratamiento con simvastatina (40 mg) reduce el riesgo de enfermedad coronaria e ictus en individuos diabéticos y no diabéticos sin infarto de miocardio o angina de pecho previos<sup>436</sup>. El efecto reactivo del tratamiento fue independiente de los valores basales de colesterol, aunque el riesgo absoluto y el efecto del tratamiento aumentaban con concentraciones en aumento de colesterol. El estudio CARDS (*Collaborative AtoRvastatin Diabetes*), un ensayo clínico especialmente diseñado para pacientes con diabetes tipo 2 sin ECV manifiesta, también mostró que la reducción del colesterol con atorvastatina (10 mg) reduce el riesgo de eventos por EC e ictus<sup>166</sup>. En un metaanálisis se han confirmado los beneficios del tratamiento hipolipemiente con estatinas, frente a placebo, en personas con DM<sup>452</sup>.

El análisis de subgrupos de 1.501 pacientes diabéticos incluidos en el estudio TNT (*Treating to New Targets*), en el que se comparó el tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 mg) con el trata-

miento convencional (atorvastatina 10 mg), mostró una reducción en el riesgo de eventos primarios, eventos cerebrovasculares y eventos CV totales en el grupo de tratamiento intensivo<sup>442</sup>.

Particularmente en pacientes con DM2, es necesaria la prevención precoz e intensiva mediante tratamiento hipolipemiente independiente de las concentraciones basales de cLDL y con objetivos más bajos para el perfil lipídico. Para pacientes con DM2 que presentan ECV manifiesta o ERC y tienen uno o más de los demás factores de riesgo CV, el valor óptimo de cLDL debe ser  $< 1,8$  mmol/l ( $\sim 70$  mg/dl). Sin embargo, hay que señalar que en pacientes con DM2 el cLDL suele permanecer en valores normales o ligeramente elevados, mientras que uno de los mayores riesgos CV para ellos es la dislipemia diabética caracterizada por hipertrigliceridemia y cHDL bajo. Los estudios en los que se evaluó el posible beneficio del tratamiento hipolipemiente con fibratos en diabéticos obtuvieron resultados inconsistentes.

#### 4.8.8. Tratamiento antitrombótico

Los pacientes con DM1 o DM2 tienen más tendencia a sufrir fenómenos tromboticos. El metaanálisis de la *Antiplatelet Trialists' Collaboration* demostró los beneficios del tratamiento antitrombótico en pacientes diabéticos con EC clínicamente establecida, enfermedad cerebrovascular u otras formas de enfermedad aterotrombótica<sup>453</sup>. El resultado del análisis de los datos de los aproximadamente 4.500 pacientes diabéticos incluidos en los estudios demostró que el tratamiento con agentes antiagregantes (fundamentalmente aspirina) resultó en una reducción significativa del 25% en el riesgo de eventos CV.

En prevención primaria, el papel de la aspirina no se ha probado todavía. En el estudio HOT, la administración de aspirina (75 mg) redujo adicionalmente el riesgo de eventos CV graves en pacientes con hipertensión controlada y DM, pero el número de sangrados no mortales fue mayor entre los pacientes tratados con aspirina<sup>440</sup>. Un análisis de los datos del estudio *Antithrombotic Trialists' Collaboration* demostró una reducción no significativa del 7% en el riesgo de eventos CV en pacientes con un nivel elevado de riesgo debido a la presencia de DM<sup>454</sup>. Un reciente metaanálisis de seis ECA no encontró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de eventos CV graves o en la mortalidad por todas las causas en la comparación entre el tratamiento con aspirina o placebo/no aspirina en pacientes con DM sin ECV previa<sup>443</sup>. La aspirina redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio en los varones, pero no en las mujeres. La evidencia relativa a los daños asociados a la aspirina es inconsistente.

#### 4.8.9. Microalbuminuria e intervenciones multifactoriales

La microalbuminuria (excreción de albúmina en orina de 30 a 300 mg/24 h) predice el desarrollo de nefropatía diabética manifiesta en pacientes con DM1 y DM2, mientras que la presencia de proteinuria declarada ( $> 300$  mg/24 h) generalmente indica daño renal parenquimal establecido. En pacientes hipertensos diabéticos y no diabéticos, la microalbuminuria (incluso con cifras inferiores a los umbrales actuales) predice el riesgo de eventos CV, y varios ensayos clínicos han documentado la relación continua entre la mortalidad CV o por otras causas y el cociente proteína urinaria/creatinina. La microalbuminuria puede medirse en muestras de orina recogidas al azar (las muestras de orina recogida durante 24 h o durante la noche son menos precisas) calculando el índice entre las concentraciones urinarias de albúmina y creatinina. A los pacientes con microalbuminuria y proteinuria se debe tratarlos con un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, independientemente de la PA basal. En el estudio Steno-2, se asignó aleatoriamente a 160 pacientes de alto riesgo con DM2 y microalbuminuria a tratamiento convencional (utilizado en la práctica clínica general) o a tratamiento multifactorial intensivo, que incluía el manejo de la glucosa, estatinas, IECA,

otros fármacos antihipertensivos, aspirina e intervenciones en el estilo de vida (abandono del tabaquismo, aumento de la actividad física y dieta)<sup>455</sup>. El beneficio del tratamiento multifactorial intensivo se demostró por la reducción significativa en la incidencia de complicaciones microvasculares después de 4 años y por una reducción significativa del 53% en el riesgo de complicaciones macrovasculares después de 8 años<sup>455</sup>. Tras un periodo adicional de observación de 5 años, estos hallazgos se asociaron con una reducción significativa en la mortalidad CV<sup>456</sup>. Por lo tanto, en pacientes de alto riesgo es necesaria una intervención farmacológica multifactorial para obtener la máxima reducción del riesgo.

#### Información nueva importante

- El objetivo terapéutico de HbA<sub>1c</sub> ha aumentado de < 6,5% a < 7,0%.
- Actualmente la aspirina no se recomienda para la prevención primaria en pacientes diabéticos.

#### Lagunas en la evidencia

- No se ha establecido la terapia más adecuada para obtener los objetivos terapéuticos de HbA<sub>1c</sub> sin excesiva ganancia de peso o hipoglucemia.
- Los posibles beneficios CV de nuevos fármacos antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemia, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, que no afectan al peso, o los agonistas del receptor del péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1), que se asocia a una pérdida de peso, se están evaluando en ensayos clínicos aleatorizados.

## 4.9. Lípidos

### Mensajes clave

- Las concentraciones elevadas de colesterol y cLDL están entre los más importantes factores de riesgo de ECV.
- La hipertrigliceridemia y el cHDL bajo son factores independientes de riesgo de ECV.
- El tratamiento con estatinas tiene un efecto beneficioso en la incidencia de la ECV aterosclerótica.

### 4.9.1. Introducción

Estudios genéticos y patológicos, así como estudios de observación y de intervención, han establecido el papel decisivo de la dislipemia, especialmente la hipercolesterolemia, en el desarrollo de la ECV.

En el plasma sanguíneo, los lípidos como el colesterol y los triglicéridos están unidos a varios tipos de proteínas (apoproteínas) para formar las lipoproteínas. Las HDL no causan aterosclerosis, sino al contrario, tienen propiedades antiaterogénicas. Sin embargo, las LDL, particularmente las LDL pequeñas y densas, son aterogénicas. Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) no son aterogénicas, pero las concentraciones elevadas de estas lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden causar pancreatitis.

### 4.9.2. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

La mayor parte del colesterol plasmático es el transportado por las LDL, y en una amplia gama de concentraciones de colesterol hay una relación firme y positiva entre el colesterol total o el cLDL y el riesgo de ECV<sup>457</sup>. Esta relación afecta a individuos (mujeres y varones) sin ECV y a pacientes con enfermedad establecida.

La evidencia de que la reducción del cLDL plasmático reduce el riesgo de ECV es inequívoca; los resultados de estudios epidemiológicos y de ensayos con objetivos angiográficos o clínicos confirman que la reducción del cLDL debe ser uno de los principales objetivos en la prevención de la ECV<sup>42</sup>.

Los metaanálisis de un gran número de estudios muestran una clara relación dependiente de la dosis entre la reducción del riesgo de ECV y la reducción del cLDL. Cada reducción de 1,0 mmol/l del cLDL se asocia a una reducción del 20-25% en la mortalidad por ECV e infarto de miocardio. Estudios más recientes han confirmado que la reducción del colesterol a  $\leq 1,8$  mmol/l ( $\sim 70$  mg/dl) se asocia con el riesgo más bajo de eventos CV recurrentes en poblaciones de prevención secundaria<sup>459</sup>. Por lo tanto, el objetivo terapéutico para el cLDL debe ser  $< 1,8$  mmol/l ( $\sim 70$  mg/dl) o una reducción  $\geq 50\%$  del cLDL basal.

### 4.9.3. Apolipoproteína B

Debido a que las concentraciones de apoB (principal apoproteína de las lipoproteínas aterogénicas) se han medido en ensayos clínicos de forma paralela al cLDL, la apoB puede sustituirse por el cLDL<sup>475</sup>, aunque no aporta un valor adicional a la estimación del riesgo. La evidencia disponible indica que la apoB es un marcador de riesgo similar al cLDL y un mejor índice de los efectos del tratamiento hipocolesterolemizante<sup>476</sup>. Además, parece que existen menos errores de laboratorio en la determinación de la apoB que en el cLDL, especialmente en

### Recomendaciones para el manejo de la hiperlipemia

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Los objetivos recomendados son: <5 mmol/l (menos de $\sim 190$ mg/dl) para el colesterol total y <3 mmol/l (menos de $\sim 115$ mg/dl) para el cLDL en personas de riesgo bajo o moderado	I	A	Fuerte	457,458
En pacientes con riesgo elevado de ECV, se recomienda un objetivo para el cLDL <2,5 mmol/l (menos de $\sim 100$ mg/dl)	I	A	Fuerte	459-461
En pacientes con riesgo muy alto de ECV, se recomienda un objetivo para el cLDL <1,8 mmol/l (menos de $\sim 70$ mg/dl) o una reducción $\geq 50\%$ del cLDL cuando no se logre alcanzar el objetivo recomendado	I	A	Fuerte	459,462, 463
A todos los pacientes con hipercolesterolemia familiar se los debe considerar pacientes de alto riesgo y deben recibir tratamiento hipolipemizante	I	A	Fuerte	464,465
En pacientes con SCA, debe iniciarse tratamiento con estatinas a dosis altas durante el ingreso hospitalario	I	A	Fuerte	466-468
Prevención del ictus no hemorrágico: el tratamiento con estatinas debe iniciarse en todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y en pacientes con riesgo muy alto de sufrir ECV. Los pacientes con historia de ictus isquémico no cardioembólico deben iniciar tratamiento con estatinas	I	A	Fuerte	469,470
La enfermedad arterial oclusiva de las extremidades inferiores y la enfermedad de las arterias carótidas son equivalentes de riesgo coronario y se debe tratarlas con fármacos hipolipemizantes	I	A	Fuerte	471,472
Las estatinas deben ser consideradas tratamiento de primera línea para pacientes trasplantados que presentan dislipemias	Ila	B	Fuerte	473
La enfermedad renal crónica (grados 2-5, es decir, una TFGe <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) se considera equivalente de riesgo coronario, y el objetivo para el cLDL en estos pacientes debe adaptarse al grado de insuficiencia renal	Ila	C	Fuerte	474

ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Ref.: referencias; SCA: síndrome coronario agudo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

pacientes con hipertrigliceridemia, y los laboratorios pueden realizar determinaciones estandarizadas de la apoB de forma sencilla y económica. Sin embargo, por el momento, en la mayoría de los laboratorios no se determina la apoB; si se hiciera, los valores de apoB deberían ser < 80 y < 100 mg/dl en individuos con riesgo CV muy alto y alto, respectivamente.

#### 4.9.4. Triglicéridos

La hipertrigliceridemia es un factor independiente y significativo de riesgo CV, aunque parece tener una relación menos firme que la hipercolesterolemia<sup>55</sup>. La hipertrigliceridemia moderada tiene una mayor asociación con el riesgo que la hipertrigliceridemia muy grave (> 10 mmol/l o ~900 mg/dl) que, por otra parte, es un factor de riesgo de pancreatitis. Sin embargo, no hay suficiente evidencia de ensayos clínicos aleatorizados que permita establecer objetivos terapéuticos para los triglicéridos.

Por el momento, las concentraciones de triglicéridos en ayunas > 1,7 mmol/l (~150 mg/dl) se siguen considerando marcador de aumento de riesgo, aunque no se puede establecer objetivos terapéuticos basados en la evidencia para concentraciones ≤ 1,7 mmol/l. Existe evidencia de que los triglicéridos posprandiales pueden predecir mejor el riesgo de EC, ya que las personas están en estado posprandial la mayor parte del tiempo<sup>477</sup>. Sin embargo, debido a la falta de estandarización, no se recomienda la determinación de triglicéridos posprandiales.

#### 4.9.5. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Las concentraciones bajas de cHDL se asocian de forma independiente a un mayor riesgo CV y por ello las nuevas tablas SCORE incluyen el cHDL<sup>478</sup>. La combinación de concentraciones moderadamente elevadas de triglicéridos y concentraciones bajas de cHDL es muy común en pacientes de alto riesgo con DM2, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y físicamente inactivos. Esta combinación forma parte del trastorno de lípidos plasmáticos caracterizado por la tríada formada por triglicéridos elevados, partículas LDL pequeñas, densas y muy aterogénicas y concentraciones bajas de HDL. Las concentraciones bajas de HDL pueden rivalizar con la hipercolesterolemia (debido a la presencia de concentraciones elevadas de cLDL) como factor de riesgo de EC<sup>479</sup>. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para establecer objetivos terapéuticos para el cHDL, aunque un cHDL < 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) en varones y < 1,2 mmol/l (~45 mg/dl) en mujeres se debe considerar un marcador de aumento de riesgo.

#### 4.9.6. Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) es una lipoproteína de baja densidad a la que se une una proteína adicional llamada apolipoproteína (a). Las concentraciones elevadas de Lp(a) se asocian a un aumento de riesgo de EC e ictus de origen isquémico, aunque no se ha demostrado en ensayos aleatorizados que la reducción de la Lp(a) disminuya el riesgo CV<sup>480</sup>. Por el momento, no hay evidencia para el cribado de la población general o para establecer objetivos terapéuticos para la Lp(a).

#### 4.9.7. Razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1

La apolipoproteína A1 (apoA1) es la mayor apoproteína de las HDL. No hay duda de que la razón apoB/apoA1 es uno de los mayores marcadores de riesgo<sup>475,481</sup>. Sin embargo, no se ha establecido si esta variable debe utilizarse como objetivo de tratamiento. Como la determinación de apolipoproteínas no está disponible de manera generalizada en Europa, es más costosa que la determinación de lípidos utilizada normalmente y no aporta información adicional, por el momento no se recomienda su uso generalizado.

#### 4.9.8. Variables calculadas para las lipoproteínas

##### Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

El cLDL puede medirse de manera directa, pero normalmente se calcula mediante la fórmula de Friedewald<sup>482</sup>:

$$\text{En mmol/l: cLDL} = \text{colesterol total} - \text{cHDL} - (0,45 \times \text{triglicéridos})$$

$$\text{En mg/dl: cLDL} = \text{colesterol total} - \text{cHDL} - (0,2 \times \text{triglicéridos})$$

El cálculo sólo es válido cuando la concentración de triglicéridos es < 4,5 mmol/l (400 mg/dl), ya que el cociente triglicéridos/colesterol en las lipoproteínas portadoras de triglicéridos (VLDL y quilomicrones) aumenta progresivamente a medida que aumenta la gravedad de la hipertrigliceridemia.

##### Colesterol unido a lipoproteínas de densidad no alta

El colesterol no-HDL incluye el colesterol en las LDL, las lipoproteínas de densidad intermedia y las partículas VLDL. El colesterol no-HDL predice el riesgo CV de forma similar o incluso superior al cLDL<sup>483</sup>. Los límites del cLDL pueden trasladarse al colesterol no-HDL añadiendo 0,8 mmol (30 mg/l). El colesterol no-HDL se calcula simplemente restando el cHDL al colesterol total y, a diferencia del cLDL, no requiere que la concentración de triglicéridos sea < 4,5 mmol/l (~400 mg/dl). Por esta razón es una medida mejor que el cLDL calculado, especialmente en pacientes con una concentración elevada de triglicéridos posprandiales. Al igual que la apoB, el colesterol no-HDL mide la concentración de lipoproteínas aterogénicas en plasma y su determinación está mucho más disponible que la determinación de la apoB y la apoA1.

#### 4.9.9. Exclusión de dislipemia secundaria

Se debe descartar la presencia de dislipemias secundarias a otras entidades antes de iniciar el tratamiento, especialmente el farmacológico, ya que a menudo el tratamiento de la enfermedad subyacente mejora la hiperlipemia y no son necesarios otros tratamientos antilipémicos. Esto es especialmente cierto para el hipotiroidismo.

Las dislipemias secundarias pueden estar causadas por consumo abusivo de alcohol, DM, síndrome de Cushing, enfermedades renales y hepáticas y algunos fármacos (corticoides, isotretinoína y etretinato, ciclosporina). Los pacientes en los que se sospeche una dislipemia genética, como la hipercolesterolemia familiar, deben ser referidos para una consulta especializada, que puede incluir un diagnóstico genético molecular.

#### 4.9.10. ¿Quién debe recibir tratamiento y cuáles son los objetivos terapéuticos?

En términos generales, el colesterol plasmático total deber ser < 5 mmol/l (~190 mg/dl) y el cLDL, < 3 mmol/l (~115 mg/dl). En sujetos con riesgo CV más elevado, los objetivos de tratamiento deben apuntar a valores más bajos (véase a continuación).

El tratamiento es prioritario en pacientes con ECV, independientemente de su perfil lipídico<sup>484</sup>. En estos pacientes con riesgo muy elevado (véase la pág. 17), el objetivo para el cLDL es < 1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) o una reducción ≥ 50% del cLDL si no se puede alcanzar el nivel deseable.

En pacientes con riesgo CV elevado (véase la pág. 17), se considerará un objetivo para el cLDL < 2,5 mmol/l (menos de ~100 mg/dl).

En individuos asintomáticos, el primer paso es valorar el riesgo CV total e identificar los componentes del riesgo que hay que modificar<sup>42</sup>. La estimación del riesgo debe repetirse en intervalos de 5 años si el riesgo CV total es bajo o no se observan cambios significativos en los niveles de riesgo de los factores más importantes.

**Tabla 16**

Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Riesgo CV total (SCORE) %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 a <100 mg/dl 1,8 a <2,5 mmol/l	100 a <155 mg/dl 2,5 a < 4,0 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4,0 a < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico sin no se controla
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥ 1 a < 5	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico sin no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico sin no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico sin no se controla
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
> 5 a < 10, o alto riesgo	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico <sup>c</sup>	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

CV: cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.<sup>b</sup>Nivel de evidencia.<sup>c</sup>Tabla de referencia<sup>42</sup>.

La estimación del riesgo total no se aplica a pacientes con hipercolesterolemia familiar ya que, por definición, un colesterol total > 8 mmol/l (~320 mg/dl) y un cLDL > 6 mmol/l (~240 mg/dl) coloca a estos pacientes en un nivel elevado de riesgo CV total. La hipercolesterolemia familiar es una entidad fundamentalmente hereditaria que afecta a ~1/500 personas de ascendencia europea (heterocigótica), causada normalmente por una mutación del receptor LDL y caracterizada por concentraciones muy elevadas de cLDL (normalmente 5-10 mmol/l o ~200-400 mg/dl)<sup>42</sup>.

El beneficio del tratamiento hipocolesterolemizante depende del nivel inicial de riesgo: a mayor riesgo, mayor beneficio (tabla 16). Los efectos beneficiosos del tratamiento hipolipemizante no son distintos en varones y mujeres ni en jóvenes y mayores, incluidas las personas de más de 75 años, aunque estos beneficios no se han probado en mujeres sanas<sup>485</sup>.

Aunque el cHDL bajo es un factor independiente de riesgo CV, por el momento no se han establecido objetivos específicos, pero se considerarán concentraciones < 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) en varones y < 1,2 mmol/l (~45 mg/dl) en mujeres. Igualmente, los títulos de triglicéridos en ayunas deben ser > 1,7 mmol/l (~150 mg/dl).

#### 4.9.11. Pacientes con enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial oclusiva de las extremidades inferiores y la enfermedad de las arterias carótidas son equivalentes de riesgo coronario y el tratamiento hipolipemizante está recomendado en estos pacientes, independientemente de su perfil lipídico<sup>472,486</sup>. Sin embargo, el aumento del GIM carotídeo sin evidencia de placas ateroscleróticas no es una indicación de tratamiento hipolipemizante en pacientes sin ECV probada u otros factores de riesgo.

Aunque el aneurisma abdominal de aorta es también un equivalente de riesgo coronario, no hay evidencia firme de que el tratamiento con estatinas reduzca la morbimortalidad CV perioperatoria en estos pacientes<sup>220,487</sup>. El beneficio del tratamiento hipolipemizante

en presencia de aterosclerosis en otros tipos de arterias (como las arterias retinianas) todavía no se ha demostrado.

#### 4.9.12. Prevención del ictus

A diferencia de observaciones anteriores, estudios recientes han mostrado que las concentraciones de colesterol son un factor de riesgo de ictus isquémico pero no del hemorrágico<sup>489</sup>. Estudios importantes sobre el uso de estatinas documentaron reducciones significativas en las tasas de ictus como resultado de la reducción en las tasas de ictus isquémico en pacientes con EC o alto riesgo<sup>469</sup>. Las concentraciones elevadas de triglicéridos y concentraciones bajas de cHDL también se asocian con el ictus no hemorrágico<sup>490,491</sup>. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica requieren el mismo grado de atención en cuanto al tratamiento de lípidos plasmáticos que los pacientes con EC.

Para la prevención del ictus, debe iniciarse el tratamiento con estatinas de todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y pacientes con alto riesgo de sufrir ECV. Tras un evento cerebrovascular, el tratamiento con estatinas debe iniciarse en pacientes con historia de ictus isquémico no cardioembólico o accidente isquémico transitorio para prevenir eventos CV posteriores, pero debe evitarse tras el ictus hemorrágico, excepto si hay evidencia de enfermedad aterosclerótica o riesgo CV elevado.

#### 4.9.13. Pacientes con enfermedad renal

La enfermedad renal se caracteriza por dislipemia mixta (triglicéridos altos, cLDL elevado y cHDL bajo)<sup>492</sup>. La microalbuminuria es un factor de riesgo de ECV que aumenta progresivamente desde una TFG normal hasta la enfermedad renal terminal. La ERC (grados 2-5, TFG < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se considera equivalente de riesgo coronario, y el objetivo de cLDL en estos pacientes se ha adaptado al grado de insuficiencia renal (véase la pág. 17)<sup>42</sup>.

La dosis de estatinas se debe modificar según la TFG. El tratamiento con estatinas tiene un efecto beneficioso en los resultados CV en la ERC de grados 2 y 3 y ralentiza la tasa de pérdida de función renal<sup>493</sup>.

#### 4.9.14. Pacientes trasplantados

La dislipemia es frecuente en pacientes sometidos a trasplante de órgano debido a la combinación de una serie de factores relacionados con la enfermedad subyacente, el estilo de vida y los tratamientos, incluida la terapia inmunosupresora. El manejo del riesgo de ECV es prioritario en esta población, en la que suele ser necesario el tratamiento farmacológico. Las estatinas se recomiendan como fármacos de primera línea.

Debe iniciarse el tratamiento a dosis bajas, aumentando gradualmente la dosis y prestando especial atención a las interacciones fármaco-fármaco, especialmente en los pacientes tratados con ciclosporina. En pacientes intolerantes a estatinas o con dislipemia significativa y riesgo residual elevado pese a recibir la dosis máxima tolerada de estatinas, se considerará un tratamiento alternativo o combinado: ezetimiba para pacientes con cLDL elevado como hallazgo más importante, fibratos (con cuidado si se combinan con una estatina) o niacina para pacientes con hipertrigliceridemia o cHDL bajo<sup>494</sup>.

#### 4.9.15. Pacientes con síndrome coronario agudo

En todos los pacientes con SCA, se iniciará tratamiento con estatinas a dosis altas tan pronto como sea posible mientras el paciente está ingresado para tratar de alcanzar un cLDL < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl)<sup>466,467</sup>. El tratamiento precoz debe combinarse con cambios en el estilo de vida y asesoramiento sobre la dieta tras el alta hospitalaria. Tras un SCA, se debe controlar los lípidos en sangre cada 4-6 semanas para determinar si se alcanzan los objetivos terapéuticos y se mantendrá el tratamiento o se aumentará la dosis según los resultados analíticos.

#### 4.9.16. Fármacos

Actualmente, los fármacos hipolipemiantes incluyen las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa), fibratos, secuestradores de ácidos biliares (resinas intercambiadoras de aniones), niacina (ácido nicotínico) y los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (como ezetimiba).

Por su efecto reductor del cLDL, las estatinas reducen la morbimortalidad CV y la necesidad de intervenciones coronarias<sup>166,436</sup>. Las estatinas, a dosis capaces de reducir el cLDL en un 50%, pueden detener la progresión o incluso favorecer la regresión de la aterosclerosis coronaria<sup>495</sup>. Por ello se debe utilizarlas como fármaco de primera elección en pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipemia combinada.

La hiperactividad de enzimas hepáticas en plasma ocurre ocasionalmente y en la mayoría de los casos es reversible: en un 5-10% de los pacientes tratados con estatinas se desarrolla miopatía, pero la rhabdomiolisis es extremadamente rara. El riesgo de miopatía puede minimizarse si se identifica a los pacientes vulnerables o se evita la interacción de las estatinas con fármacos específicos (tabla 17). Debido a que el tratamiento con estatinas suele mantenerse a largo plazo, es necesario prestar atención especial y continua a posibles interacciones con otros fármacos, ya que muchos pacientes reciben tratamiento farmacológico para otras entidades concomitantes<sup>496</sup>.

En términos generales, el perfil de seguridad de las estatinas es aceptable y los hallazgos observados hace tiempo sobre la existencia de relación entre el tratamiento hipolipemiante y el aumento de la mortalidad no CV (cáncer, suicidio, depresión y otros trastornos mentales) no se han confirmado. Hay datos que indican aumento de las

**Tabla 17**

Fármacos seleccionados que pueden aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis cuando se combinan con estatinas (inhibidores/sustratos CYP3A4 u otros mecanismos)

Ciclosporina, tacrolimus
Macrólidos (azitromicina, claritromicina, ertromicina)
Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol)
Antagonistas del calcio (mibefradil, diltiazem, verapamilo)
Nefazodona
Inhibidores de la proteasa del VIH (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
Sildenafil
Otros
Digoxina, niacina, fibratos (particularmente gemfibrozilo)

concentraciones de azúcar y HbA<sub>1c</sub> en sangre, que comportan un riesgo mayor de DM2, como posibles efectos adversos del tratamiento mantenido con estatinas, pero los beneficios de las estatinas superan con creces el riesgo en la gran mayoría de los pacientes<sup>497,498</sup>.

Tratamientos no estatinicos: los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol no se utilizan en monoterapia para reducir las concentraciones de cLDL. Los secuestradores de ácidos biliares también reducen el colesterol total y el cLDL, pero tienden a aumentar las concentraciones de triglicéridos. Los fibratos y la niacina se usan fundamentalmente para reducir los triglicéridos y aumentar el cHDL, mientras que los aceites de pescado (ácidos grasos omega-3) en dosis de 2-4 g/día se usan para reducir los triglicéridos<sup>479,499</sup>.

Cuando las concentraciones de triglicéridos son > 10 mmol/l (~900 mg/día), para prevenir la pancreatitis, es preciso reducir los triglicéridos no sólo con fármacos, sino también con la restricción del consumo de alcohol, tratamiento antidiabético con insulina y suspensión de la terapia con estrógenos, entre otras medidas. En los raros casos de hipertrigliceridemia primaria grave, es necesario suprimir la ingesta de alcohol y restringir estrictamente la ingesta de grasas de cadena larga tanto de origen animal como de origen vegetal. En estos pacientes los fibratos son el fármaco de elección, y en caso de que los triglicéridos no disminuyan adecuadamente, se añadirán ácidos grasos omega-3 al tratamiento.

#### 4.9.17. Combinaciones de fármacos

Los pacientes con dislipemia, especialmente los que tienen ECV establecida, DM o pacientes asintomáticos de alto riesgo, no siempre alcanzan los objetivos terapéuticos; en estos casos, puede ser necesario el tratamiento combinado.

La combinación de una estatina con un secuestrador de ácidos biliares o de una estatina con ezetimiba puede utilizarse para obtener una mayor reducción del cLDL que la que se obtiene con un fármaco solo. Otra ventaja del tratamiento combinado es que se puede utilizar dosis más bajas de estatinas, con lo que disminuye el riesgo de efectos adversos asociados a dosis altas. No obstante, las estatinas deben usarse a las dosis máximas toleradas para alcanzar los objetivos del cLDL antes de instaurar un tratamiento combinado<sup>500</sup>.

La combinación de niacina con una estatina aumenta el cHDL y reduce los triglicéridos de forma más eficaz que estos fármacos solos, pero la aparición de rubor cutáneo, uno de sus efectos adversos más importantes, puede afectar a la adherencia al tratamiento. La adición de laropirant a la niacina puede reducir la incidencia de este efecto adverso.

Los fibratos, particularmente el fenofibrato, pueden ser útiles, no sólo porque reducen los triglicéridos y aumentan el cHDL, sino también porque, combinados con estatinas, pueden reducir el cLDL. Debe evitarse el uso de otros fármacos metabolizados por el citocromo P450 cuando se prescriba esta combinación. Los fibratos deben admi-

nistrarse preferiblemente por la mañana y las estatinas por la noche para evitar un pico de concentración de dosis y reducir el riesgo de miopatía. Los pacientes deben recibir instrucciones precisas sobre los síntomas de alerta (mialgia), aunque estos efectos adversos son muy raros. No se recomienda la adición de gemfibrozilo al régimen de estatinas.

Aun en el caso de no alcanzarse los objetivos de tratamiento con fármacos hipolipemiantes, incluso a dosis máximas, o con la combinación de fármacos, los pacientes se benefician del tratamiento en la medida en que mejora la dislipemia. En estos pacientes hay que prestar mayor atención al manejo de otros factores de riesgo que podría ayudar a reducir el riesgo total.

#### 4.9.18. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Un reducido número de pacientes con hipercolesterolemia grave, especialmente la hipercolesterolemia familiar homocigótica, requieren la consulta de un especialista que valore la necesidad de aféresis de las LDL. Con esta técnica, cara pero efectiva, las LDL se extraen durante la circulación extracorpórea una vez a la semana o en semanas alternas. La aféresis de las LDL debe combinarse con tratamiento hipolipemiante.

##### Información nueva importante

- Se recomienda la determinación del cLDL como primer análisis de los lípidos para el cribado y la estimación del riesgo y como objetivo de tratamiento.
- El cHDL es también un importante factor pronóstico; se recomienda su determinación para la estimación del riesgo, pero no es un objetivo de tratamiento.

##### Lagunas en la evidencia

- No hay suficiente evidencia para establecer unos valores de triglicéridos o cHDL como objetivo de tratamiento que resulte en una reducción de los eventos y la mortalidad por ECV.
- No hay suficiente evidencia para probar que la reducción de la Lp(a), comparada con el tratamiento mantenido con estatinas, pueda reducir el riesgo de ECV.
- El colesterol no-HDL es una medida mejor que el cLDL calculado, pero por el momento no se dispone de información de su implicación práctica.
- Falta evidencia que confirme que ciertos alimentos funcionales con propiedades hipolipemiantes puedan reducir el riesgo de ECV.

- No hay suficiente evidencia para probar que el tratamiento combinado con distintos fármacos hipolipemiantes pueda reducir el riesgo de eventos y la mortalidad CV.

## 4.10. Antitrombóticos

### 4.10.1. Tratamiento antiagregante en individuos sin enfermedad cardiovascular manifiesta

La prevención primaria en individuos sin enfermedad cardiovascular o cerebrovascular manifiesta tratándolos indefinidamente con aspirina, comparado con el grupo control, se analizó en una revisión sistemática de seis estudios en los que se incluyó a 95.000 sujetos. El estudio de la *Antithrombotic Trialists' Collaboration* mostró una reducción de los eventos vasculares graves del 0,57 al 0,51% por año<sup>507</sup>. Este 12% de reducción proporcional de riesgo se debió fundamentalmente a una reducción en el infarto de miocardio no mortal. Se observó un ligero incremento en el ictus hemorrágico y una reducción en el ictus isquémico. El efecto neto en el ictus no fue estadísticamente significativo. Los sangrados gastrointestinales y extracraneales graves aumentaron en un 0,03% por año. El tratamiento con aspirina no modificó el riesgo de mortalidad vascular. La aspirina no se puede recomendar en prevención primaria debido a su relación con un mayor riesgo de sangrados graves. En el estudio CHARISMA (*Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance*) se evaluó el clopidogrel comparado con la aspirina en individuos con múltiples factores de riesgo, y no se documentaron beneficios significativos asociados al uso del clopidogrel<sup>514</sup>.

### 4.10.2. Tratamiento antiagregante en individuos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular manifiesta

En la isquemia cerebral aguda, la aspirina redujo el riesgo de nuevos eventos vasculares en las primeras 2-4 semanas (RR = 0,78; IC95%, 0,76-0,80) y evitó 4 ictus recurrentes y 5 muertes vasculares cada 1.000 pacientes tratados<sup>515</sup>.

Tras un episodio de isquemia coronaria aguda (angina inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST [IAMSEST], infarto agudo de miocardio con elevación del ST [IAMCEST]), el tratamiento antiagregante doble con clopidogrel y aspirina redujo el riesgo de infarto de miocardio, ictus y muerte del 10,1 al 9,2% (p = 0,002) durante 14 días en el IAMCEST (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial [COMMIT]*)<sup>504</sup> y del 6,4 al 4,5% (p = 0,03) en un

## Recomendaciones para el tratamiento antitrombótico

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
En la fase aguda de los síndromes coronarios agudos y durante los siguientes 12 meses, se recomienda tratamiento antiagregante doble con un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) y aspirina, excepto cuando haya contraindicación por excesivo riesgo de sangrado	I	B	Fuerte	501-503
El clopidogrel (dosis de carga de 600mg, dosis diaria de 75mg) está recomendado para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel	I	A	Fuerte	504,505
En la fase crónica (> 12 meses) del infarto de miocardio, se recomienda la administración de aspirina como prevención secundaria	I	A	Fuerte	506,507
Para pacientes con accidente isquémico transitorio no cardioembólico o ictus isquémico, se recomienda la combinación de dipiridamol y aspirina o clopidogrel solo como prevención secundaria	I	A	Fuerte	508-511
En caso de intolerancia a dipiridamol (cefaleas) o a clopidogrel, se recomienda la aspirina sola	I	A	Fuerte	506,507
En pacientes con un evento isquémico cerebral no cardioembólico, el tratamiento anticoagulante no es superior a la aspirina y, por lo tanto, no se recomienda	III	B	Débil	512,513
No se puede recomendar aspirina o clopidogrel para sujetos sin enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, debido al mayor riesgo de sangrados importantes	III	B	Débil	507

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

periodo de 8 meses en el IAMSEST (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events [CURE]*)<sup>505</sup>.

En pacientes con SCA en los que se planifica una intervención invasiva inmediata, el tratamiento antiagregante doble con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) y aspirina fue superior a clopidogrel y aspirina. Con la administración de ticagrelor durante 12 meses, la variable compuesta de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus fue del 9,8%, comparado con el 11,7% en los pacientes tratados con clopidogrel (HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92; p < 0,001). No se observó una diferencia significativa en la tasa de sangrados graves<sup>501-503</sup>.

Con prasugrel, el objetivo primario de eficacia ocurrió en el 9,9% de los pacientes, comparado con el 12,1% en los pacientes tratados con clopidogrel (HR = 0,81; IC95%, 0,73-0,90; p < 0,001). El riesgo de sangrados graves fue mayor con prasugrel<sup>501</sup>.

En la prevención secundaria a largo plazo tras infarto de miocardio, ictus o EAP, la aspirina es el fármaco más estudiado. En un meta-análisis de 16 estudios que incluían a 17.000 sujetos (*Anti-thrombotic Trialists' Collaboration, 2009*)<sup>507</sup>, se observó que la asignación al tratamiento con aspirina se asoció con eventos vasculares graves en el 6,7% de los pacientes por año, frente al 8,2% del grupo control. El riesgo total de ictus fue del 2,08% por año frente al 2,59% (p = 0,002), y el riesgo de eventos coronarios fue del 4,3% por año frente al 5,3% (p = 0,0001). La aspirina se asoció a una reducción del 10% en la mortalidad total (RR = 0,90; IC95%, 0,82-0,99) y también a un exceso de sangrados graves; sin embargo, los beneficios de la aspirina superan a los riesgos de sangrado.

En pacientes con infarto de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica, el estudio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*)<sup>509</sup> comparó el clopidogrel con la aspirina, y observó una ligera superioridad del clopidogrel; la tasa de eventos vasculares graves fue del 5,32% por año con clopidogrel frente al 5,83% con aspirina (p = 0,043). El número de sangrados fue ligeramente superior con aspirina.

El tratamiento antiagregante doble con clopidogrel y aspirina, comparado con clopidogrel solo, en pacientes con accidente isquémico transitorio o ictus isquémico, se asoció con un exceso de sangrados graves en el estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke*)<sup>510</sup>, y no se recomienda en la enfermedad cerebral isquémica.

En pacientes con ictus isquémico no cardioembólico, el tratamiento antiagregante doble con dipiridamol y aspirina fue superior a la aspirina sola<sup>511</sup>. En estos pacientes, los antagonistas de la vitamina K orales no son superiores y se asocian a mayor riesgo de sangrado<sup>512,513</sup>.

En pacientes con accidente isquémico transitorio o ictus isquémico, la comparación directa de dipiridamol y aspirina con clopidogrel solo<sup>508</sup> mostró que los dos regímenes presentaban tasas similares de ictus recurrente, incluido el ictus hemorrágico (916 frente a 898; HR = 1,01; IC95%, 0,92-1,11). Se observó mayor frecuencia de eventos hemorrágicos graves con dipiridamol y aspirina (el 4,1 y el 3,6%). La tasa de incidencia del ictus, infarto de miocardio y muerte vascular fue del 13,1% en ambos grupos. Se puede considerar equivalentes a los dos regímenes.

Por último, las recomendaciones sobre el uso de fármacos cardioprotectores tras los SCA deben consultarse en las guías publicadas sobre el manejo de esta entidad; este tema no se incluye en la presente guía sobre prevención.

#### 4.10.3. Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular

El ictus es una de las complicaciones más graves de la FA. Frecuentemente la FA pasa inadvertida y sin tratamiento en los pacientes ingresados por ictus agudo de origen isquémico. Las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico deben estar basadas en la presencia (o ausencia) de factores de riesgo de ictus y tromboembolias;

para más información sobre este tema, consulte la guía recientemente publicada por el Grupo de Trabajo Conjunto de la ESC sobre el manejo de la FA<sup>516,517</sup>.

#### Información nueva importante

- En pacientes con SCA, el tratamiento antiagregante doble con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> y aspirina es superior a clopidogrel más aspirina.

#### Lagunas en la evidencia

- La experiencia a largo plazo sobre los nuevos fármacos antiagregantes todavía es escasa.

### 4.11. Adherencia al tratamiento

#### Mensajes clave

- La adherencia a la medicación de los sujetos de alto riesgo y los pacientes con ECV sigue siendo baja.
- Existen varios tipos de intervenciones efectivas para mejorar la adherencia a la medicación.

#### Recomendaciones sobre la adherencia del paciente

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
El médico debe evaluar la adherencia a la medicación e identificar las razones de su incumplimiento para adaptar las siguientes intervenciones a las necesidades individuales del paciente o de la persona en riesgo	I	A	Fuerte	518-520
En la práctica clínica, se recomienda reducir el número de tomas al menor nivel aceptable. Además, se implementarán monitorización repetida y retroalimentación. En caso de que persista la falta de adherencia, se ofrecerán sesiones múltiples o combinadas de intervenciones conductuales siempre que sea posible	Ila	A	Fuerte	520

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### 4.11.1. ¿Por qué los pacientes no cumplen el tratamiento prescrito?

Numerosos estudios han mostrado que la adherencia a la medicación de los individuos con riesgo elevado y los pacientes con ECV es baja, lo cual resulta en una peor evolución y costes sanitarios más elevados. Como ejemplo, 1 mes después de sufrir un IAM, un 25-30% de los pacientes interrumpen como mínimo uno de los medicamentos prescritos, con una disminución progresiva de la adherencia con el paso del tiempo. Al cabo de 1 año, menos del 50% de los pacientes refieren el uso continuado de estatinas, bloqueadores beta o antihipertensivos<sup>518,519</sup>.

Las razones de la mala adherencia son multifactoriales. Como se señala en la tabla 18, la OMS ha clasificado los posibles motivos de la falta de adherencia a la medicación en cinco categorías: las razones relacionadas con el sistema de salud, la enfermedad, el paciente, el tratamiento y los factores socioeconómicos<sup>518</sup>.

La falta de adherencia relacionada con los costes es un problema relevante en numerosos sistemas de salud, especialmente para los ancianos y las personas de nivel socioeconómico bajo. Por ejemplo, entre los veteranos de Estados Unidos, la adherencia al tratamiento hipolipemiente disminuyó al tiempo que aumentó el copago<sup>521</sup>. Incluso la implementación de la cobertura Medicare Part D, por la que se destinaban fondos a necesidades básicas, no redujo la falta de



**Tabla 18**Causas de la falta de adherencia a la medicación según la Organización Mundial de la Salud<sup>518</sup>

Categoría de la falta de adherencia	Ejemplo
Del sistema de salud	Mala calidad de la relación entre el personal médico y el paciente; conocimiento insuficiente sobre la medicación o baja aceptación de las guías de práctica clínica; mala comunicación (p.ej., consejo insuficiente, complejo o confuso); falta de acceso a la atención sanitaria; falta de continuidad de la atención sanitaria
De la enfermedad	Enfermedad crónica asintomática (falta de señales físicas); trastornos mentales asociados (como la depresión)
Del paciente	Discapacidad física (como problemas de visión o motricidad disminuida); trastornos cognitivos; factores psicológicos y conductuales (como falta de motivación, poca autoeficacia, impulsividad, edad joven)
Del tratamiento	Complejidad del régimen; efectos secundarios
Socioeconómica	Nivel educativo bajo; coste elevado de la medicación; poco apoyo social

adherencia relacionada con los costes de los beneficiarios más enfermos. La depresión duplica el riesgo de falta de adherencia a la medicación, incluso tras ajustar por edad, etnia, educación, apoyo social y gravedad de la enfermedad cardíaca<sup>522</sup>.

Los motivos para la falta de adherencia tienden a agruparse. Por ejemplo, un régimen farmacológico complejo puede ser importante para sujetos con enfermedad asintomática crónica o múltiples factores de riesgo; por otra parte, dichos individuos carecen de motivación o no comprenden el tratamiento con claridad. Esta situación exige que el médico proporcione consejos explícitos y claros y una atención continuada<sup>519</sup>. Sin embargo, el médico puede fracasar a la hora de comunicar las cuestiones más importantes del uso de la medicación (como los posibles efectos adversos, la duración del tratamiento y la frecuencia o el momento del día en que debe tomarse)<sup>523</sup>. Por lo tanto, es necesario que el médico reciba entrenamiento sobre la identificación de las razones de la falta de adherencia y la forma de mejorarla.

Una reciente revisión sistemática mostró que existen varios tipos de intervenciones efectivas para mejorar la adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas; sin embargo, el tamaño del efecto varió considerablemente, al igual que los resultados clínicos<sup>520</sup>. La reducción del número de tomas resultó en un efecto importante (tamaño del efecto, 0,89-1,20), pero otras intervenciones, como la monitorización repetida y la retroalimentación (tamaño del efecto, 0,27-1,2), sesiones informativas múltiples (tamaño del efecto, 0,35-1,13) e intervenciones conductuales combinadas (tamaño del efecto, 0,43-1,20), también resultaron eficaces en distinto grado, con efectos de discretos a importantes<sup>520</sup>.

En la práctica clínica, el médico debe valorar el grado de cumplimiento del tratamiento, identificar por qué motivos el paciente no cumple con el régimen prescrito y promover la adherencia a la medicación de acuerdo con los principios establecidos (tabla 19).

Además, puesto que incluso la adherencia al placebo mejora la supervivencia<sup>534</sup>, el médico debe ser consciente de que la adherencia a la medicación puede reflejar un mejor comportamiento general del paciente en lo que se refiere a la salud (véase el apartado 4.1).

La reducción del número de tomas para personas con riesgo elevado de ECV puede resultar en la prescripción de la llamada «polipastilla» o farmacoterapia combinada<sup>525,526</sup>. Recientemente, un estudio aleatorizado de fase II en individuos de mediana edad sin ECV demostró que la formulación «Polycap» reduciría oportunamente múltiples factores de riesgo<sup>527</sup>.

**Tabla 19****Recomendaciones para fomentar la adherencia al tratamiento**

- Proporcione consejos claros sobre los beneficios y posibles efectos adversos del tratamiento y sobre la posología y la duración del tratamiento
- Tenga en cuenta los hábitos y preferencias del paciente
- Reduzca el número de tomas al mínimo posible
- Pregunte al paciente, sin emitir juicios de valor, cómo cree que actúa la medicación y discuta las posibles razones para la falta de adherencia (efectos secundarios, preocupaciones, etc.)
- Implemente una monitorización repetida y retroalimentación
- En caso de no disponer del tiempo necesario, involucre a asistentes médicos o personal de enfermería siempre que sea necesario y posible
- En caso de que persista la falta de adherencia, ofrezca sesiones múltiples o combinadas de intervenciones conductuales

### Información nueva importante

- La evidencia indica que la reducción del número de tomas es la medida aislada más efectiva para mejorar la adherencia a la medicación.

### Lagunas en la evidencia

- La evidencia disponible es escasa en lo que se refiere a cuáles son las intervenciones más efectivas y cómo afectan a distintos grupos de población (p. ej., jóvenes/ancianos, mujeres/varones, nivel socioeconómico alto/bajo).
- Son necesarios más estudios sobre la «polipastilla» antes de poder considerar su uso en la práctica habitual.

## 5. ¿DÓNDE DEBEN OFRECERSE PROGRAMAS DE PREVENCIÓN?

### Mensaje clave

- La ECV es la más importante causa aislada de muerte tanto de varones como de mujeres y frecuentemente se puede prevenir.

### Introducción

Como se ha mencionado en el apartado 2, la prevención de la ECV es una estrategia para toda la vida, que debe comenzar antes del nacimiento educando a los padres, continuar en edades preescolares (guardería) y seguir hasta los cursos avanzados de secundaria. Durante esta fase, los esfuerzos se centrarán más en transmitir el placer de una alimentación saludable y las sensaciones positivas del bienestar asociado a la actividad física que en la prevención de la enfermedad. A la edad de 11-12 años (o antes, dependiendo del entorno social) se comenzará con la prevención y la educación sobre los riesgos del tabaquismo.

Dependiendo del sistema de salud, existen distintas opciones para promover la prevención ajustada al riesgo en la población adulta: actividades en la comunidad realizadas por personal de enfermería,

### Recomendaciones para la provisión de programas

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Las medidas para la prevención de la enfermedad cardiovascular deben incorporarse a la vida diaria de todas las personas, comenzando en la infancia y continuando en la edad adulta y avanzada	Ila	B	Fuerte	528

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

esfuerzos preventivos del médico general y del cardiólogo, programas hospitalarios y programas sociales.

Además, las medidas legislativas, como la restricción del uso de grasas trans o la protección de los no fumadores contra el «humo de segunda mano», y las actividades de organizaciones no gubernamentales y sociedades médicas para aumentar la conciencia social sobre los factores de riesgo se complementan unas a otras en los esfuerzos para lograr una población sana.

Tras un evento CV, los esfuerzos en prevención secundaria dentro de un programa estructurado de rehabilitación se han demostrado especialmente importantes y coste-efectivos.

Todas estas medidas son componentes importantes para la prevención de la ECV, pero para mejorar la salud de los ciudadanos de nuestras comunidades no podemos confiar únicamente en nuestro sistema de salud; como Brown y O'Connor expresaron: «Tenemos que crear comunidades sanas e incorporar la prevención en nuestra vida diaria como profesionales de la salud y como ciudadanos»<sup>529</sup>.

#### Información nueva importante

- Las leyes que prohíben fumar en espacios públicos han disminuido la incidencia de infarto de miocardio.

### 5.1. Prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: el papel de la enfermería

#### Mensaje clave

- Los programas de prevención coordinados por personal de enfermería son efectivos en distintos contextos de práctica clínica.

#### Recomendaciones relativas a programas coordinados por personal de enfermería

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Los programas de prevención coordinados por personal de enfermería deben estar adecuadamente integrados en los sistemas de salud	Ila	B	Fuerte	35,530, 531

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

En ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención secundaria se han evaluado distintos modelos de manejo de casos llevados por enfermería, y se han observado beneficios significativos en relación con factores de riesgo, tolerancia al ejercicio, control de la glucosa y uso apropiado de la medicación, junto con una reducción en la incidencia de eventos y mortalidad cardiacos, una mayor regresión de la aterosclerosis coronaria y una mejor percepción del paciente sobre su salud frente a los cuidados médicos convencionales<sup>530,531</sup>. Otros estudios han demostrado la eficacia de las consultas de enfermería para prevención respecto a la atención convencional, con mayor éxito en prevención secundaria que en prevención primaria<sup>532-534</sup>.

#### 5.1.1. Programas de prevención coordinados por enfermería que han sido efectivos en varios sistemas de salud

En el estudio EUROACTION, desarrollado en ocho países europeos sobre pacientes con EC y con alto riesgo de ECV, se evaluó un programa multidisciplinario de prevención coordinado por enfermería en hospitales y consultas de atención primaria<sup>35</sup>. La estrategia preventiva se centró en la familia, y en el grupo de intervención comparado con el grupo de atención convencional, llevó a cambios favorables en el estilo de vida relativos a la dieta y la actividad física y a un control más efectivo de factores de riesgo como la PA, tanto en los pacientes como en sus cónyuges. Uno de los puntos fuertes del estudio es que

demonstró la factibilidad de este tipo de programas en hospitales y consultas de atención primaria (no en consultas especializadas) en los sistemas de salud de ocho países europeos.

Las diferencias observadas en el grado de eficacia de estos programas podrían ser resultado de la inadecuada intensidad de la intervención, la inconsistencia de sus componentes o la falta de experiencia específica en este campo, además de la dificultad inherente a conseguir cambios significativos en múltiples factores de riesgo. Los modelos de manejo de casos llevados por personal de enfermería, más intensivos y con más contacto, se asociaron a mejores resultados, como regresión de la aterosclerosis y disminución de las tasas de eventos cardiacos<sup>535</sup>. El programa del estudio EUROACTION consistía en ocho consultas con un equipo multidisciplinario, asistencia a una sesión de trabajo en grupo y ejercicio supervisado durante un periodo de 16 semanas; en otros estudios se evaluaron intervenciones de menos duración.

#### 5.1.2. El contacto continuo es necesario para los cambios en el estilo de vida

Las estrategias utilizadas en varios estudios para obtener cambios de comportamiento y estilos de vida más saludables incluían: asesoramiento individualizado, comunicación del riesgo, decisiones médicas compartidas, participación de la familia, objetivos de tratamiento y motivación. Debido a las diferencias en la intensidad, la duración y los componentes de las intervenciones evaluadas en estos estudios, se desconoce la «dosis óptima» de contacto y los componentes más efectivos (y coste-efectivos) necesarios a largo plazo y cómo adaptar dichas variables a las características del paciente. Otras diferencias relativas a estos estudios son la duración y el tipo de entrenamiento del personal de enfermería y la participación de equipos multidisciplinarios. A pesar de estas diferencias, el éxito de las intervenciones confirma el principio básico de la necesidad de un contacto continuo para lograr cambios en el estilo de vida y mejorar la adherencia al tratamiento. Hacen falta más estudios para determinar el formato óptimo de las intervenciones destinadas a lograr una reducción perdurable del riesgo, y el grado de intensidad y adaptación de las intervenciones a personas con diferentes necesidades y niveles de riesgo en distintos contextos sanitarios y comunitarios. Aunque hay indicios de que estos modelos son coste-efectivos<sup>536,537</sup>, aún deben evaluarse adecuadamente, al igual que las medidas para conseguir una mayor conciencia sobre el riesgo y los cambios en el comportamiento en el contexto de la prevención primaria.

En un documento de consenso elaborado recientemente por varias sociedades de enfermería —Asociación de Enfermería para la Prevención Cardiovascular, Consejo de Enfermería Cardiovascular y Profesionales Afines (CCNAP) y el Consejo de Enfermería Cardiovascular de la AHA—, se hace un llamamiento a una mayor participación del personal de enfermería en la prevención de la ECV<sup>531</sup>. En ese documento se revisan diversos aspectos relacionados con la prevención: la necesidad de medidas preventivas en todo el mundo, la evidencia disponible sobre los programas de prevención liderados o coordinados por personal de enfermería, la prevención durante el curso de la vida, políticas de salud pública a distintos niveles y la preparación del personal de enfermería que va a asumir un papel activo en la prevención de la ECV.

La evidencia nos enseña que los programas multidisciplinarios de manejo y prevención para la reducción del riesgo CV coordinados por personal de enfermería son más efectivos que la atención médica convencional, y que dichos programas pueden adaptarse a distintos contextos sanitarios. La enfermería constituye un segmento muy importante del personal sanitario y, en muchos países, su formación incluye educar y asesorar al paciente, manejar los cambios del comportamiento y desarrollar habilidades comunicativas, todo ello necesario en los programas de prevención. En general, el personal de enfermería cuenta con la confianza de la población y se lo considera

una fuente fiable de información y ayuda; por otra parte, la enfermería suele asumir tareas de coordinación y colaboración con otros profesionales de la salud. En Europa, los retos que habría que superar son las diferencias entre distintos sistemas de salud y la heterogeneidad de la formación y la práctica profesional del personal de enfermería entre los distintos países, así como el grado de aceptación de que dicho personal tenga un papel más autónomo que el tradicional.

#### *Información nueva importante*

Los programas de prevención basados en consultas de enfermería o en intervenciones multidisciplinarias coordinadas por la enfermería son más efectivos que la atención médica convencional y pueden aplicarse en distintos contextos sanitarios.

#### *Lagunas en la evidencia*

- Para alcanzar una reducción persistente del riesgo en pacientes con enfermedad vascular o con alto riesgo, es necesario establecer la intensidad y la duración óptimas (y coste-efectivas) de los distintos componentes de una intervención.
- Se requiere más información para determinar los conocimientos y las habilidades requeridos para los programas de prevención y establecer programas educativos para garantizar la competencia profesional.

## **5.2. Prevención de la enfermedad cardiovascular en medicina general**

### **Mensajes clave**

- Se considerará el cribado de la población para identificar factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, en varones de edad  $\geq 40$  años y mujeres de edad  $\geq 50$  años o posmenopáusicas<sup>42</sup>.
- En medicina general, el médico de familia es la persona clave para iniciar, coordinar y proporcionar seguimiento a largo plazo para la prevención de la ECV<sup>538</sup>.

En Europa, los médicos de familia son fundamentales para la implementación y el éxito de los programas de prevención de la ECV. En la mayoría de los países, estos profesionales atienden más del 90% de las consultas y son los proveedores de la mayor parte de la atención sanitaria pública (cuidados preventivos, cribado de enfermedades, monitorización de enfermedades crónicas y seguimiento). En el caso de la prevención CV, tienen un papel fundamental en la identificación de individuos con riesgo CV pero sin enfermedad establecida y en la prescripción de intervenciones basadas en su perfil de riesgo.

### **5.2.1. Identificación de individuos con riesgo**

A pesar de la enorme carga de la ECV, numerosos pacientes siguen sin diagnóstico ni tratamiento. Incluso, entre los pacientes con enfermedad establecida hay lagunas sustanciales; de los pacientes en tratamiento hipolipemiente, el 43% no alcanzó el objetivo de colesterol total ( $< 4,5$  mmol/l, 175 mg/dl) en Europa<sup>5</sup>, mientras el 64% no alcanzó el objetivo de cLDL en Estados Unidos<sup>539</sup>. Otros aspectos que considerar son el tratamiento insuficiente y la escasa mejora a largo plazo en otros factores de riesgo CV, como el tabaquismo, la PA elevada y la obesidad<sup>540</sup>.

Los datos sobre prevención primaria son incluso peores, y posiblemente tengan relación con las dificultades adicionales de la estimación del riesgo en personas con mayor riesgo, que podrían beneficiarse de intervenciones terapéuticas. El cálculo del riesgo CV total requiere la sustitución de la clasificación dual clásica (sí o no; presente o ausente), por el concepto de riesgo como proceso continuo, que se utiliza en el sistema SCORE (véase el apartado 3.1.3). La mayoría de los sistemas actuales de estimación de riesgo CV se centra en el riesgo a corto plazo (5 o 10 años), por lo que, inevitablemente y según estos sistemas, los ancianos tienen un nivel alto de riesgo y los jóvenes lo

tienen bajo. Las calculadoras de riesgo durante el curso de la vida pretenden ofrecer otro método de estimación que sea menos dependiente de la edad. Las tablas de riesgo relativo en oposición al riesgo absoluto son otra opción para discutir el riesgo CV con adultos jóvenes.

### **5.2.2. Uso de las tablas de riesgo en la práctica clínica**

En una serie de estudios se ha investigado el uso que los médicos de atención primaria hacen de reglas de predicción y calculadoras de riesgo. Un estudio de la ESC desarrollado en seis países europeos indica las razones por las que el médico confía en su propia experiencia a la hora de prevenir y tratar la EC, y aunque la mayoría de los cardiólogos y médicos generales (85%) sabían que deben calcular el riesgo CV teniendo en cuenta todos los factores de riesgo, el 62% utilizaba métodos subjetivos en lugar de calculadoras de riesgo<sup>541</sup>. Los obstáculos más frecuentes para la implementación de las recomendaciones fueron: las políticas nacionales y locales (40%), adherencia al tratamiento (36%) y falta de tiempo (23%). Las propuestas para mejorar la implementación incluían el desarrollo de guías más sencillas, claras y fáciles de usar (respuestas inducidas, 46%; espontáneas, 23%) y los incentivos económicos (espontáneas, 24%).

Aunque utilizada por muchos médicos, la evaluación del riesgo basada en la intuición y la experiencia personal no es suficiente para calcular el riesgo real de ECV; en un estudio, un total de 139 médicos (110 médicos generales y 29 internistas) estimaron que el riesgo CV es menos grave que el calculado según las recomendaciones de la guía de la OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión<sup>542,543</sup>. Además, los médicos estaban menos dispuestos a prescribir fármacos antihipertensivos a pacientes identificados como candidatos a tratamiento según dicha guía.

### **5.2.3. Obstáculos para implementar la valoración sistemática del riesgo**

Además de las limitaciones inherentes a la estimación del riesgo en sí, se ha identificado una serie de obstáculos para la implementación de los sistemas actuales de estimación del riesgo en la práctica clínica. Una encuesta realizada entre médicos generalistas e internistas de dos regiones de Suiza reveló que el 74% nunca o casi nunca utilizaba los sistemas de estimación del riesgo<sup>544</sup>, debido al temor a una excesiva simplificación del cálculo de riesgo (58%) o a un uso excesivo de tratamiento farmacológico (54%). Más de la mitad de estos profesionales (57%) creía que la información numérica que resulta del cálculo del riesgo no ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas<sup>544</sup>. Un estudio cualitativo holandés sobre el uso de tablas de riesgo como componente fundamental de la estimación del riesgo en prevención primaria mostró que el conocimiento del médico sobre las tablas de riesgo y la capacidad para comunicárselo al paciente influye en su implementación<sup>545</sup>.

Los pacientes pueden tener dificultades para comprender las tablas de riesgo y su implicación en el desarrollo de la enfermedad<sup>546</sup>. La elaboración de materiales educativos para el paciente puede aumentar su comprensión y facilitar la comunicación entre el médico y el paciente. El tiempo destinado a cada consulta no permite alargarse en discusiones y se reconoce generalmente como uno de los obstáculos para la valoración del riesgo<sup>545,547</sup>.

Al médico también le preocupa que el riesgo esté sobrestimado en su población y que esto lleve a un uso excesivo de tratamientos farmacológicos<sup>545,547</sup>. Los resultados de un estudio noruego indican que el uso de las tablas SCORE duplicaría el número de individuos que requieren tratamiento para la prevención primaria de la ECV<sup>548</sup>. Los varones y los ancianos serían los individuos con mayor tendencia a requerir tratamiento hipolipemiente. Un mayor número de pacientes tratados implica mayores gastos sanitarios. Sin embargo, en el Reino Unido, las estrategias diseñadas para el uso eficiente de los recursos y la identifi-

cación del 70% de la carga de la ECV mostraron que la priorización de pacientes por su riesgo CV reduce los costes sanitarios en 45.000 libras respecto a una estrategia basada en la DM y la hipertensión<sup>547</sup>.

#### 5.2.4. Métodos para mejorar la concienciación y la implementación de la estratificación del riesgo

Es necesario aumentar entre los pacientes, los profesionales médicos y los responsables políticos o económicos la concienciación sobre lo importante que es estratificar el riesgo. Para ello se deberá utilizar también los medios de comunicación no especializados. El beneficio individual percibido es un factor clave en muchos pacientes. La implementación de la estimación del riesgo podría mejorar mediante la aplicación de dos estrategias: los incentivos y la informatización. Los incentivos se han demostrado eficaces en el Reino Unido, donde el plan *Quality and Outcomes Framework* (QOF) relaciona la atención primaria con objetivos específicos basados en la evidencia y la prestación de servicios sanitarios<sup>549</sup>. El QOF integraba pagos (una forma de remuneración basada en el rendimiento) por la estimación del riesgo de pacientes de atención primaria para el registro sobre hipertensión de 2009.

La informatización puede aplicarse a diferentes niveles, pero idealmente debería abarcar los tres niveles que a continuación se detallan. La autoevaluación del paciente puede realizarse mediante herramientas informáticas *online*, como el sistema SCORE. Los calculadores *online* disponibles calculan el riesgo, aunque no dispongan de los valores de PA o colesterol. La desventaja de esta opción es que el paciente tiene que estar muy motivado y tener habilidades informáticas.

Para pacientes de alto riesgo, la estimación puede basarse en datos clínicos preexistentes, para generar una lista de individuos priorizada por su probabilidad de riesgo en un análisis más completo; de esta forma, el médico reduce costes al atender primero a los individuos que más lo necesitan. Esta opción requiere una base de datos electrónica muy competente y una financiación económica importante, pero permite incluir a todos los pacientes, proporciona un enfoque racional para la identificación de los pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento y prioriza la atención.

Por último, las calculadoras integradas proporcionan automáticamente una estimación de riesgo CV a partir de los datos extraídos de la historia clínica electrónica del paciente. En Nueva Zelanda, por ejemplo, las mejoras introducidas en el *software* del sistema informático de atención primaria tuvieron un gran éxito, y aumentaron la tasa de cribado de riesgo CV del 7 al 53,5% durante 12 meses (n = 6.570)<sup>550</sup>. En otro estudio, la integración de un «sistema *online* de ayuda para la toma de decisiones» (PREDICT-CVD) con la información de historias clínicas electrónicas aumentó por 4 la estimación del riesgo CV en un centro de atención primaria (3.564 pacientes)<sup>551</sup>. La desventaja de esta estrategia es la necesidad de disponer de historias clínicas electrónicas, la falta de datos en las historias y la falta de uniformidad de los métodos de estimación.

#### 5.2.5. Mejor manejo de los factores de riesgo

En la mayoría de los países, la medicina general tiene un papel insustituible en el cribado y la identificación de los pacientes que requieren prevención CV primaria, aunque su función es fundamental también para el control y el seguimiento de los pacientes en quienes se haya detectado alto riesgo y para garantizar las intervenciones oportunas. Tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, es frecuente la implementación de estrategias para un mejor manejo del paciente que incluyen intervenciones sobre el estilo de vida y tratamientos.

##### Información nueva importante

- Las barreras que dificultan la implementación de la prevención ajustada al riesgo son múltiples: se considera que la estimación del

riesgo requiere mucho tiempo, simplifica situaciones complejas y puede resultar en un uso excesivo de fármacos.

- El consumo de recursos derivado de la estimación del riesgo probablemente produzca una reducción de los costes sanitarios en el futuro.

##### Lagunas en la evidencia

- No se ha demostrado una reducción de las complicaciones graves con la aplicación de la estimación de riesgo en medicina general, comparada con el tratamiento de factores específicos.

- El uso de una estimación de riesgo basada en la historia clínica electrónica es prometedora, pero todavía tiene que probarse en medicina general.

### 5.3. Prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: el papel del cardiólogo

#### Mensajes clave

- Se debe consultar al cardiólogo en caso de que la indicación de medicación preventiva sea incierta o cuando las medidas preventivas sean difíciles de aplicar<sup>82,437,552</sup>.

- Tras un evento o intervención cardiaca, el cardiólogo de referencia debe revisar las recomendaciones dadas al paciente en el hospital antes del alta hospitalaria<sup>82,437,552</sup>.

#### 5.3.1. El cardiólogo en la práctica general: el papel del especialista

Los cardiólogos de atención ambulatoria tienen un papel esencial en la prevención CV por su papel de consultores del médico generalista o internista. Además, el cardiólogo es el responsable de la evaluación de los pacientes con problemas CV referidos por el médico de familia. El examen del cardiólogo normalmente incluye la determinación de la capacidad de ejercicio, medición del ITB, la evaluación de la estructura y la función cardíacas mediante ecocardiografía y la valoración de la presencia de aterosclerosis preclínica mediante ultrasonidos vasculares. En numerosos pacientes sin riesgo significativo aparente, este examen cambia notablemente su perfil de riesgo.

Si bien la identificación y el tratamiento inicial de los factores de riesgo y el asesoramiento sobre cambios en el estilo de vida son responsabilidad del médico de familia, se debe consultar al cardiólogo en caso de dudas sobre la medicación preventiva o cuando las medidas preventivas sean difíciles de aplicar (p. ej., adicción a la nicotina, obesidad «rebeldé», efectos secundarios o efecto insuficiente de la medicación).

El consejo del cardiólogo también es necesario cuando se sopesa la terapia de sustitución hormonal con los síntomas y el riesgo CV total; también aconseja sobre el tratamiento con fármacos antiagregantes para pacientes sometidos a ICP que requieran anticoagulación oral adicional (p. ej., pacientes con FA crónica o con prótesis valvular mecánica).

#### 5.3.2. Implementación de la medicina basada en la evidencia

El cardiólogo es el médico que, basándose en las guías actuales, revisa con el paciente las recomendaciones del alta hospitalaria después de un evento o intervención cardiaca, e implementa la estrategia de tratamiento que se va a seguir. También ayuda al paciente a cumplir con las recomendaciones, proporcionándole información escrita y controlando, a intervalos regulares, que el paciente alcanza los objetivos del tratamiento<sup>82,552</sup>. Esta atención del cardiólogo tiene un impacto significativo en el pronóstico a medio plazo<sup>250,437</sup>. Cuanto más se base la atención en las guías y en las medidas de control, mejor será el impacto en la prevención y los eventos recurrentes<sup>82,437</sup>.

### 5.3.3. Mejora de la atención sanitaria mediante el uso de registros electrónicos

Para el cardiólogo de referencia, el mayor uso de las historias clínicas electrónicas puede tener un impacto positivo en la prevención CV. La capacidad para identificar sistemáticamente a todos los pacientes con factores de riesgo, resolver y documentar las barreras para la falta de atención y controlar el grado de implementación de la reducción del riesgo a intervalos predeterminados debería reflejarse en mejores resultados. La calidad de la atención y la adherencia a las recomendaciones guardan relación con la exactitud de los informes médicos del paciente<sup>437</sup>.

Se debe considerar entrenar a los cardiólogos de referencia específicamente en el uso de historias médicas electrónicas para implementar y mantener las estrategias de prevención a largo plazo. Es importante garantizar la confidencialidad de los datos.

#### Información nueva importante

- Cuanto más se base la atención en las guías y en las medidas de control, mejor será el impacto en la prevención y los eventos recurrentes.

#### Lagunas en la evidencia

- Se tiene que evaluar el impacto positivo del uso de historias médicas electrónicas en la prevención CV para mejorar la comunicación entre distintos profesionales sanitarios y sopesarlo con los riesgos de una posible pérdida de confidencialidad de los datos.

### 5.4. Atención primaria basada en programas de autoayuda

En numerosos países, las fundaciones del corazón (que forman parte de la Red Europea del Corazón) apoyan programas de autoayuda para pacientes cardíacos que organizan sus propias sesiones de grupo. La mayoría de estos programas están organizados por pacientes con ECV de diversa índole (infarto de miocardio, ICP, CABG o IC congestiva). Para estos pacientes, la información sobre la importancia de los tratamientos basados en las guías de práctica clínica es esencial para mantener el tratamiento preventivo óptimo, que suele abandonarse en los primeros 6 meses tras el alta por infarto de miocardio, ICP o CABG<sup>250</sup>. Las sesiones de ejercicio semanales o cada 2 semanas guiadas por un fisioterapeuta, con o sin supervisión médica, ayudan a resaltar la importancia de mantener una buena forma física. Por otra parte, la aparición de angina con esfuerzos superiores a los alcanzados en la vida diaria puede poner de manifiesto la necesidad de una consulta con el cardiólogo.

En los grupos de autoayuda de pacientes con IC congestiva, hay que resaltar: el control del peso con un uso adecuado de diuréticos; un nivel bajo de ejercicio, incluso en las sesiones de entrenamiento, y el mantenimiento de la fuerza muscular con ejercicios de fuerza y resistencia de grupos específicos de músculos para evitar el sobrees-

fuerzo. Este entrenamiento también puede ofrecerse en programas estructurados de rehabilitación cardíaca<sup>205</sup>.

Los pacientes con FA o reemplazo valvular con prótesis mecánicas, que necesitan anticoagulación oral de por vida, deberían recibir información sobre los principios básicos de este tratamiento; además, pueden aprender a determinar en casa su razón internacional normalizada (INR) semanalmente y a regular la dosis de antagonistas de la vitamina K para mantener su INR dentro de los estrictos límites requeridos para evitar sangrados o eventos tromboembólicos. Aunque no se observaron cambios en las tasas de complicaciones graves, el autocontrol permite más independencia y mejor calidad de vida<sup>553</sup>. Los pacientes con prótesis valvular mecánica son más complejos a la hora de afrontar una intervención quirúrgica no cardíaca (cirugía de próstata o tumores, reemplazo de cadera o rodilla, extracciones dentales u otros procedimientos), lo que requiere un manejo más sofisticado de la anticoagulación y asesoramiento sobre la profilaxis contra la endocarditis bacteriana.

Las publicaciones orientadas al paciente, generalmente publicadas por las fundaciones del corazón, ayudan a mantener la concienciación del paciente sobre la necesidad de una terapia óptima, y tratan temas como la importancia de un estilo de vida saludable para controlar o reducir distintos factores de riesgo (ausencia de tabaquismo, aumento de la actividad física regular o la dieta de tipo mediterráneo)<sup>554</sup>. Se suelen tratar también nuevos avances en atención sanitaria y los efectos secundarios de los medicamentos más utilizados, como estatinas, inhibidores plaquetarios y amiodarona. La idea de los programas de autoayuda es aumentar la responsabilidad del paciente en el manejo de la enfermedad y que, a la hora de asesorarle, sea un interlocutor más informado. Los programas de autoayuda forman parte de una red social que sirve como plataforma para el apoyo mutuo y el intercambio de ideas y la comunicación entre pacientes con la misma enfermedad. Pueden facilitar el manejo terapéutico y mejorar la calidad de vida de los pacientes que se ayudan entre sí a sobrellevar la enfermedad en el día a día.

#### Información nueva importante

- Los grupos de autoayuda aumentan la independencia y mejoran la calidad de vida.

#### Lagunas en la evidencia

- No se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado para evaluar el efecto de los grupos de autoayuda en los eventos CV graves.

### 5.5. Programas hospitalarios: servicios hospitalarios

#### 5.5.1. Recomendaciones basadas en la evidencia para el alta hospitalaria necesarias para una terapia óptima

Tras un evento coronario, las guías sobre manejo de la enfermedad recomiendan distintas modalidades de tratamiento para minimizar el riesgo de que ocurran otros eventos CV. Sin embargo, un estudio observacional mostró que, de un total de 5.353 pacientes con IAM, sólo a la mitad se le dio el alta con tratamiento óptimo según las recomendaciones estándar de dichas guías<sup>555</sup>.

#### Recomendaciones relativas a programas de autoayuda

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Los pacientes con enfermedad cardíaca pueden participar en programas de autoayuda para incrementar o mantener su conciencia sobre la necesidad de controlar los factores de riesgo, mantener una buena forma física o autocontrolar eficientemente el tratamiento anticoagulante oral	Ila	B	Fuerte	553

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### Recomendaciones relativas a programas basados en el hospital

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Antes del alta hospitalaria, todos los pacientes con enfermedad cardiovascular deben recibir recomendaciones claras y basadas en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento para minimizar los eventos adversos	I	B	Fuerte	250,555

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

El porcentaje de pacientes que reciben el alta con tratamiento médico óptimo varía entre pacientes con diferentes diagnósticos, entre ancianos y jóvenes, entre mujeres y varones, y después de diferentes procedimientos o entre instituciones distintas<sup>556</sup>; los pacientes dados de alta sin tratamiento óptimo tienen peor pronóstico al año<sup>555</sup>. En el programa nacional «*Get with the Guidelines*» de la AHA, se evaluó el impacto pronóstico de la medicación prescrita antes del alta, que incluía IECA, aspirina, bloqueadores beta y tratamiento hipolipemiente, además de asesoramiento y el consejo de dejar de fumar. La adherencia «libre de defectos» (100%) fue más elevada en los pacientes de ICP (71,5%), seguidos por los pacientes de CABG (65,1%) y, por último, los pacientes no sometidos a intervención (62,1%). El análisis multivariable ajustado por 14 variables clínicas confirmó que la adherencia a todas las indicaciones evaluadas fue significativamente más elevada en pacientes de ICP que en los de CABG, mientras que en pacientes no intervenidos fue la más baja<sup>556</sup>. La nueva guía de la ESC proporciona una lista de control que hay que revisar durante el alta hospitalaria para asegurar la implementación de la modificación intensiva de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida en todos los pacientes con SCA, incluida la recomendación de participar en un programa de prevención y rehabilitación cardíaca<sup>557</sup>.

### 5.5.2. Los programas sistemáticos de mejora de la calidad son esenciales

La introducción de un programa intensivo, orientado a procesos, de educación y mejora de la calidad, basado en la guía de prevención secundaria del ACC/AHA (2001)<sup>558</sup>, resultó en una mejora significativa de las tasas de adherencia al tratamiento indicado durante el alta hospitalaria que incluía aspirina, IECA, fármacos hipolipemiantes, asesoramiento para dejar de fumar y consejos sobre la dieta<sup>559</sup>.

Un estudio aleatorizado sobre pacientes de cirugía de *bypass* de 458 hospitales evaluó la eficacia de un programa de baja intensidad de mejora de la calidad que incluía listas de control y materiales educativos y activación conductual del paciente en los que se señalaba la importancia de la medicación y la modificación del estilo de vida para la prevención secundaria. Se observó un aumento significativo en las tasas de prevención secundaria óptima, con mayor adherencia a las recomendaciones en todos los subgrupos, especialmente en mujeres y ancianos; se eliminaron prácticamente todas las deficiencias de tratamiento que existían previamente, y se observó un uso más adecuado del tratamiento hipolipemiente y los IECA y del asesoramiento sobre el abandono del tabaquismo. El estudio muestra que hay una curva de aprendizaje: durante los primeros 2 años aumentó la adherencia de los médicos a las recomendaciones para el alta hospitalaria<sup>560</sup>.

Por lo tanto, se debe ofrecer programas estructurados para la implementación de las recomendaciones relativas al alta hospitalaria de los pacientes y establecidas en las guías de práctica clínica, al objeto de alcanzar el mayor número posible de pacientes que reciben los tratamientos recomendados: requisito indispensable para la buena adherencia a largo plazo a dichos tratamientos.

#### Información nueva importante

- La aplicación de programas de mejora de la calidad aumenta la adherencia a las recomendaciones establecidas para el alta hospitalaria.

#### Lagunas en la evidencia

- No hay suficiente evidencia de que los esfuerzos para mejorar la prescripción de tratamiento óptimo durante el alta mejore el mantenimiento de las medidas de prevención secundaria a largo plazo y resulte en una reducción de eventos cardíacos.
- Pueden ser necesarias medidas de refuerzo a intervalos adecuados.

## 5.6. Programas hospitalarios: centros especializados en prevención

Tras un evento CV, tiene tanta importancia cumplir con la medicación prescrita como mejorar continuamente el estilo de vida para reducir el riesgo de eventos isquémicos recurrentes. En ensayos clínicos aleatorizados con un régimen estructurado de tratamiento y frecuente seguimiento tras un SCA, se observaron tasas más elevadas de adherencia y tasas más bajas de eventos<sup>561</sup>.

### Recomendaciones relativas a los centros especializados en prevención

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	GRADE	Ref.
Todos los pacientes que requieren hospitalización o una intervención invasiva tras un evento isquémico agudo deben participar en un programa de rehabilitación cardíaca para mejorar el pronóstico mediante la modificación de los hábitos de vida y la mejor adherencia al tratamiento	Ila	B	Fuerte	205,250

Ref.: referencias.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 5.6.1. Los centros de rehabilitación cardíaca ayudan a mejorar el estilo de vida

En la práctica habitual, la adherencia a las recomendaciones sobre el estilo de vida y el régimen de tratamiento suele disminuir en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria. La adherencia a los consejos sobre el comportamiento (dieta, ejercicio y abandono del tabaquismo) tras un SCA se asoció a un riesgo de eventos CV recurrentes significativamente más bajo que con la falta de adherencia<sup>250</sup>. Tras un evento o intervención cardíacos, la rehabilitación en un centro especializado ayuda a mantener a largo plazo la adherencia al tratamiento óptimo por medio de la educación del paciente y el énfasis en la importancia de mantener los tratamientos y los cambios en el estilo de vida que se han recomendado.

### 5.6.2. La rehabilitación cardíaca es coste-efectiva

La rehabilitación cardíaca se considera una intervención coste-efectiva tras un SCA; mejora el pronóstico porque reduce el número de hospitalizaciones sucesivas y los gastos sanitarios, a la vez que prolonga la vida<sup>562</sup>. La rehabilitación cardíaca tras un evento cardíaco es una recomendación de clase I de ESC, AHA y ACC<sup>139,205,563,564</sup>.

Si bien los componentes fundamentales y los objetivos de la rehabilitación cardíaca están estandarizados y documentados en una declaración de opinión de expertos<sup>205</sup>, la estructura y el tipo de las unidades de rehabilitación pueden variar de un país a otro. La tradición del propio sistema de salud y las consideraciones económicas tienen un papel importante. En algunos países europeos existe la opción de los centros residenciales de rehabilitación cardíaca, donde el paciente se instala durante 2 o 3 semanas en un ambiente ideal y controlado para familiarizarse con la medicación y prepararse para un estilo de vida saludable; estas estancias suelen seguirse de sesiones ambulatorias en el entorno doméstico. Otros países prefieren la rehabilitación en centros ambulatorios en los que el paciente asiste a una o dos sesiones semanales de rehabilitación durante varios meses e intenta aplicar las recomendaciones sobre el estilo de vida en su entorno habitual, incluso después de reincorporarse a su trabajo.

En un estudio multicéntrico de 3 años de duración, se comparó un programa a largo plazo de intervenciones educativas, conductuales, reforzadas y multifactoriales, coordinado por cardiólogos con un programa convencional de rehabilitación tras el infarto de miocardio en un centro de rehabilitación. El programa de intervenciones se demostró más eficaz por sus efectos positivos en los factores de riesgo y mayor adherencia a la medicación a lo largo del tiempo, con una mejoría significativa en los hábitos de vida (ejercicio, dieta, estrés psicológico y peso corporal). Los resultados indican, además, una reducción de los objetivos clínicos: una reducción del 33% ( $p = 0,02$ ) en las variables combinadas de mortalidad CV, infarto de miocardio no mortal e ictus; del 36% ( $p = 0,02$ ) en muerte cardiaca e infarto de miocardio no mortal; del 32% en la tasa total de ictus y del 21% en la mortalidad total (no significativo)<sup>565</sup>.

### 5.6.3. Retos en rehabilitación cardiaca: mujeres y comorbilidades

Como resultado de las intervenciones de rehabilitación cardiaca se espera mayor control de los síntomas y estabilidad clínica, una reducción del riesgo CV total, mayor adherencia a la medicación y mejor perfil de comportamiento. Estos resultados se asocian a mejores calidad de vida y pronóstico, pero para mejorar la adherencia a la medicación y los cambios en el estilo de vida, es necesario hacer esfuerzos a largo plazo y mantener las medidas preventivas más allá de las fases iniciales de la enfermedad.

Son desafíos específicos de los programas de rehabilitación los pacientes mayores, las mujeres<sup>205,566</sup> y los pacientes con entidades comórbidas, como accidente isquémico transitorio o ictus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ERC. Un nuevo reto en toda Europa es la atención de las necesidades de minorías étnicas que pueden tener distintos valores culturales o escaso dominio de la lengua del país donde residen<sup>205</sup>. El éxito de los esfuerzos en prevención secundaria y rehabilitación depende de la atención y el apoyo que reciba el individuo, lo que incluye un examen exhaustivo de su estado clínico, no sólo de la función CV, sino también de la comorbilidad y los factores psicosociales.

### 5.6.4. Las sesiones repetidas mejoran la adherencia al plan de tratamiento

Los resultados de un estudio observacional a gran escala indican que el grado de asistencia a las sesiones de rehabilitación (duración e intensidad de la intervención y motivación del participante) se correlaciona con un mejor pronóstico<sup>67</sup>. Este hallazgo se corroboró en el estudio GOSPEL (*Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI*), en el que las intervenciones a largo plazo fueron más efectivas que los cursos de corta duración<sup>565</sup>.

Probablemente tenga menos importancia que el curso se realice de forma ambulatoria o en residencia; sin embargo, la duración del programa, el nivel educativo y la motivación del paciente son importantes para los resultados a largo plazo<sup>205</sup>.

La tasas de participación en programas de rehabilitación tras un evento cardiaco son mucho más bajas que lo deseable: en Europa, sólo alrededor del 30% de los pacientes elegibles participan en estos programas, con grandes variaciones entre países<sup>5</sup>. A pesar de que, desde una perspectiva social, la rehabilitación cardiaca es coste-efectiva, aumentar las tasas de participación en estos programas va a suponer un gran reto en toda Europa.

#### Información nueva importante

- La rehabilitación cardiaca es coste-efectiva para la reducción del riesgo de eventos CV.

#### Lagunas en la evidencia

- Se desconoce la duración óptima de los programas de rehabilitación cardiaca.

## 5.7. Programas de organizaciones no gubernamentales

### Mensaje clave

- Las organizaciones no gubernamentales son importantes colaboradoras de los profesionales sanitarios para el fomento de la prevención CV.

Con base en Bruselas, la Red Europea del Corazón (EHN) es la alianza de las fundaciones del corazón y organizaciones no gubernamentales afines de toda Europa, con organizaciones asociadas de 26 países. La EHN lidera y promueve la prevención —especialmente de las enfermedades cardiacas y el ictus— mediante la defensa, el apoyo y la educación del paciente, para que estas enfermedades dejen de ser la causa más importante de muerte prematura y discapacidad en toda Europa<sup>568</sup>.

Para alcanzar sus objetivos, la EHN ejerce su influencia en los responsables políticos europeos a favor de un estilo de vida cardiosaludable, establece y alimenta vínculos entre organizaciones dedicadas a la promoción de la salud y la prevención cardiovascular, reúne y difunde información relevante a la promoción de la salud y refuerza la capacidad de acción de sus miembros.

La EHN desarrolla su actividad mediante grupos de expertos en temas como: nutrición para un corazón sano, política antitabaco y promoción del abandono del tabaquismo, salud laboral y factores psicosociales, y la actividad física como parte natural de la vida diaria.

La EHN facilita el trabajo en red de las organizaciones miembro colaborando activamente en la ayuda a pacientes con enfermedades cardiacas e ictus. Aproximadamente, la mitad de sus miembros forman parte de esta categoría. Las organizaciones de pacientes CV proporcionan y promueven la colaboración entre los propios pacientes, producen folletos informativos y materiales en la red y promueven la rehabilitación cardiaca.

## 5.8. Acciones en política europea

### Mensaje clave

- La Carta Europea sobre la Salud del Corazón marca el inicio de una nueva era de compromiso político con la prevención cardiológica.

En 2002, el Comité Ejecutivo de la Sociedad Europea de Cardiología puso en marcha su compromiso en materia de política sanitaria al declarar una estrategia para reducir en un 40% las muertes por ECV en los Estados miembro. Era evidente que para lograr una repercusión en la adopción de políticas sanitarias a escalas europea y nacional era necesario forjar alianzas fuertes con otras organizaciones no gubernamentales, fundamentalmente la EHN, y autoridades sanitarias nacionales y europeas. La tarea comenzó con la presentación de información certera y estadísticas alarmantes de la enorme carga e inequidad de la ECV en Europa, que resultó en el llamamiento a la acción de los Estados miembros y la Comisión Europea para abordar el problema de la ECV.

Esta iniciativa se siguió en 2004 con la colaboración con la presidencia europea, ocupada por Irlanda. Se llegó a la conclusión de que, en la mayoría de los casos, la ECV se puede prevenir mediante cambios en el estilo de vida y el uso de tratamientos existentes. Las «Conclusiones del Consejo Europeo sobre la Enfermedad Cardiovascular» que siguieron fueron la primera declaración política de la UE en que se reconoce la necesidad de mejorar la salud CV en Europa. La fructífera colaboración con las presidencias de Luxemburgo, Austria y Portugal, junto a la EHN, prepararon el camino para la creación de la Carta Europea sobre Salud Cardiovascular. Este documento se presentó al Parlamento Europeo en junio de 2007 y lo respaldaron la Comisión Europea y la OMS-Europa. Se sentaron así las bases para la Resolución del Parlamento Europeo «Medidas para combatir las enfermedades cardiovasculares», el acuerdo político más importante hasta la fecha sobre la necesidad de prevención CV en Europa<sup>568</sup>. La

carta expone las metas y los objetivos universales para la prevención CV y describe las medidas necesarias para alcanzarlos. Se tradujo a 26 idiomas y lo adoptaron oficialmente 30 Estados miembros de la UE y otros países europeos<sup>6</sup>.

Posteriormente, aconsejada por responsables políticos, la ESC reconoció la importancia de unificar fuerzas con las empleadas en la lucha contra otras enfermedades para conseguir una voz más potente e influyente. Para ello había que superar el reto político de reunir a científicos de diversas áreas para transmitir un mensaje que beneficiase a la lucha contra todas las enfermedades representadas. En junio de 2009, la ESC invitó a distintas sociedades médicas representantes de la DM, las enfermedades respiratorias y el cáncer para determinar los factores comunes que afectan a la salud, identificar áreas con suficiente evidencia para establecer recomendaciones y discutir futuras colaboraciones. Se identificaron cuatro factores de riesgo con suficientes puntos en común para justificar una acción conjunta: el

tabaco, la nutrición, el consumo de alcohol y la inactividad física. De esta forma se estableció la Alianza Europea de las Enfermedades Crónicas. Actualmente, esta alianza está formada por diez organizaciones sin ánimo de lucro que representan a más de 100.000 profesionales de la salud. Aborda todas las enfermedades crónicas no trasmisibles más importantes y la enfermedad hepática<sup>172</sup>. Por su capacidad potencial para el control de los factores de riesgo en la población, esta alianza puede tener un gran impacto en la salud pública y la reducción de costes sanitarios.

Para finalizar, los autores de esta guía esperan que este documento sirva para promover una colaboración real entre políticos, médicos y profesionales afines, sociedades científicas, fundaciones del corazón, organizaciones voluntarias y asociaciones de consumidores para el fomento de la salud en la población y la prevención primaria y secundaria en la práctica clínica, según la evidencia científica recabada en ensayos clínicos y estudios observacionales de poblaciones.

El texto CME «Guías europeas sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012)» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). La EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* ([http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup\\_cme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj)) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

## BIBLIOGRAFÍA

- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
- World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
- Last JM, editor. A Dictionary of Epidemiology. 4.ª ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Ferret BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med*. 2010;170:27-40.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
- O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16 Suppl 2:S58-60.
- Wolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. *Am J Prev Med*. 1999;17:260-8.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317:858-61.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
- Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. The prevention and control of major cardiovascular diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
- Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart*. 2009;95:740-6.
- European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition.
- Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:333-50.
- Tunstall-Pedoe H. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>
- Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2128-32.
- Vander Stichele C, De Bacquer D, De Henauw S, Vannote P, Gevaert S, Populier N, et al. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15 Suppl 1:S1-31.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-8.
- Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, et al. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ*. 2006;332:659-62.
- Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999;319:1403-7.
- Painter RC, De Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:322-7; quiz 466-327.
- Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens*. 2003;16:549-55.
- Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-72.
- Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2008;23:119-27.
- Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet*. 1997;349:570; author reply 572-3.
- McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation*. 2001;104:19-24.
- Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1772-77.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
- Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet*. 2011;378:752-3.
- Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J*. 2009;30:1027-9.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic



- high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:530-40.
35. Wood DA, Koteva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1999-2012.
  36. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115:1481-501.
  37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
  38. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 1994;15:1300-31.
  39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22:554-72.
  40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis.* 1998;140:199-270.
  41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1991;121:293-8.
  42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
  43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2001;22:740-50.
  44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:S1-10.
  45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
  46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA.* 2004;292:1462-8.
  47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol.* 2000;29:49-56.
  48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:304-14.
  49. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis.* 2009;206:611-6.
  50. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:304-14.
  51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis.* 2009;206:611-6.
  52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000.
  53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem.* 2008;54:11-3.
  54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2:325-33.
  55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115:450-8.
  56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010;159:612-619.e613.
  57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1993;70:49-55.
  58. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, et al. Relation of heart rate at rest and long-term (20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol.* 2009;103:279-83.
  59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA.* 2011;306:2579-87.
  60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:817-21.
  61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
  62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7.
  63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550-60.
  64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:807-16.
  65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
  66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1:92-7.
  67. Ehrenthal DB, Jurkovic C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W, Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, DeBacquer D, McGorrian CM, Dudina A, Graham IM, on behalf of the SCORE and FINRISK Investigators. Cardiovascular risk age: Concepts and practicalities. *Heart.* 2012;98:941-6.
  68. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;31:2351-8.
  69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Disponible en: <http://apps.who.int/ghodata/>
  70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217 Suppl 1:1-44.
  71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet.* 2010;Chapter 1:Unit 1 16.
  72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA.* 2010;303:631-7.
  73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol.* 2001;87:129-35.
  74. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, et al. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med.* 2010;12:228-35.
  75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One.* 2010;5:e9220.
  76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation.* 1999;99:1165-72.
  77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16 Suppl 2:S43-7.
  78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326:1419.
  79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging.* 2004;4:1.
  80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med.* 2008;358:1394-16.
  81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ.* 2001;323:541-5.
  82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation.* 2011;123:1243-62.
  83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger W, et al. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:128-34.
  84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, et al. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:2095-103.
  85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimo D, Medina V, et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:600-8.
  86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med.* 2010;363: 2611-20.
  87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007;93:172-6.
  88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA.* 2010;303:1159-66.
  89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation.* 2005;111:3063-70.

90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006;114:2619-26.
91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:1063-72.
92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med*. 2004;164:1514-8.
93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med*. 2005;67:869-78.
94. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev*. 2009;17:83-97.
95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:513-8.
96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2007;69:509-13.
97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000;284:3008-14.
98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease, a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002;23:51-61.
99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65:201-10.
100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27:2763-74.
101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66:802-13.
102. Van Melle JP, De Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, Van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66:814-22.
103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:1919-24.
104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J*. 2000;21:1072-80.
105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1153-60.
106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med*. 2009;71:798-804.
107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:62-71.
108. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2021-7.
109. Szekeley A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekeley J, Kertai MD, et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery — a 4-year follow-up study. *Psychosom Med*. 2007;69:625-31.
110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2010;72:9-15.
111. Roest AM, Martens EJ, De Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:38-46.
112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, De Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2010;72:563-9.
113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:936-46.
114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:1555-60.
115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:546-57.
116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health*. 1999;89:315-21.
117. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*. 2008;29:640-8.
118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:637-51.
119. Whooley MA, De Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008;300:2379-88.
120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2002;23:13-25.
121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*. 2000;108:2-8.
122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ*. 2001;323:666-9.
123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease — recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:75-9.
124. Thoms BD, De Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*. 2008;300:2161-71.
125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1169-77.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132-40.
127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol*. 2007;166:867-79.
128. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010;170:1622-31.
129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:159-65.
130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-94.
132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol*. 2000;35:699-706.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-21.
134. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med*. 2002;136:873-83.
135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270:465-9.
136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
137. Van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart*. 2009;95:1607-11.
138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J*. 2011;32:3070-2.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
140. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024-35.
141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography—an acceptable alternative? *N Engl J Med*. 2001;345:1909-10.
142. Van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ, Bongaerts AH, De Bruin HG, Wielopolski PA, et al. Comparison of coronary imaging between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol*. 2002;90:58-63.
143. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, et al. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1708-15.
144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, et al. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2756-61.
145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall

- imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation*. 2002;106:296-9.
146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101:E16-E22.
  147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757-60.
  148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303.
  149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis*. 2001;155:499-508.
  150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5-12.
  151. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:1189-91.
  152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol*. 2002;82:297-8; author reply 299.
  153. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology*. 1998;208:807-14.
  154. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:451-7.
  155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*. 2009;95:1056-60.
  156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1253-60.
  157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1506-11.
  158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:404-11.
  159. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J*. 2002;23:1596-603.
  160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular diseases: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1986-993.1993a-b.
  161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218:263-71.
  162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-11.
  163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-8.
  164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J*. 2004;45:333-7.
  165. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121:357-65.
  166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
  167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-60.
  168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1310-4.
  169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171:1797-803.
  170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
  171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322-32.
  172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
  173. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2007;167:1122-9.
  174. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
  175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
  176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290:1906-14.
  177. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1910-3.
  178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, De Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25:728-34.
  179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.
  180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 1995;22:699-709.
  181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342:1802-13.
  182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000;30:328-38.
  183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2613-4.
  184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:350-6.
  185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
  186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31:1000-6.
  187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:295-307.
  188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fashihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:262-7.
  189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:1837-43.
  190. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356:911-20.
  191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*. 2003;326:256-7.
  192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:5119-25.
  193. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*. 1999;1:108-10.
  194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:587-98.
  195. Dusseldorp E, Van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18:506-19.
  196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55:305-12.
  197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659-72.
  198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:3109-17.
  199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2972-84.
  200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD002902.
  201. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ*. 2010;340:c1900.
  202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes

- for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:406-41.
203. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2.<sup>a</sup> ed. Washington: US Department of Health & Human Services; 1996.
  204. Balady GJ, Williams MA, Ades P, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115:2675-82.
  205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1-17.
  206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med*. 2002;9:228-42.
  207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901-11.
  208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodini MM, Calle EE, Flanders WD, et al. Age and the exposure-response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. p. 383-413.
  209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999;340:920-6.
  210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smokefree laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*. 2009;120:1373-9.
  211. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease. A Report of the Surgeon General. 2010. Disponible en: <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>
  212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD000165.
  213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD000146.
  214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*. 2004;328:217-9.
  215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043-7.
  216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med*. 2005;40:756-64.
  217. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, et al. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:395-401.
  218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*. 2006;3:279-91.
  219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:480-8.
  220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:702-6.
  221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. Waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators. WHO; 2005.
  222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2010;39:834-57.
  223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3060.
  224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 1997;315:973-80.
  225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*. 2006;27:386-92.
  226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect*. 1999;107 Suppl 6:859-63.
  227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1731-7.
  228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1038-53.
  229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5:276-92.
  230. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:123-7.
  231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88:2149-55.
  232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis*. 2001;156:109-17.
  233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 1998;14:1129-39.
  234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*. 2002;89:1117-9.
  235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1159-67.
  236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:1411-5.
  237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation*. 2001;103:1936-41.
  238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol*. 1997;97:208-13.
  239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation*. 1996;93:1488-92.
  240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;206:621-8.
  241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis*. 2004;172:259-65.
  242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka J, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:186-93.
  243. Moreno H Jr, Chalou S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*. 1998;275:H1040-5.
  244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:589-94.
  245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:348-58.
  246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996;335:1792-8.
  247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:429-41.
  248. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. Lyon: IARC; 2007.
  249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003041.
  250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8.
  251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
  252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007;131:446-52.
  253. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>
  254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD000165.
  255. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1950-60.
  256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119-27.
  257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005;149:565-72.
  258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000031.
  259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD006103.

260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010;121:221-9.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:1359-66.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ*. 2011;343:d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011;365:1193-200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD001188.
269. White AR, Ramesh H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr*. 2011;93:684-8.
271. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109:2705-11.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1601-13.
273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136:2588-93.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320-6.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004;38:613-9.
276. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96.
277. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Bruselas: European Heart Network; 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet*. 1965;1:318-9.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:535-46.
280. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:497-9.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:911-9.
282. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*. 2004;35:1538-42.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63 Suppl 2:S22-33.
284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002;16:761-70.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362:590-9.
287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ*. 2001;323:497-501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2003;361:2017-23.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1203-12.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyrus D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:2486-94.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:855-65.
294. Abuannadi M, O'Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc*. 2011;4:59-62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr*. 2008;138:439-42.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-24.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885-99.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J*. 2007;28:1683-93.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121:1356-64.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1037-42.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000;320:861-4.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:3-4.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year followup of the seven countries study. *JAMA*. 1995;274:131-6.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med*. 2007;45:169-76.
306. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:239-46.
307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009;30:213-24.
308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:72-8.
309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
310. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189.
311. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Bethesda: US Department of Health and Human Services; 2008. Disponible en: <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>
312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality among cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1923-9.
313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:879-85.
314. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Bethesda: US Department of Health and Human Services; 2008. Disponible en: <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>
315. Margets BM, Rogers E, Widhal K, Remaut de Winter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr*. 1999;2:97-103.
316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, De Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging*. 2001;5:226-9.
317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:359-62.
318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev*. 2010;11:389-98.
319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, Van Dael P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22:264-72.
320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:347-59.
321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med*. 2000;30:207-19.
322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740.
323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci*. 2008;13:424-32.
324. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009;39:797-812.
325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:269-76.
326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1171-93.

327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med*. 2009;39:923-35.
328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:754-61.
329. Tipton CM. *ACSM's Advanced Exercise Physiology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk-protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25:189-95; quiz 196-7.
331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2358-68.
332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:446-58.
333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD001800.
334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106:666-71.
335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2139-43.
336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371-8.
337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.
338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. *Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs*. Champaign: Human Kinetics; 2004.
339. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8.<sup>a</sup> ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009.
340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest*. 1998;114:902-6.
341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology*. 2005;103:113-7.
342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD003331.
343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;8:CD002902.
344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, et al. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med*. 2004;66:475-83.
345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:792-8.
346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med*. 2004;66:466-74.
347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:32-6.
348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:25-32.
349. Cossette S, Frasere-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med*. 2001;63:257-66.
350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:163-71.
351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3106-16.
352. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, Van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007;297:367-79.
353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Davila-Roman VG, et al. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:387-96.
354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
355. Van Melle JP, De Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*. 2007;190:460-6.
356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctot KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2010;55:91-9.
357. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res*. 2007;62:411-8.
358. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171:134-40.
359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18:416-20.
360. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2005;150:602-9.
361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B, Nasic S, Astrom M, Asplund K, et al. Women's hearts—stress management for women with ischemic heart disease: explanatory analyses of a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25:93-102.
362. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med*. 2001;63:724-33.
363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.
364. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-9.
365. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*. 2011;364:719-29.
366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:666-78.
367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:442-50.
368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2010;31:222-6.
369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1925-32.
370. Poirier J, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
371. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med*. 2009;361:2252-60.
372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-20.
373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
374. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. Geneva: World Health Organization; 1998.
375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1775-81.
376. Freiberg MS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan RS. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:463-9.
377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640-9.
378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:115-28.
379. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:547-56.
380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1339-46.
381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med*. 2008;47:389-93.
382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit*. 2008;14:CR15-8.

383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:652-7.
384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation. *BMJ.* 2009;339:b2900.
385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution—a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes.* 1982;6:143-52.
386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editores. *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign: Human Kinetics Books; 1998.
387. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120:86-95.
388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:817-21.
389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1683-701.
390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42:878-84.
391. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2011;58:950-8.
392. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens.* 2005;18:276-86.
393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2011;378:380-2.
394. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
395. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet.* 2005;366:907-13.
396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:201-7.
397. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
398. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005;165:1410-9.
399. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002;106:672-8.
400. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J.* 2010;31:883-91.
401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62.
402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens.* 2009;27:923-34.
403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2157-72.
404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet.* 2004;363:2049-51.
405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens.* 2007;25:1499-505.
406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:2301-7.
407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:218-25.
408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:956-65.
409. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74.
410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation.* 2003;108:711-6.
411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347:1141-5.
412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103:1245-9.
414. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:673-80.
415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21:821-48.
416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:846-53.
417. Verberk W, Kroon AA, De Leeuw PW. Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2127; author reply 2127-8.
418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med.* 2008;121:870-5.
419. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004;292:2343-9.
420. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol.* 2007;99:1413-20.
421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intimamedia thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:346-9.
422. Feringa HH, Bax JJ, Van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med.* 2006;166:529-35.
423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113:664-70.
424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108:2154-69.
425. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992;10:495-9.
426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1565-76.
427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation.* 2005;111:1012-8.
428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122:290-300.
429. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-16.

437. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933-44.
438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-13.
442. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-6.
443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
448. Dorman JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:81-106.
454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:980-91.
457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490-500.
458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration, mortality. The Whitehall Study. *JAMA*. 1992;267:70-6.
459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
460. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
461. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
464. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29:2625-33.
465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1967;36:77-82.
466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
467. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405-10.
468. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
469. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-63.
470. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;103:387-92.
471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
472. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000123.
473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD005019.
474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2006-16.
475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006;259:481-92.
476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008;372:224-33.
477. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299-308.
478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
479. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:K1-34.
480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
481. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
483. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316-22.
484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:451-4.
485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119:1728-35.
486. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851-906.
487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, Van Urk H, Van Sambeek MR, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:980-9.
488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1107-9.
489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313-21.
490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation*. 2001;104:2892-7.



491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285:2729-35.
492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1246-61.
493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant*. 2009;23:249-55.
495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
496. Reiner Z, Galic M, Hanzzevacik M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn*. 2005;127:65-8.
497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1535-45.
498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012;172:144-52.
499. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-35.
500. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:19-28.
501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577-85.
503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
507. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-51.
509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
511. De Schryver EL, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD001820.
512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000248.
514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-9.
516. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:S546-92.
517. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.
519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
520. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50.
521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation*. 2009;119:390-7.
522. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2508-13.
523. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med*. 2006;166:1855-62.
524. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15.
525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:593-9.
526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the polypill. *Eur Heart J*. 2006;27:1651-6.
527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341-51.
528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:967-90.
529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med*. 2010;362:2150-3.
530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:197-206.
531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26:S1-2.
532. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract*. 2010;60:40-6.
533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart*. 1998;80:447-52.
534. Koelewijn-van Loon MS, Van der Weijden T, Ronda G, Van Steenkiste B, Winkens B, Elwyn G, et al. Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a clusterrandomized controlled trial in primary care. *Prev Med*. 2010;50:35-44.
535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994;89:975-90.
536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl:S19-23.
537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-75.
538. Zhao L, Kolm P, Borger MA, Zhang Z, Lewis C, Anderson G, et al. Comparison of recovery after mitral valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1257-63.
539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156:112-9.
540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of EUROPASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 1-5 September, 2007.
541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:839-45.
542. Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens*. 2004;22:65-71.
543. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract*. 2007;8:1.
545. Van Steenkiste B, Van derWeijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implementing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2004;22:32-7.
546. Van Steenkiste B, Van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns*. 2004;55:301-7.
547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for identifying patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care*. 2006;14:85-92.
548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need

- cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J*. 2005;26:2673-680.
549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1987;8:234-42.
550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to support cardiovascular risk screening. *N Z Med J*. 2006;119:U2312.
551. Wells S, Furness S, Rafter N, Horn E, Whittaker R, Stewart A, et al. Integrated electronic decision support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:173-8.
552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, et al. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease); developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation*. 2009;120:1296-336.
553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*. 2010;363:1608-20.
554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1690-6.
555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:604-9.
556. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED. Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation*. 2007;116 (11 Suppl):1207-12.
557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104:1577-9.
559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, et al. Interventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass grafting. *Surgery*. 2006;140:541-7; discussion 547-52.
560. Williams JB, Delong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation*. 2011;123:39-45.
561. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122:2152-9.
562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercisebased rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD001800.
563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008;168:2194-204.
566. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1230-50.
567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63-70.
568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular disease. 2007. Procedure: 2007/2601(RSP). Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>