

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica



Sexto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de 10 sociedades y expertos invitados)

Desarrollada con la contribución especial de la *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR)

Autores/Miembros del grupo de trabajo: Massimo F. Piepoli* (coordinador) (Italia), Arno W. Hoes* (coordinador) (Países Bajos), Stefan Agewall (Noruega)¹, Christian Albus (Alemania)⁹, Carlos Brotons (España)¹⁰, Alberico L. Catapano (Italia)³, Marie-Therese Cooney (Irlanda)¹, Ugo Corrà (Italia)¹, Bernard Cosyns (Bélgica)¹, Christi Deaton (Reino Unido)¹, Ian Graham (Irlanda)¹, Michael Stephen Hall (Reino Unido)⁷, F.D. Richard Hobbs (Reino Unido)¹⁰, Maja-Lisa Løchen (Noruega)¹, Herbert Løllgen (Alemania)⁸, Pedro Marques-Vidal (Suiza)¹, Joep Perk (Suecia)¹, Eva Prescott (Dinamarca)¹, Josep Redon (España)⁵, Dimitrios J. Richter (Grecia)¹, Naveed Sattar (Reino Unido)², Yvo Smulders (Países Bajos)¹, Monica Tiberi (Italia)¹, H. Bart van der Worp (Países Bajos)⁶, Ineke van Dis (Países Bajos)⁴ y W.M. Monique Verschuren (Países Bajos)¹

Contribuidor adicional: Simone Binno (Italia)

Revisores del documento: Guy De Backer (Coordinador de Revisión de GPC) (Bélgica), Marco Roffi (Coordinador de Revisión de GPC) (Suiza), Victor Aboyans (Francia)¹, Norbert Bachl (Austria)⁸, Héctor Bueno (España)¹, Scipione Carerj (Italia)¹, Leslie Cho (Estados Unidos)¹, John Cox (Irlanda)¹⁰, Johan De Sutter (Bélgica)¹, Günther Egidi (Alemania)¹, Miles Fisher (Reino Unido)², Donna Fitzsimons (Reino Unido)¹, Oscar H. Franco (Países Bajos)¹, Maxime Guenoun (Francia)¹, Catriona Jennings (Reino Unido)¹, Borut Jug (Eslovenia)⁴, Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania)¹, Kornelia Kotseva (Reino Unido)¹, Gregory Y.H. Lip (Reino Unido)¹, François Mach (Suiza)¹, Giuseppe Mancini (Italia)⁵, Franz Martin Bermudo (España)⁷, Alessandro Mezzani (Italia)¹, Alexander Niessner (Austria)¹, Piotr Ponikowski (Polonia)¹, Bernhard Rauch (Alemania)¹, Lars Rydén (Suecia)¹, Adrienne Stauder (Hungría)⁹, Guillaume Turc (Francia)⁶, Olov Wiklund (Suecia)³, Stephan Windecker (Suiza)¹ y José Luis Zamorano (España)¹

Sociedades: ¹Sociedad Europea de Cardiología (ESC); ²European Association for the Study of Diabetes (EASD); ³European Atherosclerosis Society (EAS); ⁴European Heart Network (EHN); ⁵European Society of Hypertension (ESH); ⁶European Stroke Organisation (ESO); ⁷International Diabetes Federation European Region (IDF Europe); ⁸International Federation of Sport Medicine (FIMS); ⁹International Society of Behavioural Medicine (ISBM), y ¹⁰WONCA Europe

Las declaraciones de conflictos de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.08.009>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:894-9.

*Autores para correspondencia:

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Polichirúrgico Hospital G. Da Saliceto, Cantone Del Cristo, 29121 Piacenza, Emilia Romagna, Italia.

Correo electrónico: m.piepoli@alice.it, m.piepoli@imperial.ac.uk (M.F. Piepoli).

Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500 (HP Str. 6.131), 3508 GA Utrecht, Países Bajos.

Correo electrónico: a.w.hoes@umcutrecht.nl (A.W. Hoes).

La lista de miembros del Comité de la ESC para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) y revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología se recoge en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI) y *Heart Failure Association* (HFA).Consejos: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice* y *Council on Cardiovascular Primary Care*.

Grupos de trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

©2016 The European Society of Cardiology 2016. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Presión arterial • Contexto clínico • Diabetes mellitus • Hábito de vida saludable • Lípido • Nutrición • Ejercicio físico • Población • Prevención • Atención primaria • Factores psicosociales • Rehabilitación • Evaluación del riesgo • Gestión del riesgo • Tabaquismo • Grupos de interés

0300-8932/\$ - see front matter © 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.004>

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas	3	3a.2. Factores psicosociales	25
1. Qué es la prevención de la enfermedad cardiovascular	4	3a.3. Comportamiento sedentario y actividad física	25
1.1. Definición y fundamento	4	3a.3.1. Introducción	25
1.2. Desarrollo de la guía del Sexto Grupo de Trabajo conjunto ...	4	3a.3.2. Prescripción de ejercicio físico	26
1.3. Balance coste-eficacia de la prevención	5	3a.3.2.1. Actividad física aeróbica	26
2. Quién se beneficia de la prevención. Cuándo y cómo evaluar el riesgo y priorizar	5	3a.3.2.2. Ejercicios de fuerza muscular/resistencia	26
2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular total	5	3a.3.2.3. Ejercicios físicos neuromotores	27
2.2. Cuándo hay que evaluar el riesgo cardiovascular total	6	3a.3.2.4. Fases y progresión de la actividad física	27
2.3. Cómo se calcula el riesgo cardiovascular total	7	3a.3.3. Evaluación del riesgo	27
2.3.1. Riesgo cardiovascular a 10 años	7	3a.4. Intervención sobre el hábito de fumar	27
2.3.2. Edad de riesgo cardiovascular	9	3a.4.1. Introducción	28
2.3.3. Cálculo del riesgo cardiovascular a 10 años frente al riesgo de por vida	10	3a.4.2. Dosis y tipo	28
2.3.4. Países de bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo ...	10	3a.4.3. Tabaquismo pasivo	28
2.3.4.1. Qué son los países de bajo riesgo	10	3a.4.4. Mecanismos por los que el tabaco aumenta el riesgo	28
2.3.4.2. Qué son los países de alto y muy alto riesgo ..	10	3a.4.5. Dejar de fumar	28
2.3.5. Cómo usar las tablas de cálculo de riesgo	10	3a.4.6. Intervenciones farmacológicas basadas en la evidencia	29
2.3.6. Modificadores del riesgo cardiovascular total calculado	12	3a.4.7. Cigarrillos electrónicos	29
2.3.7. Categorías de riesgo: prioridades	14	3a.4.8. Otras intervenciones para dejar de fumar	29
2.3.8. Dianas de los factores de riesgo	14	3a.5. Nutrición	29
2.3.9. Conclusiones	14	3a.5.1. Introducción	30
2.4. Otros marcadores de riesgo	15	3a.5.2. Ácidos grasos	30
2.4.1. Historia familiar/(epi)genética	15	3a.5.3. Minerales	30
2.4.1.1. Historia familiar	15	3a.5.4. Vitaminas	30
2.4.1.2. Marcadores genéticos	15	3a.5.5. Fibra	31
2.4.1.3. Epigenética	15	3a.5.6. Alimentos y grupos de alimentos	31
2.4.2. Factores de riesgo psicosociales	15	3a.5.6.1. Frutas y verduras	31
2.4.3. Biomarcadores circulatorios y urinarios	17	3a.5.6.2. Frutos secos	31
2.4.4. Determinación del daño vascular preclínico	17	3a.5.6.3. Pescado	31
2.4.4.1. Calcio coronario	17	3a.5.6.4. Bebidas alcohólicas	31
2.4.4.2. Ecografía carotídea	18	3a.5.6.5. Refrescos y azúcar	31
2.4.4.3. Rigidez arterial	18	3a.5.7. Alimentos funcionales	31
2.4.4.4. Índice tobillo-brazo	18	3a.5.8. Patrones dietéticos	31
2.4.4.5. Ecocardiografía	18	3a.6. Peso corporal	32
2.4.5. Condiciones clínicas que afectan al riesgo de enfermedad cardiovascular	18	3a.6.1. Introducción	32
2.4.5.1. Enfermedad renal crónica	18	3a.6.2. Cuál es el índice de obesidad que predice mejor el riesgo cardiovascular	32
2.4.5.2. Gripe	19	3a.6.3. ¿Existe la «obesidad metabólicamente sana»?	32
2.4.5.3. Periodontitis	19	3a.6.4. La paradoja de la obesidad en la enfermedad cardiaca establecida	32
2.4.5.4. Pacientes que reciben terapia oncológica	19	3a.6.5. Objetivos del tratamiento y modalidades	33
2.4.5.5. Enfermedad autoinmunitaria	20	3a.7. Control lipídico	33
2.4.5.6. Síndrome de apnea obstructiva del sueño	20	3a.7.1. Introducción	33
2.4.5.7. Disfunción eréctil	21	3a.7.2. Colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	33
2.5. Grupos relevantes	21	3a.7.3. Apolipoproteína B	33
2.5.1. Menores de 50 años	21	3a.7.4. Triglicéridos	33
2.5.1.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en menores de 50 años	21	3a.7.5. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ...	33
2.5.1.2. Gestión del riesgo cardiovascular de los menores de 50 años	21	3a.7.6. Lipoproteína (a)	34
2.5.2. Ancianos	22	3a.7.7. Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A1	34
2.5.2.1. Hipertensión	22	3a.7.8. Variables lipoproteicas calculadas	34
2.5.2.2. Diabetes mellitus	22	3a.7.8.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad	34
2.5.2.3. Hiperlipemia	22	3a.7.8.2. Colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (preciso en muestras tomadas no en ayunas)	34
2.5.3. Condiciones específicas de la mujer	22	3a.7.8.3. Colesterol remanente	34
2.5.3.1. Enfermedades obstétricas	22	3a.7.9. Exclusión de dislipemia familiar y secundaria	34
2.5.3.2. Enfermedades no obstétricas	23	3a.7.10. Quién debe recibir tratamiento y cuáles son los objetivos	34
2.5.4. Minorías étnicas	23	3a.7.11. Pacientes con enfermedad renal	35
3a. Cómo intervenir individualizadamente: intervención sobre los factores de riesgo	24	3a.7.12. Fármacos	35
3a.1. Cambio conductual	24	3a.7.13. Combinaciones farmacológicas	36
		3a.8. Diabetes mellitus (tipo 2 y tipo 1)	36
		3a.8.1. Intervención sobre el estilo de vida	37

3a.8.2. Riesgo cardiovascular.....	38	7. Bibliografía.....	57
3a.8.3. Control de la glucosa.....	38	Anexo web.....	71
3a.8.4. Presión arterial.....	38	3b. Cómo intervenir individualizadamente: intervención específica dirigida a una enfermedad: fibrilación auricular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica.....	71
3a.8.5. Tratamiento hipolipemiante.....	38	3b.1. Fibrilación auricular.....	71
3a.8.6. Tratamiento antitrombótico.....	39	3b.1.1. Prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular.....	71
3a.8.7. Microalbuminuria.....	39	3b.1.2. Prevención de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular.....	71
3a.8.8. Diabetes tipo 1.....	39	3b.1.3. Fibrilación auricular sola.....	71
3a.9. Hipertensión.....	40	3b.2. Enfermedad coronaria.....	72
3a.9.1. Introducción.....	40	3b.3. Insuficiencia cardíaca crónica.....	73
3a.9.2. Definición y clasificaciones de la hipertensión.....	41	3b.4. Enfermedad cerebrovascular.....	74
3a.9.3. Medición de la presión arterial.....	41	3b.5. Enfermedad arterial periférica.....	75
3a.9.4. Presión arterial medida por el clínico.....	41	4. Figuras web.....	76
3a.9.5. Monitorización de la presión arterial fuera de la consulta.....	41	5. Tablas web.....	83
3a.9.6. Evaluación diagnóstica de pacientes hipertensos.....	41	6. Bibliografía web.....	85
3a.9.7. Estratificación del riesgo en la hipertensión.....	41		
3a.9.8. A quién tratar y cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo.....	42		
3a.9.9. Cómo tratar.....	42		
3a.9.9.1. Cambios en el estilo de vida.....	42		
3a.9.9.2. Fármacos hipotensores.....	42		
3a.9.9.3. Tratamiento combinado.....	42		
3a.9.10. Objetivos de presión arterial.....	43		
3a.9.11. La hipertensión en grupos especiales.....	43		
3a.9.11.1. Diabetes mellitus.....	43		
3a.9.11.2. Ancianos.....	43		
3a.9.12. Hipertensión resistente.....	44		
3a.9.13. Duración del tratamiento y el seguimiento.....	44		
3a.10. Tratamiento antiplaquetario.....	44		
3a.10.1. Tratamiento antiplaquetario para personas sin enfermedad cardiovascular.....	45		
3a.10.2. Tratamiento antiplaquetario para personas con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.....	45		
3a.11. Adherencia a la medicación.....	45		
3a.11.1. Policomprimido (<i>polypill</i>).....	46		
3b. Cómo intervenir individualizadamente: intervención específica dirigida a una enfermedad: fibrilación auricular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica (anexo web).....	46		
3c. Cómo intervenir a escala poblacional.....	46		
3c.1. Introducción (promover un estilo de vida saludable).....	46		
3c.2. Enfoques dietéticos basados en la población.....	47		
3c.3. Enfoques poblacionales para el ejercicio físico.....	48		
3c.4. Enfoques poblacionales sobre el tabaquismo y otros hábitos tabáquicos.....	49		
3c.5. Protección contra el abuso de alcohol.....	51		
3c.6. Entorno saludable.....	51		
4a. Dónde intervenir individualmente.....	52		
4a.1. Cuadros clínicos y grupos de interés.....	52		
4a.1.1. Prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria.....	52		
4a.1.2. Contexto de ingreso hospitalario agudo.....	53		
4a.1.3. Programas especializados de prevención.....	53		
4a.1.4. Modelos de rehabilitación alternativos.....	53		
4a.1.4.1. Telerrehabilitación.....	54		
4a.1.5. Mantenimiento de los cambios en el estilo de vida.....	54		
4a.2. Cómo monitorizar actividades preventivas.....	54		
4b. Dónde intervenir a escala poblacional.....	54		
4b.1. Gobierno y salud pública.....	54		
4b.2. Organizaciones no gubernamentales.....	55		
5. Mensajes sobre qué hacer y qué no hacer a partir de esta guía.....	55		
6. Apéndice.....	56		

Abreviaturas

AF: actividad física
AIT: accidente isquémico transitorio
apoB: apolipoproteína B
AR: artritis reumatoide
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
CC: calcio coronario
CDF: combinación de dosis fija
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CV: cardiovascular
DE: disfunción eréctil
DHA: ácido docosahexanoico
DM: diabetes mellitus
DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4
EAP: enfermedad arterial periférica
EC: enfermedad coronaria
ECCG: electrocardiograma
ECV: enfermedad cardiovascular
EHN: <i>European Heart Network</i>
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FA: fibrilación auricular
FC: frecuencia cardíaca
GIM: grosor intimomedial
GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1
HbA _{1c} : glucohemoglobina
HF: hipercolesterolemia familiar
HRQoL: calidad de vida relacionada con la salud
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: insuficiencia cardíaca
IC95%: intervalo de confianza del 95%
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
IM: infarto de miocardio
IMC: índice de masa corporal: peso (en kg) / estatura ² (en m)
ITB: índice tobillo-brazo
Lp(a): lipoproteína (a)
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
MC: médico de cabecera

MET: equivalente metabólico
 MHO: sobrepeso/obesidad metabólicamente sanos
 MPAC: medidas de presión arterial en casa
 MUFA: ácidos grasos monoinsaturados
 NHS: *National Health Service* (Reino Unido)
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 ONG: organización no gubernamental
 OR: *odds ratio*
 PA: presión arterial
 PAD: presión arterial diastólica
 PAS: presión arterial sistólica
 PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/quexina tipo 9
 RC: rehabilitación cardíaca
 ROS: especies reactivas del oxígeno
 RPE: índice de esfuerzo percibido
 RR: riesgo relativo
 SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
 SCA: síndrome coronario agudo
 SGLT2: cotransportador 2 de sodio-glucosa
 SNP: polimorfismo de nucleótido único
 SOPQ: síndrome de ovario poliquístico
 TC: tomografía computarizada
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado
 TSN: terapia de sustitución de nicotina
 UE: Unión Europea
 VI: ventrículo izquierdo
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad
 VO₂: captación de oxígeno
 VOP: velocidad de la onda de pulso

1. QUÉ ES LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1.1. Definición y fundamento

La prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) se define como un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a una persona con el fin de eliminar o minimizar el impacto de las ECV y las discapacidades asociadas¹. La ECV sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad, a pesar de las mejoras en los resultados clínicos. La mortalidad de la enfermedad coronaria (EC) ajustada por la edad ha disminuido desde la década de los ochenta, sobre todo en regiones de renta elevada². Las tasas actuales de EC son menos de la mitad de lo que eran a principios de la década de los ochenta en muchos países europeos, debido a medidas preventivas como las exi-

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
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

tosas leyes antibacno. No obstante, persisten las desigualdades entre países y muchos factores de riesgo, especialmente la obesidad³ y la diabetes mellitus (DM)⁴, han aumentado significativamente. Si la prevención se practicara correctamente, se reduciría mucho la prevalencia de ECV. Por lo tanto, no se trata solo de los factores de riesgo predominantes, sino también de la escasa implementación de las medidas preventivas^{5,6}. La prevención debe dirigirse a: a) la población general, mediante la promoción de hábitos de vida saludables⁷, y b) el individuo, es decir, personas que tienen un riesgo de ECV moderado-alto o una ECV establecida, haciendo frente a los hábitos de vida poco saludables (p. ej., dieta de baja calidad, inactividad física, tabaquismo) y mejorando los factores de riesgo. La prevención es eficaz: la eliminación de conductas de riesgo para la salud haría posible evitar al menos un 80% de las ECV y hasta un 40% de los cánceres^{8,9}.

1.2. Desarrollo de la guía del Sexto Grupo de Trabajo Conjunto

Esta guía representa el consenso basado en la evidencia del Sexto Grupo de Trabajo Conjunto Europeo, que incluye a 10 sociedades profesionales.

Al poner en contexto la evidencia actual e identificar las lagunas en el conocimiento del control de la prevención de la ECV, el Grupo de Trabajo ha formulado una serie de recomendaciones para guiar las acciones de la prevención de la ECV en la práctica clínica. El Grupo de Trabajo ha seguido los criterios de calidad para el desarrollo de las guías, que pueden consultarse en <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. Para simplificar, de acuerdo con otras guías de la ESC, se ha mantenido el sistema de puntuación de la ESC basado en clases de recomendación y niveles de evidencia, aunque se reconoce que puede ser menos adecuado para medir el impacto de las estrategias de prevención, sobre todo las relacionadas con aspectos conductuales y las intervenciones en la población general.

Este documento se ha desarrollado para dar apoyo a los profesionales sanitarios que se comunican con los pacientes sobre su riesgo cardiovascular (CV) y los beneficios que conlleva un estilo de vida saludable y la modificación precoz de su riesgo CV. Además, la guía proporciona herramientas para los profesionales de la salud a la hora de promover estrategias de base poblacional, integrarlas en contextos de prevención regional o nacional y trasladarlas a los servicios de

Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del 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 en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

salud locales, en línea con las recomendaciones que se derivan del informe de 2010 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la situación mundial de enfermedades no transmisibles¹⁰.

Al igual que en esta guía, el modelo presentado en el documento previo del Quinto Grupo de Trabajo Conjunto Europeo¹¹ se estructuró en torno a 4 cuestiones básicas: a) ¿qué es la prevención de la ECV?; b) ¿quién se beneficia de la prevención?; c) ¿cómo intervenir?; y d) ¿dónde intervenir?

Comparada con las guías previas, esta hace mayor hincapié en el enfoque dirigido a la población, las intervenciones específicas de las enfermedades y las condiciones específicas de las mujeres, las personas jóvenes y las minorías étnicas.

Es importante realizar un enfoque de por vida para controlar el riesgo CV, ya que tanto el riesgo CV como la prevención son dinámicos y continuos a medida que el paciente envejece o acumula comorbilidades. Esto implica que, además de mejorar el estilo de vida y reducir el nivel de los factores de riesgo de los pacientes con ECV establecida y aquellos en riesgo creciente de sufrir ECV, se debe animar a las personas sanas de todas las edades a adoptar hábitos de vida saludables. Los profesionales de la salud desempeñan un papel importante para alcanzar este objetivo en la práctica clínica.

1.3. Balance coste-eficacia de la prevención

Mensajes clave

- La prevención de la ECV, ya sea por implementación de cambios en el estilo de vida o uso de medicación, es coste-eficaz en muchos contextos, incluidos los enfoques basados en la población y las acciones dirigidas a personas de alto riesgo.
- La rentabilidad depende de varios factores, como el riesgo CV basal, el precio de los medicamentos u otras intervenciones, los procedimientos de reembolso y la implementación de estrategias preventivas.

Recomendación sobre prevención coste-efectiva de la enfermedad cardiovascular

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar las medidas dirigidas a la promoción de hábitos de vida saludables en la población	Ila	B	12,13

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

En 2009, los costes relacionados con la ECV se elevaron a 106.000 millones de euros, lo que representa aproximadamente un 9% de todo el gasto sanitario de la Unión Europea (UE)¹⁴. Por lo tanto, la ECV es una considerable carga económica para la sociedad y es necesario implementar medidas preventivas eficaces. Hay consenso a favor de un enfoque que combine estrategias para mejorar la salud CV en toda la población desde la infancia, con acciones específicas dirigidas a mejorar la salud CV de las personas con alto riesgo de ECV o con ECV establecida.

La mayoría de los estudios que evalúan el balance coste-eficacia de la prevención de la ECV combina evidencias procedentes de la investigación clínica con enfoques de simulación, mientras que los datos de rentabilidad de los estudios clínicos aleatorizados son relativamente escasos^{15,16}. La relación coste-eficacia depende mucho de parámetros tales como la edad de la población a la que se dirigen las acciones, el riesgo poblacional general de ECV y el coste de las intervenciones. Por consiguiente, los resultados obtenidos en un país pueden no ser válidos en otro. Además, ciertos cambios, como la introducción de fármacos genéricos, pueden modificar notablemente el balance coste-eficacia¹⁷. Según la OMS, los cambios en la política y el medio

ambiente pueden reducir la ECV en todos los países a un coste < 1 dólar/persona/año¹⁸. Un informe del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha calculado que un programa nacional en el Reino Unido que reduzca el riesgo CV de la población en un 1% podría prevenir 25.000 casos de ECV y generar un ahorro de 40 millones de euros/año. Las tasas de mortalidad por EC podrían reducirse a la mitad con solo una pequeña reducción de los factores de riesgo, y se ha señalado que 8 prioridades en la dieta, por sí solas, podrían reducir a la mitad la mortalidad por ECV¹³.

En las últimas 3 décadas, más de la mitad de la reducción de la mortalidad CV se ha atribuido a cambios en el nivel de factores de riesgo en la población, especialmente la reducción del colesterol, la presión arterial (PA) y el tabaquismo. Esta tendencia favorable se contrarresta parcialmente por el aumento de otros factores de riesgo, principalmente la obesidad y la DM de tipo 2 (DM2)^{19,20}. El envejecimiento de la población también aumenta los episodios de ECV²¹.

Diversas intervenciones dirigidas a la población han modificado eficazmente algunos hábitos de vida individuales. Por ejemplo, una mayor concienciación sobre el impacto que tiene un estilo de vida saludable en la prevención de la ECV ha ayudado a disminuir el tabaquismo y las concentraciones de colesterol. Las intervenciones en el estilo de vida actúan sobre diversos factores de riesgo CV y deben aplicarse antes de los tratamientos farmacológicos o con ellos. Asimismo, la legislación dirigida a disminuir el contenido de sal y ácidos grasos de tipo trans en los alimentos y el consumo de tabaco es eficaz para prevenir la ECV^{12,13,19}.

La reducción del colesterol mediante estatinas^{15,16} y las mejoras en el control de la PA son medidas rentables cuando se dirigen a personas con alto riesgo CV²². Es importante señalar que una proporción de pacientes no despreciable que recibe tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo no toma su medicación adecuadamente o no alcanza los objetivos terapéuticos^{23,24}, lo que implica consecuencias clínicas y económicas.

Lagunas en la evidencia

- La mayoría de los estudios sobre relación coste-eficacia se basan en simulaciones. Hacen falta más datos, principalmente de estudios clínicos aleatorizados.

2. QUIÉN SE BENEFICIA DE LA PREVENCIÓN. CUÁNDO Y CÓMO EVALUAR EL RIESGO Y PRIORIZAR

2.1. Cálculo del riesgo cardiovascular total

Todas las guías actuales sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo de ECV total, ya que la aterosclerosis suele ser el resultado de un conjunto de factores de riesgo. La prevención de la ECV en una persona debe adaptarse a su riesgo CV total: cuanto mayor el riesgo, más intensamente debe aplicarse la estrategia.

La importancia del cálculo del riesgo total de personas aparentemente saludables antes de tomar decisiones de tratamiento se ilustra en la figura A suplementaria (anexo web) y en la tabla 1, que se deriva de la tabla para estimar riesgo alto *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE) (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Esta tabla muestra que una persona con una concentración de colesterol de 7 mmol/l puede tener un riesgo 10 veces menor que otra con 5 mmol/l si la primera es una mujer y el segundo es un varón fumador hipertenso.

Un metanálisis reciente sobre reducción de riesgo CV mediante tratamiento con fármacos antihipertensivos apoya el concepto de que la reducción absoluta del riesgo es mayor para las personas que tienen mayor riesgo basal²⁵. Este concepto se ha confirmado en otro metanálisis que también ha demostrado un mayor riesgo residual durante el tratamiento de personas con mayor riesgo basal, lo que respalda una intervención más precoz^{26,27}.

Tabla 1
Impacto de las combinaciones de factores de riesgo en el riesgo

Sexo	Edad (años)	Colesterol (mmol/l)	PAS (mmHg)	Fumador	Riesgo (de ECV fatal a 10 años)
M	60	7	120	No	2%
M	60	7	140	Sí	5%
V	60	6	160	No	9%
V	60	5	180	Sí	21%

ECV: enfermedad cardiovascular; M: mujer; PAS: presión arterial sistólica; V: varón.

Aunque los médicos suelen pedir un umbral que permita decidir cuándo se debe iniciar una intervención, esto es problemático, ya que el riesgo es continuo y no hay un valor exacto a partir del cual, por ejemplo, un fármaco esté automáticamente indicado o por debajo del cual un consejo sobre el estilo de vida deje de ser útil.

Las categorías de riesgo que se presentan en esta sección sirven para ayudar a los médicos a enfocar casos individuales. Son categorías que tienen en cuenta que, aunque las personas con mayor riesgo son los que más se benefician de las intervenciones en los factores de riesgo, la mayoría de las muertes que se producen en una comunidad son de personas con riesgo más bajo, simplemente porque son más numerosas que las personas con alto riesgo. Por lo tanto, una estrategia para personas con alto riesgo tiene que complementarse con medidas de salud pública para fomentar hábitos de vida saludables y reducir los factores de riesgo CV en la población.

Es fundamental que los clínicos puedan evaluar el riesgo CV rápidamente y con suficiente precisión. Esta necesidad ha llevado al desarrollo de la tabla de riesgo utilizada en las guías de 1994 y 1998. Esta tabla, desarrollada a partir de un concepto usado por primera vez por Anderson²⁸, utilizó la edad, el sexo, el tabaquismo, el colesterol y la PA sistólica (PAS) para calcular el riesgo a 10 años de tener un primer episodio de EC mortal o no mortal. Hubo varios problemas con esta tabla, que se subrayan en la Cuarta Guía Europea Conjunta sobre prevención^{11,29}. Esto condujo a la recomendación actual del sistema SCORE, que calcula el riesgo individual a 10 años de ECV mortal³⁰. Las tablas SCORE se han desarrollado para calcular el riesgo tanto en poblaciones europeas de alto riesgo como en las de bajo riesgo; no se ha examinado su aplicabilidad a poblaciones no caucásicas.

2.2. Cuándo hay que evaluar el riesgo cardiovascular total

El cribado o búsqueda sistemática es la identificación de enfermedad no reconocida o, en este caso, de un aumento no conocido del riesgo de ECV en personas que no presentan síntomas. La evaluación del riesgo CV o cribado puede realizarse de modo oportunista o sistemático. El cribado oportunista significa que se realiza sin una estrategia predefinida, pero se lleva a cabo cuando surge la oportunidad (p. ej., cuando un paciente acude al médico de cabecera [MC] a hacer una consulta por alguna otra razón). El cribado sistemático puede realizarse en la población general como parte de un programa de cribado o en subpoblaciones de interés concretas, como personas con historia familiar de ECV prematura o hiperlipemia familiar.

Aunque la situación ideal sería que todos los individuos adultos tuvieran su riesgo evaluado, esto no es práctico en muchas sociedades. La decisión sobre a quién hay que dirigir el cribado debe tomarse en cada país y depende de los recursos con que cuente.

En un metanálisis, los controles de salud realizados por el MC sobre el colesterol, la PA, el índice de masa corporal (IMC) y el tabaquismo fueron eficaces para mejorar los resultados clínicos subrogados, sobre todo en pacientes de alto riesgo³¹. Un estudio de gran tamaño sobre evaluación de riesgo CV en la población general ha encontrado que, aunque hubo mejorías generales en los factores de riesgo, esto no tuvo impacto en los resultados clínicos CV en la pobla-

Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de sujetos con riesgo CV aumentado, es decir, con historia familiar de muerte prematura por ECV, hiperlipemia familiar, factores de riesgo CV mayores (tabaquismo, hipertensión, DM o hiperlipemia) o comorbilidades que aumenten el riesgo CV	I	C
Se recomienda repetir la evaluación del riesgo CV cada 5 años y más frecuentemente para personas con riesgos próximos al umbral que indica la necesidad de tratamiento	I	C
Se puede considerar la evaluación sistemática del riesgo CV de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas sin factores de riesgo CV conocidos	IIb	C
No se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 sin factores de riesgo CV conocidos	III	C

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

ción³². Una revisión Cochrane de estudios clínicos aleatorizados que utilizaron asesoramiento o proporcionaron pautas para modificar los factores de riesgo CV en adultos de la población general, grupos ocupacionales o con factores de riesgo específicos (como DM o hipertensión) ha concluido que la mejora en los factores de riesgo fue moderada y las intervenciones no redujeron la mortalidad CV o total de la población general, pero disminuyeron la mortalidad de las poblaciones de alto riesgo diabéticas e hipertensas³³. Aunque se han documentado los beneficios del tratamiento de condiciones asintomáticas como la hipertensión, la DM y la dislipemia en morbilidad y mortalidad, una revisión Cochrane de los estudios clínicos existentes ha concluido que los controles de salud generales (incluidos los de cribado de estas condiciones) no reducen la morbilidad o la mortalidad CV o por cualquier causa³⁴. No obstante, la mayoría de esos estudios se realizaron hace 3 o 4 décadas y, por lo tanto, las intervenciones en los factores de riesgo no fueron contemporáneas. Posiblemente, la aplicación de tratamiento médico además de las intervenciones en el estilo de vida, que fueron la base de la mayor parte de los estudios clínicos, mejoraría la eficacia.

La mayoría de las guías recomiendan una mezcla de cribado oportunista y sistemático^{11,35,38}. El cribado de personas que tienen un riesgo de ECV relativamente bajo no es particularmente eficaz para reducir el riesgo de episodios CV. El coste de este tipo de cribado es grande y se puede utilizar más provechosamente los recursos en las personas con mayor riesgo CV o con ECV establecida. En muchos países, los MC tienen un papel único para la identificación de personas con riesgo sin ECV establecida y evaluar su elegibilidad para una intervención (véase la sección 4a.1.1). Un estudio de simulación basado en los datos de la cohorte de la EPIC-Norfolk ha concluido que, comparada con la estrategia nacional del *National Health Service* (NHS) para cribar el riesgo CV de todos los adultos de 40-74 años, la estrategia de invitar al 60% de la población de mayor riesgo —según un sistema integrado de puntuación del riesgo— era igual de eficaz en la prevención de nuevos casos de ECV y permitía ahorrar costes³⁹.

Un aspecto preocupante del cribado, incluida la evaluación del riesgo CV, es su potencial para hacer daño. Los resultados falsos positivos pueden causar preocupación y tratamiento médico innecesarios. Por otra parte, los resultados falsos negativos pueden producir una seguridad inadecuada y ausencia de cambios en el estilo de vida. No obstante, los datos actuales indican que, en general, la participación en el cribado CV no causa preocupación entre los participantes^{40,43}. Se necesita más investigación para saber cómo reaccionan al cribado ciertos subgrupos, como las personas de más edad, las socialmente desfavorecidas y las minorías étnicas.

A pesar de la escasa evidencia, esta guía recomienda un enfoque sistemático para la evaluación del riesgo CV que se dirija a poblaciones con mayor probabilidad de alto riesgo CV, como las personas con historia familiar de ECV prematura. Por lo tanto, no se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de los varones menores de 40 años y las mujeres menores de 50 sin factores de riesgo CV conocidos. Puede ser razonable realizar un cribado de grupos específicos que tienen trabajos que puedan poner en riesgo a otras personas, como los conductores de autobús o los pilotos de aviación, al igual que el cribado de factores de riesgo CV de las mujeres antes de la prescripción de anticonceptivos orales combinados, aunque no hay datos que respalden que haya efectos beneficiosos. Más allá de esto, la evaluación sistemática del riesgo CV en adultos menores de 40 años sin factores de riesgo CV conocidos no está recomendada como estrategia principal debido a su baja rentabilidad. La evaluación CV sistemática puede considerarse para varones adultos mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años o posmenopáusicas sin factores de riesgo CV conocidos. La evaluación del riesgo no es algo que se haga una sola vez; debería repetirse cada 5 años, por ejemplo.

2.3. Cómo se calcula el riesgo cardiovascular total

Mensajes clave

- En personas aparentemente sanas, el riesgo CV suele ser el resultado de múltiples factores de riesgo que interaccionan entre ellos. Esta es la base de la prevención en el enfoque general del riesgo CV.
- El sistema de puntuación SCORE, que calcula el riesgo a 10 años de ECV mortal, está recomendado para la evaluación del riesgo y puede ayudar a la toma de decisiones lógicas y evitar tanto el exceso como la falta de tratamiento. Los sistemas locales de cálculo de riesgo que estén validados son alternativas útiles al sistema SCORE.

- Las personas que presentan automáticamente un riesgo CV alto-muy alto (tabla 5) no necesitan un sistema de puntuación de riesgo y requieren atención inmediata de los factores de riesgo.
- En personas más jóvenes, un riesgo absoluto bajo puede ocultar un riesgo relativo muy alto, y en estos casos el uso de tablas de riesgo relativo o el cálculo de su «edad de riesgo» pueden ayudar a aconsejarles sobre la necesidad de esfuerzos preventivos intensos.
- Aunque las mujeres tienen un riesgo CV menor que los varones, su riesgo no está ausente, sino retrasado unos 10 años.
- El enfoque general del riesgo permite mayor flexibilidad; si no puede alcanzarse el control total de un factor de riesgo, el hecho de esforzarse más con otros factores puede ayudar a reducir el riesgo.

Recomendaciones sobre cómo calcular el riesgo cardiovascular

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda calcular el riesgo CV total de los adultos mayores de 40 años usando un sistema de estimación del riesgo como las tablas SCORE, excepto cuando se los clasifique automáticamente como personas en riesgo alto o muy alto basándose en una ECV documentada, DM (> 40 años), enfermedad renal o un único factor de riesgo extremadamente elevado (tabla 5)	I	C	11,25

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

2.3.1. Riesgo cardiovascular a 10 años

Existen muchos sistemas de evaluación del riesgo CV disponibles para su uso en personas aparentemente sanas (tabla 2), incluidos los

Tabla 2

Sistemas actuales de estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular para usar con personas aparentemente sanas, actualizados de Cooney et al^{59,60}

	Framingham ⁴⁴	SCORE ³⁰	ASSIGN-SCORE ⁴⁵	QRISK1 ⁴⁶ y QRISK2 ⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Pooled Cohort Studies Equations ⁵⁰	CUORE ⁴⁹	Globorisk ⁵²
Datos	Estudios prospectivos: Framingham Heart Study y Framingham offspring study. La última versión incluye ambos estudios	12 estudios prospectivos agrupados	Estudio prospectivo SHHEC	Base de datos QRESEARCH	Estudio prospectivo	4 estudios prospectivos agrupados: ARIC, CHS, CARDIA y Framingham (estudios original y de descendencia)	CUORE	Cohorte de derivación: 8 estudios prospectivos agrupados: Atherosclerosis Risk in Communities, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study cohorte original y cohorte de descendencia, Honolulu Program, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Puerto Rico Heart Health Program y Women's Health Initiative Clinical Trial
Población	Población general, Framingham, Massachusetts, Estados Unidos. Valores iniciales: 1968-1971, 1971-1975 y 1984-1987	12 estudios prospectivos de 11 países europeos. Valores iniciales: 1972-1991	Muestra aleatoria de la población general de Escocia, valores iniciales: 1984-1987	Datos recogidos de 1993-2008 de bases de datos de MC: imputación de datos faltantes	Trabajadores sanos. Valores iniciales: 1978-1995	Valores iniciales: 1987-1989 (ARIC), 1990 y 1992-1993 (CHS), 1985-1986 (CARDIA), 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987 (Framingham)	Décadas de los ochenta y los noventa	8 estudios prospectivos de Norteamérica. Valores iniciales: 1948-1993
Tamaño muestral	3.969 varones y 4.522 mujeres	117.098 varones y 88.080 mujeres	6.540 varones y 6.757 mujeres	1,28 millones (QRISK1) y 2,29 millones (QRISK2)	18.460 varones y 8.515 mujeres	11.240 mujeres blancas, 9.098 varones blancos, 2.641 mujeres afroamericanas y 1.647 varones afroamericanos	7.520 varones y 13.127 mujeres	33.323 varones y 16.806 mujeres

Tabla 2

Sistemas actuales de estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular para usar con personas aparentemente sanas, actualizados de Cooney et al^{59,60} (continuación)

	Framingham ⁴⁴	SCORE ³⁰	ASSIGN-SCORE ⁴⁵	QRISK1 ⁴⁶ y QRISK2 ⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Pooled Cohort Studies Equations ⁵⁰	CUORE ⁴⁹	Globorisk ⁵²
Cálculo	Inicialmente, riesgo a 10 años de eventos de EC. Última versión: riesgo a 10 años de eventos de ECV. Versión NCEP-ATPIII: riesgo a 10 años de eventos coronarios graves	Riesgo a 10 años de mortalidad por ECV	Riesgo a 10 años de eventos de ECV	Riesgo a 10 años de eventos de ECV. Riesgo de por vida	Dos sistemas de puntuación calculan por separado los riesgos a 10 años de eventos coronarios mayores y cerebrovasculares isquémicos	Riesgo a 10 años de un primer evento de ECV aterosclerótica. Riesgo de por vida	Probabilidad a 10 años de sufrir un primer evento CV mayor (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)	Riesgo a 10 años de ECV fatal
Franja etaria (años)	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75	20-79	35-69	40-84
Variables	Sexo, edad, colesterol total, cHDL, PAS, tabaquismo, DM, tratamiento hipertensivo	Sexo, edad, colesterol total o cociente colesterol total/cHDL, PAS, tabaquismo. Versiones para países con riesgo alto y bajo	Sexo, edad, colesterol total, cHDL, PAS, tabaquismo (n.º de cigarrillos), DM, índice de privación regional, historia familiar	QRISK1: sexo, edad, cociente colesterol total/cHDL, PAS, tabaquismo, DM, índice de privación regional, historia familiar, IMC, tratamiento de la PA, etnia y enfermedades crónicas	Edad, sexo, cLDL, cHDL, DM, tabaquismo, PAS	Edad, sexo, raza (blancos u otros/ afroamericanos), colesterol total, cHDL, PAS, tratamiento antihipertensivo, DM, tabaquismo	Edad, sexo, PAS, colesterol total, cHDL, tratamiento antihipertensivo y hábito tabáquico	Edad, sexo, tabaquismo, colesterol total, PAS
Comentarios/ desarrollos	La última versión incluye una versión basada únicamente en valores que no proceden del laboratorio, sustituyendo las determinaciones lipídicas por el IMC	Nacional, recalibraciones actualizadas		El QRISK2 incluye términos de interacción para ajustar por las interacciones entre la edad y algunas variables	Un cambio reciente en los métodos (Weibull) permite extender la estimación del riesgo a mujeres y una franja etaria más amplia	Se han incorporado coeficientes específicos del grupo étnico para los factores de riesgo. Esta calculadora ha mostrado sobrestimaciones del riesgo en validaciones externas: esto puede indicar la necesidad de recalibración para determinadas poblaciones		Se han llevado a cabo recalibraciones en 11 países
Recomendaciones de las guías	Guía NCEP ⁵⁴ , guía CV canadiense ⁵⁵ y otras guías nacionales recomiendan versiones adaptadas, como la de Nueva Zelanda ⁵⁶	Guía europea sobre prevención de ECV ⁴⁹	SIGN ³⁷	Guía NICE sobre modificación lipídica ⁵⁷ , QRISK Lifetime recomendado por la guía de las JBS ³⁸	Guía del <i>International Task Force for Prevention of Coronary Disease</i>	Guía de la AHA/ ACC de 2013 sobre evaluación del riesgo de ECV ⁵⁰		

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CHS: Cardiovascular Health Study; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; JBS: Joint British Societies; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PA: presión arterial; PAS: PA sistólica; PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster Study; SHHEC: Scottish Heart Health Extended Cohort; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

sistemas de puntuación de Framingham⁴⁴, SCORE³⁰, ASSIGN⁴⁵, Q-Risk^{46,47}, PROCAM⁴⁸ y CUORE⁴⁹ y las ecuaciones de Cohortes Agrupadas⁵⁰, Arriba⁵¹ y Globorisk⁵². En la práctica, la mayoría de los sistemas de cálculo de riesgo funcionan de modo parecido cuando se los aplica a poblaciones comparables a aquellas de las que se derivaron los sistemas de cálculo de riesgo. Desde 2003, las guías europeas sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan el uso del sistema SCORE, porque se basa en grandes bases de datos de cohortes europeas representativas. La función del sistema de riesgo SCORE se ha validado externamente⁵³.

La tabla 3 enumera las ventajas del sistema de puntuación de riesgo SCORE.

El SCORE calcula el riesgo a 10 años de un primer episodio aterosclerótico mortal. Se han incluido todos los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades que puedan considerarse razonablemente ateroscleróticos, como la EC, el accidente cerebrovascular y el aneurisma de la aorta abdominal. La mayoría de los sistemas tradicionales calculaban únicamente el riesgo de EC; sin embargo, recientemente diversos sistemas de cálculo del riesgo se han modificado para calcular el riesgo de todas las ECV^{44,47,50,58}.

Tabla 3
Ventajas y limitaciones del uso de las tablas de riesgo SCORE

Ventajas

- Intuitivas, herramienta fácil de usar
- Establecen para los profesionales sanitarios un lenguaje común para el riesgo
- Permiten una evaluación del riesgo más objetiva
- Tienen en cuenta la naturaleza multifactorial de la ECV
- Permiten flexibilidad en el tratamiento; cuando no se puede alcanzar el nivel ideal de un factor de riesgo, todavía es posible reducir el riesgo total reduciendo otros factores de riesgo
- Aborda el problema del riesgo absoluto bajo en personas jóvenes con múltiples factores de riesgo: la tabla de riesgo relativo ayuda a ilustrar cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede tener un riesgo relativo sustancialmente alto y reducible; el cálculo de la «edad de riesgo» de un sujeto también puede ser útil en esta situación

Limitaciones

- Calcula el riesgo de ECV fatal pero no el total (fatal + no fatal) por los motivos que se explican en el texto
- Están adaptadas a ajustarse a diferentes poblaciones europeas, pero no a los diferentes grupos étnicos dentro de esas poblaciones
- Están limitadas a los principales determinantes del riesgo
- Otros sistemas tienen mayor funcionalidad, aunque su aplicabilidad a múltiples países es incierta
- Intervalo de edades pequeño (40-65 años)

ECV: enfermedad cardiovascular; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

La elección de la mortalidad CV en lugar del total de episodios (mortales y no mortales) fue deliberada, aunque no universalmente popular. Las tasas de episodios no mortales dependen de manera esencial de las definiciones y de los métodos empleados para verificarlas. El uso de la mortalidad permite la recalibración para detectar tendencias temporales en la mortalidad CV. Cualquier sistema de cálculo de riesgo va a sobrestimar el riesgo en países donde la mortalidad haya caído y va a subestimarlos donde haya aumentado. Se puede realizar una recalibración para permitir cambios seculares si se dispone de datos de calidad actualizados sobre la mortalidad y la prevalencia de factores de riesgo. Los datos de calidad no lo permiten en el caso de los episodios no mortales. Por esta razón, en numerosos países europeos se han desarrollado y recalibrado las tablas de mortalidad CV.

Naturalmente, el riesgo de episodios totales mortales y no mortales es más alto y los clínicos suelen pedir que se cuantifique este riesgo. Los resultados del sistema de puntuación SCORE indican que el riesgo total de episodios CV es alrededor de 3 veces mayor que el de ECV mortales en los varones, de tal manera que un riesgo SCORE de ECV mortales del 5% se traduce en un riesgo CV mortal y no mortal de aproximadamente un 15%; el multiplicador es alrededor de 4 para las mujeres y algo menor de 3 para personas de edad avanzada, en las que es más probable que un primer episodio sea mortal⁶¹.

Tal como se ha mencionado en la introducción, los umbrales que sirven para iniciar ciertas intervenciones son problemáticos, ya que el riesgo es continuo y no hay un umbral concreto a partir del cual, por ejemplo, se deba indicar un fármaco automáticamente. Obviamente, la decisión sobre la conveniencia de iniciar un tratamiento también debe basarse en las preferencias del paciente.

Existe un problema particular relacionado con las personas jóvenes que tienen niveles elevados de factores de riesgo, en las que un riesgo absoluto bajo puede enmascarar un riesgo relativo muy alto que requiera un asesoramiento intensivo sobre el estilo de vida. Más adelante se muestran diversos enfoques sobre la forma de comunicación del riesgo a personas jóvenes (véase también la sección 2.5.1). Estos enfoques incluyen el uso de tablas de riesgo relativo o «edad del riesgo» o «riesgo a lo largo de la vida». El objetivo es comunicar que los cambios en el estilo de vida pueden reducir notablemente el riesgo relativo y que el riesgo aumenta con la edad.

Existe otro problema relacionado con las personas de edad avanzada. En algunas categorías de edad, la inmensa mayoría, especialmente de los varones, va a presentar un riesgo de muerte CV calculado

que excede el nivel del 5-10%, basado únicamente en la edad (y el sexo), incluso cuando los niveles de otros factores de riesgo CV sean bajos. Esto puede conducir a un excesivo tratamiento farmacológico de los ancianos. Este aspecto se discute más adelante (véase la sección 2.3.5). Es importante señalar que la evidencia procedente de los estudios clínicos aleatorizados para guiar los tratamientos farmacológicos de personas de edad avanzada es escasa (véase la sección 2.5.2).

El papel del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en el cálculo del riesgo se ha reevaluado sistemáticamente utilizando la base de datos SCORE⁶²⁻⁶⁴. El cHDL total tiene un efecto pequeño, aunque útil, en la redefinición del cálculo de riesgo^{63,64}, aunque este efecto puede no observarse en algunas poblaciones de bajo riesgo⁶⁵. La determinación del cHDL es particularmente importante con niveles de riesgo justo por debajo del umbral del 5% necesario para la modificación intensiva del riesgo, con el que muchas de estas personas serían candidatas a asesoramiento intensivo si su cHDL fuera bajo⁶³. Las tablas SCORE que incorporan el cHDL se ilustran en la figura B del anexo *web*. En estas tablas, el cHDL se usa categóricamente. La versión electrónica del sistema SCORE, el *HeartScore* (<http://www.HeartScore.org>), se ha modificado para tener en cuenta el cHDL de modo continuo, de modo que es un sistema más preciso.

El papel de los triglicéridos plasmáticos como predictores de ECV se ha debatido durante muchos años. Los triglicéridos en ayunas se relacionan con el riesgo en los análisis univariados, pero se encuentra atenuado cuando se ajusta por otros factores, sobre todo el cHDL⁶⁶.

Es difícil abordar el impacto de otros factores de riesgo adicionales, como el peso corporal, la historia familiar y los marcadores de riesgo más recientes, dentro de la limitación que supone una tabla en su versión en papel. No obstante, es importante subrayar que, aunque se han identificado muchos otros factores de riesgo, su contribución es, en general, muy pequeña, tanto para los cálculos de riesgo CV absoluto como para la reclasificación de una persona a otra categoría de riesgo⁶⁷ (tabla 4).

Hay que tener en cuenta que la figura 3 muestra el riesgo relativo, no el riesgo absoluto. Por lo tanto, una persona en la parte superior derecha de la tabla, con múltiples factores de riesgo CV, tiene un riesgo 12 veces mayor que otra en la parte inferior izquierda, con niveles de factores de riesgo normales. Esto puede ser de ayuda a la hora de asesorar sobre la necesidad de cambiar el estilo de vida a una persona joven con un riesgo absoluto bajo pero un riesgo relativo alto.

Tabla 4

Ejemplos de modificadores del riesgo con posible potencial de reclasificación (véase los detalles en las secciones siguientes)

Estatus socioeconómico, aislamiento social o falta de apoyo social

Historia familiar de ECV prematura

IMC y obesidad central

Puntuación de calcio coronario por TC

Placas ateroscleróticas determinadas por imagen carotídea

ITB

ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; TC: tomografía computarizada.

2.3.2. Edad de riesgo cardiovascular

La edad de riesgo de una persona con varios factores de riesgo CV es la edad de una persona del mismo sexo con el mismo grado de riesgo pero con unos niveles ideales de factores de riesgo. Así, un individuo de 40 años de edad con niveles elevados de algunos factores de riesgo puede tener la edad de riesgo de una persona de 60 años (figura 4), porque el riesgo equivale al de una persona de 60 años con niveles ideales de factores de riesgo (es decir, no fumador, colesterol total de 4 mmol/l y PA de 120 mmHg)⁶⁸. La edad de riesgo sirve para ilustrar

de manera intuitiva y fácil de comprender la probable reducción de la esperanza de vida a la que una persona joven con un riesgo absoluto bajo pero un riesgo relativo de ECV alto se expone si no se adoptan medidas preventivas⁶⁸. En el anexo *web* se incluye la tabla A, que muestra diversas combinaciones de factores de riesgo con el fin de proporcionar un cálculo más preciso de las edades de riesgo. La edad de riesgo también se calcula automáticamente como parte de la última revisión del *HeartScore*.

La edad de riesgo se ha demostrado independiente del objetivo CV final considerado⁶⁸, lo que permite evitar el dilema de si hay que usar un sistema de cálculo de riesgo basado en la mortalidad CV o en los episodios CV totales. La edad de riesgo puede usarse en cualquier población independientemente del riesgo basal y los cambios seculares en la mortalidad y, por lo tanto, se evita la necesidad de una recalibración⁶⁹. Actualmente, la edad de riesgo está recomendada para facilitar la comunicación del riesgo, sobre todo a las personas más jóvenes con un riesgo absoluto bajo pero un riesgo relativo alto.

2.3.3. Cálculo del riesgo cardiovascular a 10 años frente al riesgo de por vida

Los esquemas convencionales de predicción del riesgo CV calculan el riesgo de episodios CV a 10 años. Los modelos de predicción del riesgo CV de por vida identifican a personas en alto riesgo tanto a corto como a largo plazo. Estos modelos representan el riesgo previsto sobre la esperanza de vida de una persona dentro del contexto de riesgos competitivos de otras enfermedades.

Es importante señalar que el riesgo a 10 años identifica a las personas que tienen mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento farmacológico a corto plazo. El tratamiento farmacológico empieza a funcionar bastante rápido, y su conveniencia se puede comunicar con base en el riesgo a corto plazo, como el riesgo a 10 años. Un problema con el riesgo a corto plazo es que se rige fundamentalmente por la edad y, por consiguiente, muy pocas personas jóvenes, sobre todo en el caso de las mujeres, alcanzan los umbrales de tratamiento. Por ello se ha argumentado que el cálculo del riesgo de por vida puede aumentar el riesgo de la comunicación, sobre todo a personas jóvenes y mujeres.

No hay evidencia sobre el papel del riesgo de por vida en las decisiones terapéuticas. Tampoco se dispone de suficientes datos sobre cálculos sólidos de riesgo de por vida ni sobre umbrales válidos de categorización del riesgo. Los cálculos del riesgo CV de por vida en algunos grupos con alto riesgo de muerte debido a enfermedades no CV competitivas pueden ser difíciles de interpretar. Es importante señalar que no hay evidencia sobre el beneficio del tratamiento preventivo de por vida (p. ej., fármacos antihipertensivos o hipolipemiantes) en personas jóvenes con riesgo bajo a corto plazo pero con riesgo de por vida alto. Por todas estas razones, para la toma de decisiones terapéuticas no se recomienda la estratificación del riesgo basada en el riesgo de por vida. No obstante, al igual que la edad de riesgo y el riesgo relativo, puede ser una herramienta útil para comunicar el riesgo a personas con niveles altos de factores de riesgo pero bajo riesgo absoluto de episodios CV a 10 años. Cualquiera que sea el enfoque utilizado, cuando el riesgo absoluto sea bajo, un riesgo relativo alto o la edad de riesgo indican la necesidad de un asesoramiento activo sobre el estilo de vida y la toma de conciencia de que puede ser necesario considerar el tratamiento farmacológico a medida que la persona envejece. Tanto la edad de riesgo como el riesgo de por vida están más próximos al riesgo relativo que al absoluto, y ninguno de ellos proporciona información basada en la evidencia sobre la toma de decisiones terapéuticas.

2.3.4. Países de bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo

Los países considerados aquí son los que tienen sociedades nacionales de cardiología que pertenecen a la ESC, tanto europeos como no europeos.

2.3.4.1. Qué son los países de bajo riesgo

El hecho de que la mortalidad por ECV se haya reducido en muchos países europeos significa que ahora hay más países que caen dentro de la categoría de bajo riesgo. Aunque cualquier punto de corte es arbitrario y abierto al debate, en estas guías los puntos de corte para llamar a un país de «bajo riesgo» se basan en las tasas de mortalidad por ECV de 2012 ajustadas por la edad de las personas de 45-74 años (< 225/100.000 varones y < 175/100.000 mujeres)⁷⁰. Con este criterio, los siguientes países se definen como de bajo riesgo: Alemania, Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza.

2.3.4.2. Qué son los países de alto y muy alto riesgo

Los países de alto riesgo son Bosnia-Herzegovina, Croacia, República Checa, Eslovaquia, Estonia, Hungría, Lituania, Montenegro, Marruecos, Polonia, Rumanía, Serbia, Túnez y Turquía.

Los países de muy alto riesgo presentan niveles de riesgo que son más del doble que el de los países de bajo riesgo (es decir, mortalidad por ECV > 450/100.000 varones y > 350/100.000 mujeres). Además, el cociente varones:mujeres es menor que en los países de bajo riesgo, lo que indica un problema mayor para las mujeres. Los países de muy alto riesgo son Albania, Argelia, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Egipto, Georgia, Kazajistán, Kirguistán, Letonia, Antigua República Yugoslava de Macedonia, Moldavia, Federación Rusa, República Árabe de Siria, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán.

2.3.5. Cómo usar las tablas de cálculo del riesgo

- Las tablas SCORE se usan para personas aparentemente sanas, no aquellas con ECV establecida o con riesgo alto-muy alto por otras razones (p. ej., DM —véase la sección 3a.8— o enfermedad renal crónica [ERC] —véase la sección 2.4.5.1), que de todos modos necesitan un asesoramiento intensivo del riesgo.
- El uso de tablas de bajo riesgo está recomendado en los países enumerados más arriba. El uso de tablas de alto riesgo está recomendado en todos los otros países europeos y mediterráneos, teniendo en cuenta que las tablas de alto riesgo pueden subestimar el riesgo en países de muy alto riesgo. Hay que tener presente que varios países han llevado a cabo recalibraciones nacionales para permitir el cálculo de las tendencias temporales de la mortalidad y las distribuciones de los factores de riesgo. Este tipo de tablas probablemente represente mejor los niveles de riesgo.
- Para calcular el riesgo a 10 años de muerte CV de una persona, hay que buscar la tabla de su sexo, si consume tabaco y su edad (la más próxima). Dentro de la tabla, hay que buscar la celda que esté más próxima a la PA y el colesterol total de esa persona. El cálculo de riesgo tendrá que ajustarse al alza a medida que la persona se acerca a la siguiente categoría de edad.

Aunque no existe un umbral de aplicación universal, la intensidad del asesoramiento debe aumentar según aumenta el riesgo. El efecto de las intervenciones en la probabilidad absoluta de sufrir un episodio CV aumenta a medida que aumenta el riesgo basal; es decir, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un episodio disminuye a medida que aumenta el riesgo.

- Personas de riesgo bajo a moderado (SCORE < 5%): se les debe ofrecer asesoramiento sobre el estilo de vida para mantener su estado de riesgo de bajo a moderado.
- Personas de alto riesgo (SCORE ≥ 5% y < 10%): requieren un asesoramiento intensivo sobre el estilo de vida y pueden ser candidatos a tratamiento farmacológico.

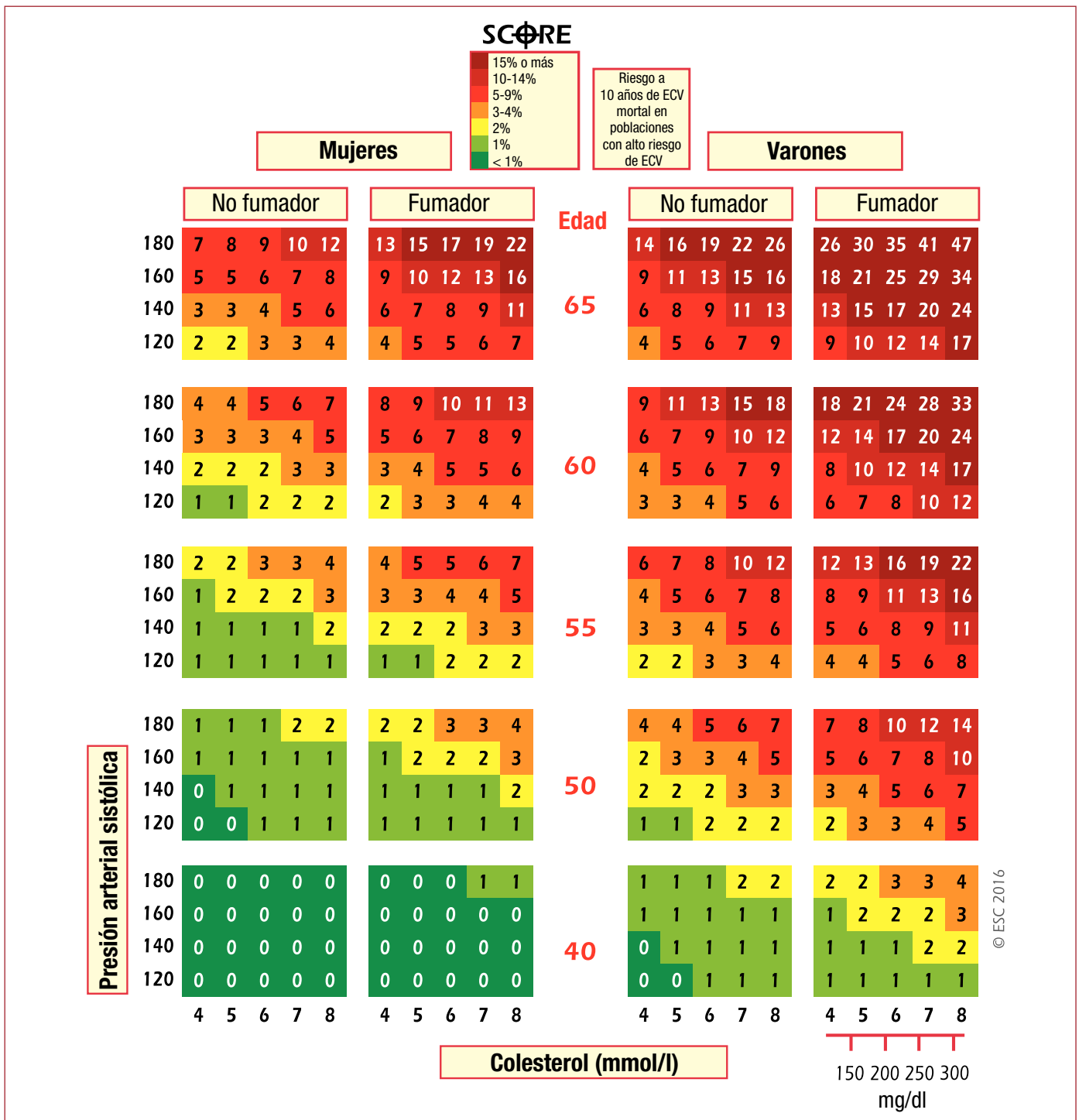


Figura 1. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en poblaciones de países de riesgo cardiovascular alto con base en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, presión arterial sistólica y colesterol total. ECV: enfermedad cardiovascular; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

– Personas de muy alto riesgo (SCORE ≥ 10%): suele ser necesario un tratamiento farmacológico. En personas de edad > 60 años, estos umbrales deben interpretarse menos estrictamente, ya que el riesgo específico de su edad se encuentra normalmente en torno a esos niveles, incluso cuando los niveles de otros factores de riesgo CV son «normales». Está desaconsejado el inicio indiscriminado de tratamientos farmacológicos de todo anciano que tenga un riesgo mayor que el valor umbral del 10%.

El uso de las tablas de riesgo debe basarse en el conocimiento de los siguientes aspectos:

- Las tablas ayudan al cálculo del riesgo, pero deben interpretarse a la luz de los conocimientos y la experiencia del clínico y teniendo en cuenta los factores que pueden modificar el riesgo calculado (véase más adelante).
- Los riesgos relativos pueden ser altos en personas jóvenes, incluso cuando el riesgo absoluto a 10 años sea bajo, debido a que los episodios suelen ocurrir tardíamente en la vida. La tabla de riesgo relativo o el cálculo de la edad de riesgo pueden ser de ayuda para identificar y ofrecer asesoramiento a estas personas.
- El menor riesgo de las mujeres se explica porque el riesgo se encuentra aplazado unos 10 años: el riesgo de una mujer de

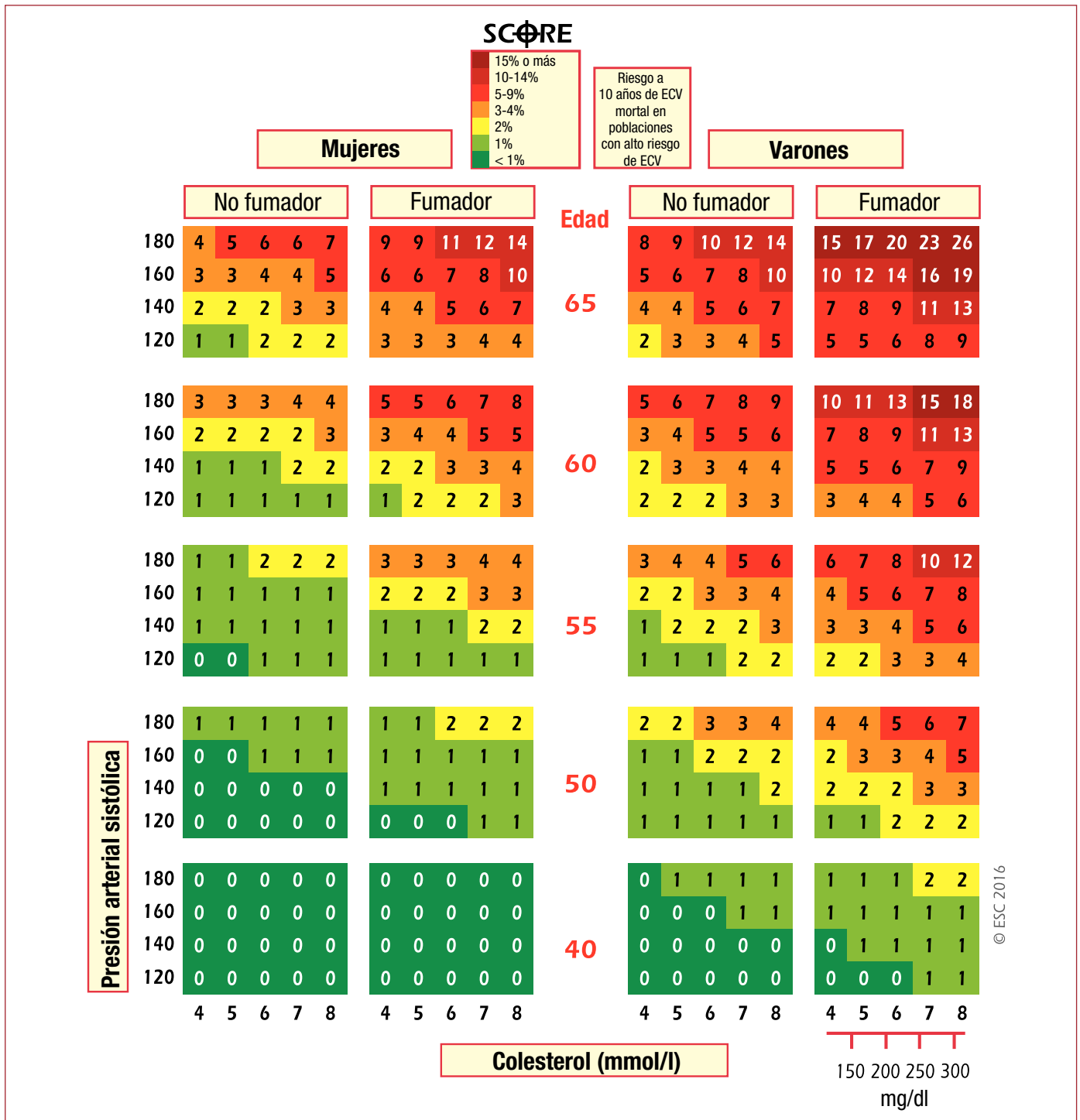


Figura 2. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en poblaciones de países con riesgo cardiovascular bajo basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, presión arterial sistólica y colesterol total. ECV: enfermedad cardiovascular; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

60 años es similar al de un varón de 50. A la larga, mueren de ECV más mujeres que varones.

- Se puede usar las tablas para proporcionar alguna indicación sobre los efectos de reducir los factores de riesgo, debido a que pasará un tiempo hasta que se reduzca el riesgo y, en general, los resultados de los estudios clínicos aleatorizados ofrecen mejores cálculos de los beneficios de las intervenciones. Las personas que dejan de fumar suelen reducir su riesgo a la mitad.

2.3.6. Modificadores del riesgo cardiovascular total calculado

Además de los principales factores de riesgo CV convencionales incluidos en las tablas de riesgo, hay otros que pueden ser relevantes para evaluar el riesgo de ECV total. El Grupo de Trabajo recomienda una evaluación de factores de riesgo adicionales cuando estos ayuden a mejorar la clasificación del riesgo (p. ej., mediante el cálculo del índice neto de reclasificación) y cuando la evaluación sea factible en

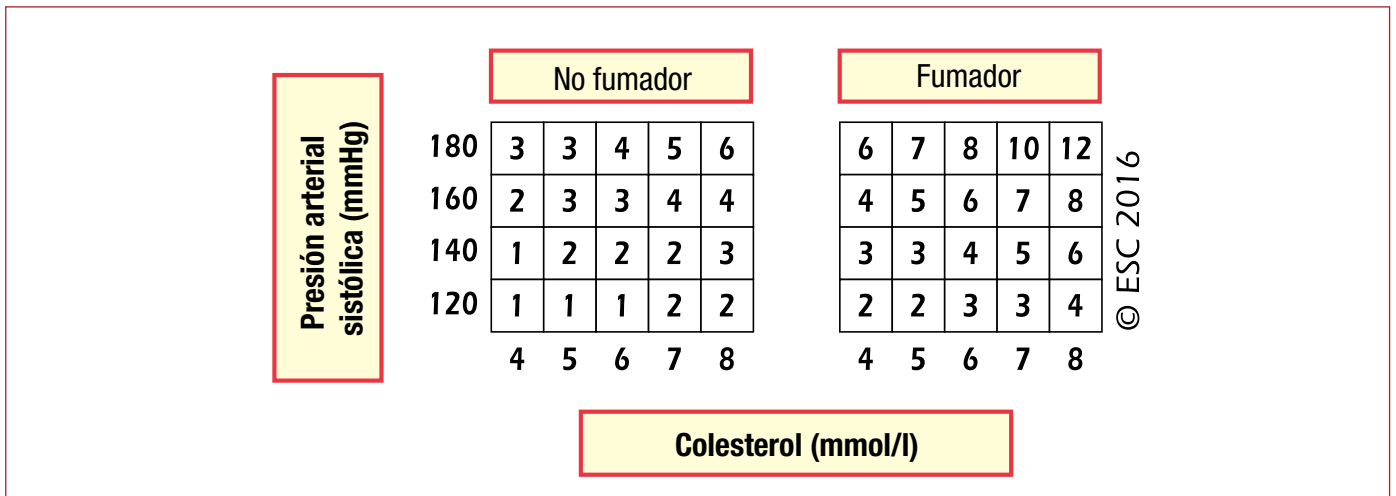


Figura 3. Tabla de riesgo relativo, derivada de la conversión SCORE del colesterol de mmol/l a mg/dl: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.

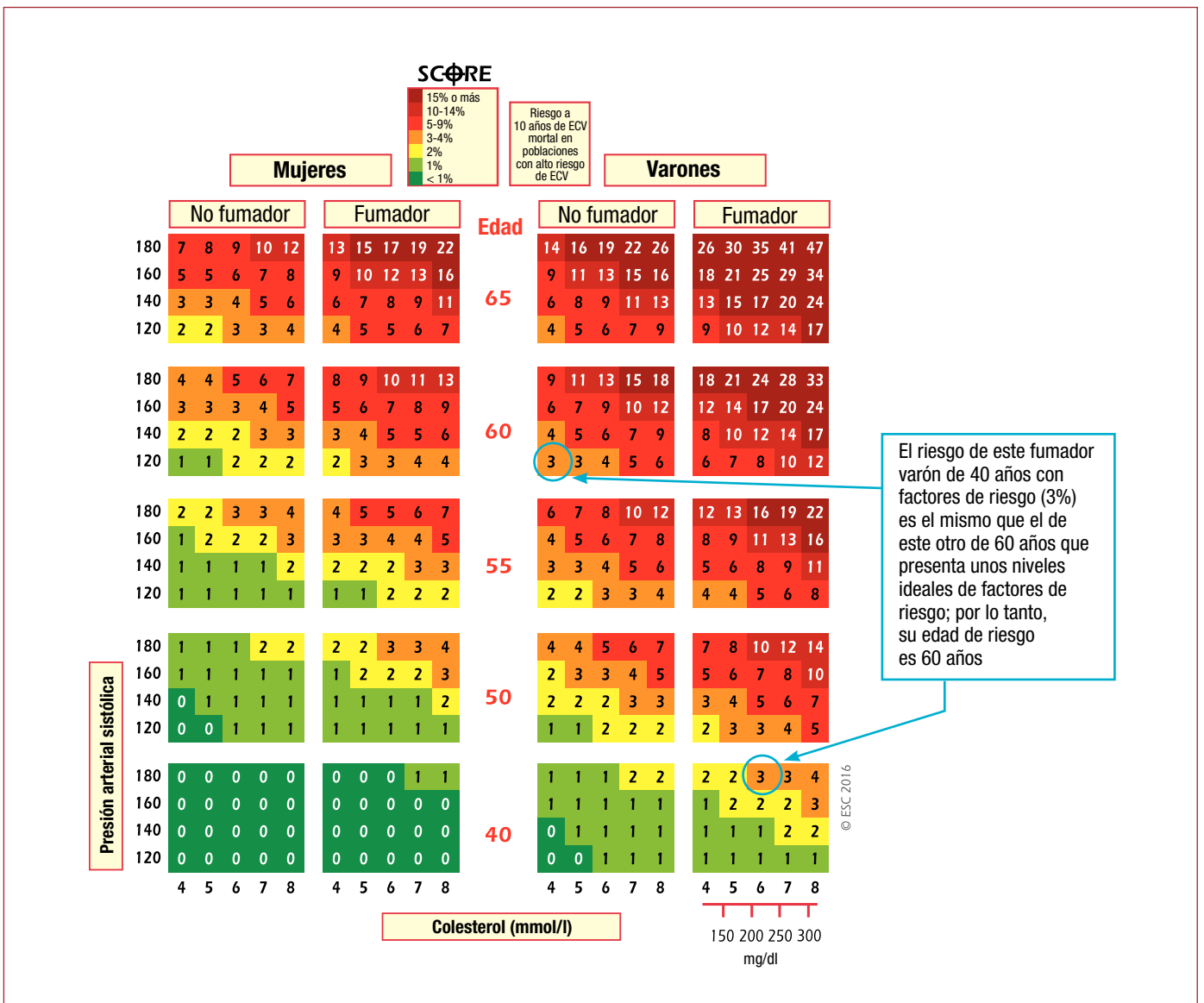


Figura 4. Tabla SCORE (para usar en países europeos con riesgo alto) que ilustra cómo se puede leer la edad de riesgo aproximada. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

Tabla 5
Categorías de riesgo

Riesgo muy alto	Sujetos con alguno de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • ECV clínica o documentada inequívocamente por imagen. La ECV clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imagen continuos como el GIM carotídeo • DM con daño en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante o hipertensión significativa • ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) • Estimación por SCORE ≥ 10%
Riesgo alto	Sujetos con: <ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) (p. ej., en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 mmHg • La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo mayores que pueden tener un riesgo bajo o moderado) • ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) • Estimación SCORE ≥ 5% y < 10%
Riesgo moderado	SCORE ≥ 1% y < 5% a 10 años. Muchas personas de edad mediana-avanzada pertenecen a esta categoría
Riesgo bajo	SCORE < 1%

AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor intimomedial; IAM: infarto agudo de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

la práctica diaria. En general, la reclasificación tiene un gran valor cuando el riesgo individual se encuentra cerca del umbral de decisión, como en el caso de un riesgo SCORE del 5%. En situaciones de riesgo muy alto o muy bajo, es poco probable que el impacto de factores de riesgo adicionales sea capaz de alterar las decisiones de tratamiento. Mientras que la presencia de modificadores del riesgo puede mover el riesgo individual calculado al alza, la ausencia de estos modificadores debería ayudar a bajarlo.

La tabla 4 enumera ejemplos de factores que cumplen los criterios mencionados. En los siguientes párrafos se habla de otros factores que se mencionan frecuentemente en la literatura pero pueden no tener la capacidad de reclasificar el riesgo individual. Más adelante en esta sección también se discute el papel de la etnia y condiciones específicas o enfermedades que pueden asociarse a un riesgo mayor que el calculado, como la ERC, las enfermedades autoinmunitarias, etc. Las formas en que los modificadores se relacionan con el riesgo CV pueden ser muy diferentes. La marginación social o el sobrepeso, por ejemplo, son importantes como «causas de las causas» de ECV, en el sentido de que pueden estar asociadas a niveles mayores de factores de riesgo convencionales. La historia familiar puede reflejar un entorno compartido, factores genéticos o ambos. Algunos marcadores, como el índice de calcio en la tomografía computarizada (TC), son indicadores de enfermedad más que factores de riesgo de futuras enfermedades.

2.3.7. Categorías de riesgo: prioridades

Las personas con mayor riesgo son las que más se benefician de los esfuerzos preventivos, y esto es lo que guía las prioridades que se detallan en la tabla 5.

2.3.8. Dianas de los factores de riesgo

Los objetivos sobre factores de riesgo y los valores objetivo de factores de riesgo CV importantes se presentan en la tabla 6.

2.3.9. Conclusiones

El cálculo del riesgo CV total sigue siendo una parte fundamental de la presente guía. Las prioridades (categorías de riesgo) definidas en esta sección son para uso clínico y reflejan el hecho de que las personas con mayor riesgo de un episodio de ECV son los que más se benefician de las medidas preventivas. Este enfoque debe ser complementario a las acciones públicas dirigidas a reducir los niveles de factores de riesgo en la comunidad y promover un estilo de vida saludable. Los principios de cálculo del riesgo y la definición de las prioridades reflejan un intento por simplificar y hacer accesibles asuntos complejos. Su gran simplicidad hace que sean más vulnerables a las críticas. Por encima de todo, se debe interpretarlas a la luz del conocimiento médico detallado de cada paciente y respetando la orientación local y las condiciones.

Lagunas en la evidencia

- No hay estudios clínicos aleatorizados recientes sobre un enfoque integral del riesgo para evaluarlo o manejarlo.
- Las personas jóvenes, las mujeres, los ancianos y las minorías étnicas siguen estando infrarrepresentados en los estudios clínicos.
- Es necesario realizar una comparación sistemática de las guías internacionales actuales para definir las áreas en que hay acuerdo y las razones de las discrepancias.

Tabla 6

Objetivos para factores de riesgo cardiovascular importantes y valores objetivo

<i>Tabaquismo</i>	Sin exposición al tabaco en cualquiera de sus formas
<i>Dieta</i>	Baja en grasas saturadas y centrada en productos integrales, verduras, frutas y pescado
<i>Actividad física</i>	Al menos 150 min/semana de AF aeróbica moderada (30 min 5 días/semana) o 75 min/semana de AF aeróbica intensa (15 min 5 días/semana) o una combinación de ambas
<i>Peso</i>	IMC 20-25. Perímetro de cintura < 94 cm (varones) o < 80 cm (mujeres)
<i>Presión arterial</i>	< 140/90 mmHg ^a
<i>Lípidos^b</i>	
<i>LDL^c es el objetivo principal</i>	Riesgo muy alto: < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el valor basal está entre 1,8 y 3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ^d Riesgo alto: < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el valor basal está entre 2,6 y 5,1 mmol/l (100-200 mg/dl) Riesgo bajo-moderado: < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)
<i>cHDL</i>	No hay cifra objetivo, pero > 1,0 mmol/l (> 40 mg/dl) para varones y > 1,2 mmol/l (> 45 mg/dl) para mujeres indican un riesgo más bajo
<i>Triglicéridos</i>	No hay valor objetivo, pero < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) indica un riesgo más bajo, y concentraciones más altas indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo
<i>DM</i>	HbA _{1c} < 7% (< 53 mmol/mol)

AF: actividad física; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

^aEl objetivo general es una presión arterial < 140/90 mmHg. Este objetivo puede ser más alto en ancianos frágiles o más bajo en la mayoría de los pacientes con DM (véase la sección 3a.8) y en algunos pacientes de riesgo (muy) alto sin DM que toleren múltiples fármacos antihipertensivos (véase la sección 3a.9).

^bEl no-cHDL es un objetivo alternativo razonable y práctico debido a que no requiere muestras en ayunas. Se recomiendan unos objetivos secundarios de no-cHDL < 2,6, < 3,3 y < 3,8 mmol/l (< 100, < 130 y < 145 mg/dl) en pacientes de riesgo muy alto, alto y bajo-moderado respectivamente. Véase la sección 3a.7.10 para más detalles.

^cSe ha expresado la opinión de que los médicos de atención primaria pueden preferir un objetivo general único de cLDL de 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Aunque se acepta la simplicidad de este enfoque, que puede ser útil en ciertos contextos, hay mayor evidencia científica que respalda el uso de los 3 objetivos para ajustar el nivel de riesgo.

^dEsta es la recomendación general para los pacientes de muy alto riesgo. Es importante señalar que la evidencia sobre pacientes con ERC es menos firme.

2.4. Otros marcadores de riesgo

2.4.1. Historia familiar/(epi)genética

Mensajes clave

- La historia familiar de ECV prematura en familiares de primer grado, varones antes de los 55 años y mujeres antes de los 65 años, aumenta el riesgo de ECV.
- Diversos marcadores genéticos se asocian a un aumento del riesgo de ECV, aunque su uso en la práctica clínica no está recomendado.

Recomendaciones sobre la evaluación de la historia familiar/(epi)genética

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda evaluar la historia familiar de ECV prematura (definida como un evento de ECV fatal o no fatal y/o un diagnóstico de ECV establecido en familiares varones de primer grado antes de los 55 años o familiares mujeres antes de los 65 años) como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular	I	C	71
No está recomendado el uso generalizado de pruebas basadas en el ADN para la evaluación del riesgo de ECV	III	B	72,73

CV: cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

2.4.1.1. Historia familiar

La historia familiar de ECV prematura es un indicador grosero pero simple del riesgo de ECV, que refleja tanto el rasgo genético como el entorno compartido entre los miembros de un mismo hogar⁷¹. Una historia familiar positiva de muerte CV prematura está asociada a un aumento del riesgo de ECV precoz y a lo largo de la vida⁷⁴. En los pocos estudios que han evaluado simultáneamente los efectos de la historia familiar y los índices genéticos, la historia familiar ha permanecido asociada significativamente a la incidencia de ECV tras ajustar por la puntuación genética^{75,76}. Hay pocos datos sobre la capacidad de la historia familiar para mejorar la predicción de ECV más allá de los factores de riesgo CV convencionales⁷⁷⁻⁷⁹. Una posible explicación es las diferentes definiciones que se aplican a la historia familiar⁸⁰ y el hecho de que los factores de riesgo CV convencionales pueden explicar, en parte, el impacto de la historia familiar.

Una historia familiar de ECV prematura es una información simple y no costosa que debe formar parte de la evaluación del riesgo CV de todas las personas. La historia familiar puede ser un modificador del riesgo para un tratamiento óptimo después de que el cálculo del riesgo con el índice SCORE dé un valor próximo al umbral de decisión: una historia familiar positiva favorecerá las intervenciones más intensivas, mientras que una historia familiar negativa se traducirá en un tratamiento menos intensivo⁷⁷.

2.4.1.2. Marcadores genéticos

El cribado y el asesoramiento genético son eficaces en algunas condiciones, como la hipercolesterolemia familiar (HF) (véase la sección 3a.7.9). Este párrafo se centra en el cribado genético para la detección del riesgo CV alto en la población general.

Varios estudios recientes sobre asociación del genoma completo han identificado genes candidatos asociados a ECV. Dado que el efecto de cada polimorfismo genético es pequeño, la mayoría de los estudios han utilizado índices genéticos para resumir el componente genético. No hay consenso sobre qué genes y sus correspondientes polimorfismos de nucleótido único (SNP) deben incluirse en un sistema de pun-

tuación de riesgo genético y qué método debe utilizarse para calcular el índice genético.

La asociación entre los índices de puntuación genéticos y la incidencia de ECV se ha estudiado de forma prospectiva, ajustando por los principales factores de riesgo CV, y la mayoría de los estudios han encontrado una asociación significativa, con una variación de los riesgos relativos (RR) entre 1,02 y 1,49 por cada aumento de 1 unidad en el índice de puntuación⁷⁷. La capacidad de los índices de puntuación genética para predecir los episodios CV más allá de los factores de riesgo CV convencionales (es decir, los definidos por el índice neto de reclasificación) se ha identificado en aproximadamente la mitad de los estudios. El índice neto de reclasificación es una medida estadística que cuantifica la utilidad de añadir nuevas variables a una ecuación de predicción del riesgo⁷⁷. La principal mejora en el índice neto de reclasificación se ha observado en participantes con riesgo intermedio, mientras que la mejora ha sido pequeña o nula en los participantes con alto riesgo^{75,81}. Un estudio ha calculado que se puede prevenir un evento adicional de EC por cada 318 pacientes cribados con riesgo intermedio mediante el análisis de la puntuación genética específica de EC además de los factores de riesgo establecidos⁸¹. Es importante señalar que los resultados pueden variar entre poblaciones debido a que las frecuencias de los polimorfismos pueden ser diferentes^{76,82,83}. Recientemente, un sistema de puntuación de riesgo genético basado en 17 variantes genéticas ha permitido identificar a personas con riesgo de EC aumentado que obtendrían el mayor beneficio del tratamiento con estatinas, incluso después de ajustar por la historia familiar⁸⁴. A pesar de estas evidencias, es probable que algunas de las asociaciones descritas puedan deberse al azar⁸⁵, por lo que es necesario repetir este tipo de estudios para confirmar los hallazgos positivos.

Actualmente se encuentran disponibles muchas pruebas comerciales que permiten una evaluación casi completa del genoma de una persona, y hay una fuerte presión para usar esta información en la predicción del riesgo genético y para que las pruebas genéticas se conviertan en una determinación sistemática⁸⁶. Debido a la falta de acuerdo sobre qué marcadores genéticos se debe incluir, cómo se debe calcular los índices de riesgo genético y la incertidumbre sobre la mejora que suponen en la predicción del riesgo CV, no está recomendado el uso de marcadores genéticos en la predicción de la ECV.

2.4.1.3. Epigenética

La epigenética estudia los cambios químicos del ADN que afectan a la expresión génica. La metilación de los genes relacionados con los factores de riesgo CV se asocia a variación en los niveles de factores de riesgo CV^{87,88}, y los niveles más bajos de metilación del ADN se asocian a un riesgo aumentado de EC o accidente cerebrovascular⁸⁹. Sin embargo, no hay información sobre el efecto de los marcadores epigenéticos en la mejora de la predicción del riesgo de ECV más allá de los factores de riesgo convencionales. Por lo tanto, no está recomendado el cribado epigenético de la ECV.

Lagunas en la evidencia

- Es necesario evaluar el impacto de añadir la historia familiar a la ecuación de riesgo SCORE actual.
- Los estudios futuros deben evaluar la capacidad de los diferentes índices de puntuación genéticos para mejorar la predicción del riesgo de ECV en varias poblaciones diferentes, el número de eventos que se evita y la relación coste-eficacia de incluir datos genéticos en la evaluación del riesgo.

2.4.2. Factores de riesgo psicosociales

Mensajes clave

- El nivel socioeconómico bajo, la falta de apoyo social, el estrés laboral y familiar, la hostilidad, la depresión, la ansiedad y otros

trastornos mentales contribuyen al riesgo de ECV y a un peor pronóstico de esta, y la ausencia de estos factores se asocia a menor riesgo de ECV y un mejor pronóstico.

- Los factores de riesgo psicosociales actúan como obstáculo a la adherencia terapéutica y a los esfuerzos por mejorar el estilo de vida y promover la salud de pacientes y poblaciones.

Recomendación sobre la evaluación de los factores de riesgo psicosociales

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar una evaluación de los factores de riesgo psicosociales mediante entrevista clínica o cuestionarios estandarizados, con el fin de identificar posibles obstáculos a la implementación de cambios en el estilo de vida o a la adherencia a la medicación de las personas con riesgo de ECV alto o ECV establecida	Ila	B	90-92

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

El nivel socioeconómico bajo, definido como un nivel educativo bajo, ingresos bajos, ocupación laboral de bajo nivel o residir en áreas pobres, confiere un aumento del riesgo de EC; el RR de mortalidad por EC es 1,3-2,0^{93,94}. Comparado con la puntuación de riesgo Framingham, añadir la marginación social a la evaluación del riesgo CV es capaz de reducir notablemente el riesgo de causa no identificada⁴⁵.

La gente que está socialmente aislada o desconectada tiene un riesgo aumentado de sufrir EC y morir prematuramente. De forma parecida, la falta de apoyo social aumenta el riesgo de EC y empeora su pronóstico⁹⁵.

Los factores estresantes mentales agudos pueden actuar como desencadenantes del síndrome coronario agudo (SCA). Estos factores incluyen la exposición a catástrofes naturales, así como factores personales (derrota u otros episodios vitales graves) que producen emociones negativas fuertes y agudas (p. ej., explosiones de ira o dolor)⁹⁶. Después de la pérdida de una persona importante, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) se eleva 21 veces durante las primeras 24 h y disminuye continuamente durante los días posteriores⁹⁷.

El estrés crónico en el trabajo (p. ej., largas jornadas laborales, sobrecarga de horas extra, alta exigencia psicológica, maltrato y estrés laboral) predice la incidencia prematura de EC en los varones (RR, ~1,2-1,5)⁹⁸. Además, las condiciones estresantes de larga duración en la vida familiar aumentan el riesgo de EC (RR, ~2,7-4,0)^{99,100}.

La depresión clínica y los síntomas depresivos predicen la incidencia de EC (RR = 1,6 y RR = 1,9 respectivamente)¹⁰¹ y empeoran su pronóstico (RR = 1,6 y RR = 2,4)^{92,96,101,102}. Se ha demostrado que el agotamiento vital, que suele ser el síntoma somático de la depresión, contribuye significativamente a la incidencia de EC (riesgo atribuible a la población, el 21,1% en las mujeres y el 27,7% en los varones). El índice neto de reclasificación mejoró significativamente¹⁰³. Los ataques de pánico también aumentan la incidencia de EC (RR = 4,2)¹⁰⁴. La ansiedad es un factor independiente de riesgo de EC (RR = 1,3)⁹², mortalidad cardíaca tras un IAM (*odds ratio* [OR] = 1,2)¹⁰⁵ y eventos cardíacos (OR = 1,7)¹⁰⁶.

Los metanálisis han descrito un aumento del riesgo de incidencia de ECV de 1,5 veces; del de EC, 1,2 veces, y del de accidente cerebrovascular, 1,7 veces en pacientes con esquizofrenia¹⁰⁷, y un aumento de 1,3 veces en el riesgo de EC, incluso después de ajustar por la depresión, en pacientes con trastorno por estrés postraumático¹⁰⁸.

La hostilidad es un rasgo de la personalidad caracterizado por una gran desconfianza, rabia y tendencia a iniciar relaciones agresivas y de mala adaptación social. Un metanálisis ha confirmado que la ira y la hostilidad se asocian a un aumento pequeño pero significativo del riesgo de eventos CV en la población tanto sana como con ECV (RR = 1,2)¹⁰⁹. La personalidad de tipo D («angustiada») se caracteriza por una

tendencia duradera a vivir un amplio espectro de emociones negativas (afectividad negativa) y por la inhibición de la propia expresión en relación con los demás (inhibición social). Se ha demostrado que la personalidad de tipo D predice un mal pronóstico en pacientes con EC (RR = 2,2)¹¹⁰.

En la mayoría de las situaciones, los factores de riesgo psicosociales se agrupan en individuos y grupos. Por ejemplo, tanto las mujeres como los varones de nivel socioeconómico bajo o con estrés crónico tienen mayor probabilidad de deprimirse, desarrollar hostilidad y aislarse socialmente¹¹¹. El estudio INTERHEART ha demostrado que un grupo de factores de riesgo psicosociales (marginación social, estrés laboral o familiar y depresión) se asocia a mayor riesgo de infarto de miocardio (IM) (mujeres, RR = 3,5; varones, RR = 2,3). El riesgo atribuible a la población fue del 40% en mujeres y el 25% en varones¹¹².

Los mecanismos que relacionan los factores psicosociales con el aumento del riesgo CV son los hábitos de vida poco saludables (mayor consumo de tabaco, comida insana y menos actividad física [AF]) y la baja adherencia a las recomendaciones sobre los cambios conductuales o la medicación CV^{93,113}. Además, la depresión y el estrés crónico se asocian a alteraciones en la función autonómica, en el eje hipofiso-hipotalámico y en otros marcadores endocrinos, que afectan a los procesos hemostáticos e inflamatorios, la función endotelial y la perfusión miocárdica¹¹¹. El riesgo aumentado en pacientes con depresión también puede deberse, en parte, a los efectos adversos de los antidepressivos tricíclicos⁹¹.

Se debe considerar la evaluación de los factores psicosociales de pacientes y personas con factores de riesgo CV para su uso como modificador del riesgo en la predicción del riesgo de ECV, sobre todo en personas con riesgo SCORE cerca del umbral de decisión. Además, los factores psicosociales pueden ayudar a identificar posibles obstáculos para implementar cambios en el estilo de vida y la adherencia a la medicación. Existen métodos estandarizados para evaluar los factores psicosociales en muchos idiomas y países⁹⁰. Alternativamente, se puede realizar una evaluación preliminar de los factores psicosociales durante la entrevista clínica con el médico (tabla 7).

Tabla 7

Preguntas fundamentales para la evaluación de los factores de riesgo psicosociales en la práctica clínica

Estatus socioeconómico baja	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es su nivel de estudios? • ¿Es usted operario?
Estrés laboral y familiar	<ul style="list-style-type: none"> • ¿No controla adecuadamente el cumplimiento de las demandas del trabajo? • ¿Es insuficiente la recompensa que recibe por su esfuerzo? • ¿Tiene problemas serios con su cónyuge?
Aislamiento social	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Vive solo? • ¿Carece de un allegado de confianza? • ¿Ha perdido a un familiar o un amigo cercano en el último año?
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Se siente triste, deprimido y desesperanzado? • ¿Ha perdido interés y gusto por la vida?
Ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Siente miedo o pánico repentino? • ¿Se siente a menudo incapaz de dominar las preocupaciones?
Hostilidad	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Suele sentirse enfadado por cosas sin importancia? • ¿Suele sentirse molesto por las costumbres de los demás?
Personalidad de tipo D	<ul style="list-style-type: none"> • ¿En general, suele sentirse ansioso, irritable o deprimido? • ¿Evita compartir sus pensamientos y sentimientos con otras personas?
Trastorno por estrés postraumático	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Ha estado expuesto a un evento traumático? • ¿Sufre pesadillas o pensamientos intrusivos a menudo?
Otros trastornos mentales	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Tiene algún otro trastorno mental?

La existencia de un nivel educativo que no supera el mínimo según los requerimientos del país o haber respondido afirmativamente a una o más preguntas indican un riesgo CV aumentado y se debe considerarlos modificadores del riesgo CV (véase la sección 2.3.6). El abordaje de los factores de riesgo psicosociales debe realizarse de acuerdo con la sección 3a.2.

Lagunas en la evidencia

- Sigue sin conocerse si la búsqueda sistemática de factores de riesgo psicosociales contribuye a disminuir los futuros eventos cardíacos.

2.4.3. Biomarcadores circulantes y urinarios

Mensajes clave

- Los biomarcadores CV circulantes y urinarios tienen poco o ningún valor cuando se añaden a la evaluación del riesgo de ECV del sistema SCORE.
- Hay evidencia de un sesgo de publicación en el área de los nuevos biomarcadores de riesgo CV, lo que conduce a una estimación exagerada de la fuerza de asociación y su potencial valor añadido.

Recomendaciones sobre la evaluación de biomarcadores circulantes y urinarios

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
No se recomienda evaluar sistemáticamente los biomarcadores circulantes o urinarios para refinar la estratificación del riesgo de ECV	III	B	114,115

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

En general, los biomarcadores pueden clasificarse en inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCRas], fibrinógeno), tromboticos (p. ej., homocisteína, fosfolipasa A₂ unida a lipoproteína), marcadores relacionados con la glucosa y los lípidos (p. ej., apolipoproteínas) y marcadores específicos de órgano (p. ej., renales o cardíacos). Sin embargo, estas distinciones no suelen ser relevantes en términos de cálculo general del riesgo CV. Desde la perspectiva de la estratificación del riesgo (es decir, la predicción de eventos CV futuros), saber si un biomarcador tiene una relación causal con la ECV o puede ser un marcador de enfermedad preclínica también es irrelevante.

Uno de los biomarcadores estudiados y discutidos más exhaustivamente es la PCRas. Este biomarcador se ha demostrado coincidente en los grandes estudios clínicos prospectivos como factor de riesgo que integra múltiples factores metabólicos e inflamatorios de bajo grado, con unos RR que se aproximan a los de los factores de riesgo CV clásicos. No obstante, su contribución a los métodos de evaluación del riesgo CV existentes probablemente sea escasa¹¹⁶.

Los metanálisis y las revisiones sistemáticas indican que la gran mayoría de los demás biomarcadores circulantes y urinarios tienen muy poca o ninguna capacidad probada de mejorar la clasificación del riesgo. Sin embargo, el grado en que su capacidad de añadir valor a la estratificación del riesgo se ha puesto a prueba varía considerablemente^{114,115}, y hay evidencia sólida de sesgo en la publicación¹¹⁷. Los biomarcadores específicos de un órgano pueden ser útiles para guiar el tratamiento en circunstancias específicas (p. ej., la presencia de albuminuria en la hipertensión o en la DM puede predecir disfunción renal y justificar las intervenciones renoprotectoras) (véase la sección 3a).

Si, a pesar de estas recomendaciones, los biomarcadores se utilizan como modificadores del riesgo, es importante señalar que tener un perfil de biomarcadores desfavorable puede asociarse a cierto aumento del riesgo, pero también que un perfil favorable se asocia a

un riesgo menor que el calculado. En general se desconoce el grado en que el riesgo calculado está afectado por los biomarcadores, aunque prácticamente siempre se han publicado unos RR para estos biomarcadores menores que los RR ajustados¹¹⁸. Por consiguiente, para estos pacientes (especialmente los de perfil de riesgo moderado), solo está justificado realizar ajustes pequeños del riesgo calculado, mientras que para pacientes con riesgo claramente alto o bajo no se debe realizar una reclasificación basada en los biomarcadores¹¹⁹.

Lagunas en la evidencia

- No todos los biomarcadores circulatorios y urinarios potencialmente útiles se han evaluado correctamente para establecer su valor añadido en la predicción del riesgo CV sobre los factores de riesgo convencional.
- Los biomarcadores pueden ser útiles en subgrupos específicos, pero este aspecto solo se ha abordado en unos pocos estudios.
- Es necesario evaluar el papel de la metabolómica en la mejora de la predicción del riesgo CV más allá de los factores de riesgo convencionales.

2.4.4. Determinación del daño vascular preclínico

Mensajes clave

- No está recomendado en la práctica clínica, en general, el cribado sistemático con modalidades de imagen para la predicción de futuros eventos CV.
- Los métodos de imagen pueden considerarse modificadores del riesgo en la evaluación del riesgo CV de personas con riesgo CV próximo al umbral de decisión cuando se calcula a partir de los factores convencionales principales.

Recomendaciones sobre los métodos de imagen

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se puede considerar el índice de calcio coronario como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV	IIb	B	120-125
Se puede considerar la detección de placa aterosclerótica por imagen carotídea como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV	IIb	B	126-128
El ITB puede considerarse modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV	IIb	B	129-132
No se recomienda el cribado del GIMc por ecografía para la evaluación del riesgo CV	III	A	128,133

CV: cardiovascular; GIMc: grosor intímo-medial carotídeo; ITB: índice tobillo-brazo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Aunque la mayoría de las ECV pueden explicarse a partir de los factores de riesgo clásicos, existe una variación importante en la carga de aterosclerosis. Por ello, el uso de técnicas de imagen no invasivas que permitan mejorar la evaluación del riesgo CV ha seguido suscitando gran interés. En personas con un riesgo CV calculado basado en los principales factores de riesgo convencionales próximo al umbral de decisión, algunas técnicas de imagen pueden considerarse modificadores del riesgo para mejorar la predicción y la toma de decisiones.

2.4.4.1. Calcio coronario

El calcio coronario (CC) se examina mediante TC por haz de electrones o TC multicorte. Las calcificaciones indican aterosclerosis coronaria subclínica avanzada¹³⁴. Las arterias coronarias ateroscleróticas no siempre muestran calcificaciones. El grado de calcificación se correla-

ción con la carga de placa coronaria¹³⁴. El CC no es un indicador de la (in)estabilidad de una placa aterosclerótica¹³⁵. En pacientes con SCA, el grado de CC es más pronunciado que en los que no tienen EC¹³⁶.

La cuantificación del índice de CC concuerda bastante entre los estudios. La mayoría de los estudios usan el sistema de puntuación de Agatston¹³⁷. Se puede aumentar el valor del sistema de puntuación cuando se tiene en cuenta la distribución del sexo y la edad en percentiles. Se considera que un índice de CC ≥ 300 unidades Agatston o \geq percentil 75 para la edad, el sexo y la etnia indican riesgo CV aumentado.

Se ha demostrado que el CC tiene alto valor predictor negativo, ya que un índice Agatston de 0 tiene un valor predictor negativo de casi el 100% para descartar un estrechamiento coronario significativo¹²⁰. No obstante, algunos estudios han cuestionado el valor predictivo negativo del CC debido a que es posible que haya una estenosis significativa en ausencia de CC¹²¹. Muchos estudios prospectivos han demostrado la asociación entre CC y EC, y el índice de Agatston es un predictor de EC independiente¹²². Es importante señalar que la inclusión del índice de CC puede mejorar la predicción del riesgo CV además de los factores de riesgo convencionales¹²³. Por lo tanto, se puede considerar el índice de CC para personas con un riesgo SCORE calculado en torno al 5-10%^{124,125}.

Aunque algunos estudios recientes también han demostrado la presencia de CC en poblaciones de bajo riesgo, el valor predictivo de eventos CV añadido sigue sin demostrarse¹³⁸⁻¹⁴⁰. Existe preocupación en relación con el coste y la exposición a la radiación. Para determinar el índice de CC, la exposición a la radiación con las técnicas adecuadas es de ± 1 mSv.

2.4.4.2. Ecografía carotídea

Los estudios basados en la población han demostrado correlaciones entre la gravedad de la aterosclerosis en un territorio arterial y la afectación de otras arterias¹²⁶. Por consiguiente, la detección precoz de enfermedad arterial en personas aparentemente sanas se ha centrado en las arterias periféricas y, en especial, las carótidas. La evaluación del riesgo usando ecografía carotídea se basa en la determinación del grosor intímo-medial (GIM) y la presencia y las características de las placas.

El GIM no solo es una medida de aterosclerosis precoz, sino también de hipertrofia/hiperplasia de músculo liso. Se produce un aumento gradual del riesgo CV según aumenta el GIM¹²⁶, y un valor $> 0,9$ mm se considera anormal. El riesgo de accidente cerebrovascular asociado a GIM no es lineal, de tal forma que el peligro aumenta más rápidamente en valores más bajos de GIM que en los altos. El riesgo de eventos cardíacos asociados a GIM tampoco es lineal¹²⁷. El grado de GIM carotídeo es un predictor de ECV independiente, aunque parece que su valor predictivo es mayor en mujeres que en varones.

La falta de estandarización en cuanto a la definición y la determinación del GIM, su alta variabilidad y la baja reproducibilidad individual ha planteado dudas. Un metanálisis reciente no ha podido demostrar ningún valor añadido del GIM comparado con el índice de Framingham para la predicción de ECV futura, incluso en el grupo de riesgo intermedio¹²⁸. Por lo tanto, no está recomendado el uso sistemático del GIM por ecografía carotídea para mejorar la evaluación del riesgo.

La placa se define normalmente como la presencia de engrosamiento focal de la pared de al menos el 50% de la pared vascular circundante o como una región focal con un GIM $\geq 1,5$ mm que protruye a la luz¹⁴¹. Las placas pueden caracterizarse por su número, el tamaño, la irregularidad y la ecodensidad (ecolúcidas frente a calcificadas). Las placas están relacionadas con eventos tanto coronarios como cerebrovasculares, y las placas ecolúcidas (a diferencia de las calcificadas) aumentan los eventos cerebrovasculares isquémicos¹²⁷. Muchos estudios han subrayado el mayor valor de las determinaciones que incluyen el área de la placa y su grosor más respecto al GIM por sí solo para predecir ECV. Por lo tanto, aunque no se han llevado a cabo análisis formales de reclasificación, en algunos casos la evaluación de la placa

carotídea mediante ultrasonografía puede considerarse un modificador del riesgo en la predicción del riesgo CV.

2.4.4.3. Rigidez arterial

La rigidez arterial se determina habitualmente mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP) aórtica o el índice de aumento arterial. Normalmente, un aumento de la rigidez arterial se relaciona con daño de la pared arterial, tal como se ha demostrado en pacientes hipertensos¹⁴². Aunque la relación entre rigidez aórtica y ECV es continua, se ha señalado que un valor umbral de VOP de 12 m/s puede ser una estimación conservadora de alteraciones significativas de la función aórtica en pacientes hipertensos de edad mediana. Un metanálisis ha demostrado que la rigidez arterial predice EVC futura y mejora la clasificación del riesgo¹⁴². Sin embargo, la evidencia de un sesgo de publicación significativo¹¹⁷ contrarresta la validez de esta conclusión. El Grupo de Trabajo concluye que la rigidez arterial puede servir como biomarcador útil para mejorar la predicción del riesgo CV en pacientes próximos al umbral de decisión, pero su uso sistemático para mejorar la evaluación del riesgo de la población general no está recomendado.

2.4.4.4. Índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba reproducible y fácil de realizar para la detección de enfermedad aterosclerótica asintomática. Un ITB $< 0,9$ indica estenosis $\geq 50\%$ entre la aorta y las arterias distales de las piernas. Debido a que tiene sensibilidad (79%) y especificidad (90%) aceptables¹³¹, se considera que un ITB $< 0,90$ es un marcador fiable de enfermedad arterial periférica (EAP)¹²⁹. Un valor de ITB que indica EAP significativa añade valor a la historia clínica, ya que el 50-89% de los pacientes con ITB $< 0,9$ no tienen claudicación típica¹³⁰ y la EAP está presente en un 12-27% de los mayores de 55 años asintomáticos.

El ITB se relaciona inversamente con el riesgo CV¹³², pero hay controversia sobre su capacidad para reclasificar a los pacientes en categorías de riesgo diferentes^{131,143}.

2.4.4.5. Ecocardiografía

La ecocardiografía es más sensible que la electrocardiografía para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y cuantifica de manera precisa la masa del ventrículo izquierdo (VI) y los patrones geométricos de HVI. Las anomalías cardíacas detectadas por ecocardiografía tienen un valor predictivo adicional^{144,145}. A la vista de la falta de evidencia convincente que indique que la ecocardiografía mejora la reclasificación del riesgo CV, y debido al reto logístico que supone su realización, esta herramienta de imagen no está recomendada para mejorar la predicción del riesgo CV.

Lagunas en la evidencia

- Actualmente la mayoría de las técnicas de imagen no están probadas de manera rigurosa como herramientas de cribado en la evaluación del riesgo de ECV; sigue siendo necesaria más evidencia sobre su calibración, reclasificación y relación coste-eficacia.
- Todavía no se ha demostrado que se produzca una reducción del riesgo de ECV en los pacientes tratados con fármacos antihipertensivos o hipolipemiantes como consecuencia de la reclasificación con, por ejemplo, CC o ITB.

2.4.5. Condiciones clínicas que afectan al riesgo de enfermedad cardiovascular

2.4.5.1. Enfermedad renal crónica

Mensaje clave

- La ERC está asociada a un riesgo de ECV aumentado independientemente de los factores de riesgo de ECV convencionales.

La hipertensión, la dislipemia y la DM son frecuentes en los pacientes con ERC. Además, los mediadores inflamatorios y los promotores de calcificación causan daño vascular y pueden explicar por qué la ERC se asocia a ECV incluso después de ajustar por los factores de riesgo convencionales¹⁴⁶. Una disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) es un signo importante de un riesgo creciente de muerte por ECV, que empieza en < 75 ml/min/1,73 m² y aumenta progresivamente hasta aproximadamente 3 veces en pacientes con valores de 15 ml/min/1,73 m². La enfermedad renal terminal se asocia a un riesgo CV muy elevado. Independientemente de la TFGe, el aumento de la excreción de albúmina también está asociado a riesgo de mortalidad CV; el RR es ~2,5 cuando hay proteinuria franca¹⁴⁷. Están apareciendo estudios que han evaluado si la precisión de la estratificación del riesgo CV mejora con la adición de los valores de la TFGe¹⁴⁸, pero no hay consenso sobre qué tipo de determinación de la función renal (es decir, qué fórmula, si debe basarse en la creatinina o la cistatina) es la que mejor predice la ECV^{149,150}. Basándose en la evidencia disponible, el Grupo de Trabajo ha decidido clasificar a los pacientes con ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) como «pacientes de muy alto riesgo» y a aquellos con ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²), como «pacientes de alto riesgo» (tabla 5).

Lagunas en la evidencia

- La contribución de varios marcadores de ERC a la estratificación de riesgo de ECV sigue sin aclararse.

2.4.5.2. Gripe

Mensaje clave

- Hay asociación entre las infecciones respiratorias agudas, sobre todo las que ocurren en momentos álgidos de la circulación del virus de la influenza, y el IAM.

Recomendación sobre la vacunación antigripal

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se puede considerar la vacunación anual contra el virus de la influenza para pacientes con ECV establecida	IIb	C	151-154

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

La gripe puede desencadenar un evento CV. Los estudios muestran un aumento de las tasas de IM durante la estación anual de gripe. El riesgo de IM o accidente cerebrovascular ha sido más de 4 veces superior después de una infección respiratoria, y el riesgo más alto se produce en los primeros 3 días¹⁵¹. Un metanálisis reciente indica que la prevención de la gripe, sobre todo mediante la vacunación, puede prevenir el IAM desencadenado por la infección por el virus de la influenza¹⁵⁴, aunque existe cierta preocupación por el sesgo de algunos estudios^{151-153,155}.

Lagunas en la evidencia

- Se requieren estudios clínicos aleatorizados de gran tamaño para evaluar la eficacia de la vacunación contra la gripe en la prevención del IAM desencadenado por la infección por el virus de la influenza.

2.4.5.3. Periodontitis

Los estudios han relacionado la enfermedad periodontal tanto con la aterosclerosis como con la ECV^{156,157}, y los estudios serológicos han asociado los altos títulos de anticuerpos contra bacterias periodonta-

les con la enfermedad aterosclerótica¹⁵⁸. Un estudio longitudinal ha señalado que una mejora en el estado periodontal clínico y microbiológico se asociaba a una disminución de la tasa de progresión del GIM carotídeo durante un seguimiento de 3 años¹⁵⁹, aunque la progresión del GIM no parece tener relación con los eventos CV¹³³. Por lo tanto, si se mejora el tratamiento activo o la prevención de la periodontitis, sigue sin estar claro el pronóstico clínico.

2.4.5.4. Pacientes que reciben terapia oncológica

Mensajes clave

- Los pacientes que sobreviven al cáncer después de un tratamiento con quimioterapia o radioterapia tienen un riesgo de ECV aumentado.
- El aumento de la incidencia de ECV se correlaciona con los tratamientos administrados (su combinación) y las dosis.
- La presencia de factores de riesgo CV convencionales en pacientes con cáncer aumenta aún más el riesgo CV.

Recomendaciones sobre pacientes en tratamiento oncológico

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar la cardioprotección para pacientes con alto riesgo ^d que reciben quimioterapia de tipo I para la prevención de la disfunción del VI	IIa	B	160,161
Se debe considerar la optimización del perfil de riesgo CV de los pacientes en tratamiento oncológico	IIa	C	

CV: cardiovascular; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dPrincipalmente los que reciben dosis acumuladas de quimioterapia de tipo I y/o tratamiento combinado con otros quimioterápicos y radioterapia y/o factores de riesgo CV no controlados.

Los supervivientes al cáncer son una población cada vez más grande, que en su mayoría ha recibido quimioterapia o radioterapia. La cardiotoxicidad por quimioterapia está relacionada con un efecto directo en las células (tipo antraciclina) a través de la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS). Puede estar mediada por la topoisomerasa IIβ en cardiomiocitos por formación de complejos ternarios (topoisomerasa IIβ-antraciclina-ADN) que inducen roturas en la doble hélice de ADN y cambios en el transcriptoma que causan una biogénesis mitocondrial defectuosa y formación de ROS. Algunos fármacos (fluorouracilo, bevacizumab, sorafenib y sunitinib) pueden inducir un efecto isquémico directo no relacionado con el desarrollo prematuro de lesiones ateroscleróticas. También pueden aumentar algunos factores de riesgo como la hipertensión y acelerar la aterosclerosis, sobre todo en los pacientes más ancianos. Estos efectos pueden ser irreversibles (fármacos de tipo I) o parcialmente reversibles (fármacos de tipo II) y pueden aparecer muchos años después de la exposición al tratamiento. Las antraciclinas son el prototipo de los fármacos de tipo I y el trastuzumab, el de los fármacos de tipo II¹⁶².

La cardiotoxicidad por radioterapia de tórax puede inducir daño microvascular y macrovascular. Puede acelerar la aterosclerosis, aunque este efecto puede aparecer muchos años después de la exposición inicial¹⁶³⁻¹⁶⁹. La latencia y la gravedad de la cardiotoxicidad por radioterapia están relacionadas con múltiples factores, como la dosis (total por fracción), el volumen de corazón irradiado, la administración concomitante de otros fármacos cardiotoxicos y factores propios del paciente (edad, factores de riesgo convencionales¹⁷⁰, historia de cardiopatía).

El primer paso en la identificación del aumento del riesgo de cardiotoxicidad consiste en una cuidadosa evaluación inicial de los factores de riesgo CV. El MC, el cardiólogo y el oncólogo deben trabajar en equipo para ofrecer una atención óptima a los supervivientes dirigida a los factores de riesgo de ECV y a la enfermedad prevalente. Se debe recomendar con insistencia un comportamiento positivo que promueva la salud e incluya factores relacionados con los hábitos de vida (dieta saludable, abandono del tabaco, ejercicio regular, control del peso). En concreto, se considera que el ejercicio aeróbico es una estrategia no farmacológica prometedora para prevenir y tratar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia¹⁷¹.

Se debe monitorizar los signos o síntomas de disfunción cardíaca antes del tratamiento y periódicamente durante su curso para la detección precoz de anomalías incluso asintomáticas en pacientes que reciban quimioterapia potencialmente cardiotoxica, y se debe seguir las recomendaciones de las guías de insuficiencia cardíaca (IC) cuando esté indicado¹⁷². Por lo tanto, es necesario realizar una evaluación de la función del VI previa al tratamiento¹⁷³. Se ha propuesto un enfoque dirigido a tratar a pacientes con disfunción del VI precoz, en combinación con alteraciones de la deformación (*strain*) longitudinal general y elevación de biomarcadores (especialmente de la tropoina)^{173,174}.

En caso de función del VI reducida durante o después de la quimioterapia, se debe evitar o retrasar el uso de fármacos cardiotoxicos, si es posible, hasta después de haberlo discutido con el equipo de oncólogos. Esto exige una comunicación adecuada entre los equipos de oncología y cardiología.

Para reducir la cardiotoxicidad por quimioterapia de tipo I, se ha probado una gran variedad de tratamientos profilácticos, como los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), dexrazozano y estatinas, recopilados en un metanálisis reciente¹⁶¹. En ese estudio se ha hecho hincapié en que el tratamiento preventivo precoz sea obligatorio para lograr un efecto máximo¹⁷³⁻¹⁷⁶.

Lagunas en la evidencia

- La evidencia sobre el efecto de las medidas preventivas precoces para reducir la cardiotoxicidad de tipo I no es concluyente.
- Es necesario poner a prueba prospectivamente la estrategia más adecuada para mejorar la estratificación del riesgo y prevenir la ECV en pacientes que reciben terapia oncológica.

2.4.5.5. Enfermedad autoinmunitaria

Mensajes clave

- La artritis reumatoide (AR) aumenta el riesgo CV independientemente de los factores de riesgo clásicos, con RR = 1,4 para los varones y RR = 1,5 para las mujeres.
- Hay cada vez más evidencia de que otras enfermedades inmunitarias, como la espondilitis anquilosante o la psoriasis precoz grave, también aumentan el riesgo CV, con unos RR próximos al de la AR.

Recomendaciones sobre enfermedad autoinmunitaria

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar la multiplicación del riesgo CV por un factor de 1,5 en la artritis reumatoide, especialmente cuando la actividad de la enfermedad sea alta	Ila	B	177
Se puede considerar individualizadamente la multiplicación del riesgo CV por un factor de 1,5 en otras enfermedades inflamatorias inmunitarias distintas de la artritis reumatoide, dependiendo de la actividad/gravedad de la enfermedad	Ilb	C	177

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

- El análisis *post-hoc* de 2 estudios clínicos sobre estatinas indica que la reducción relativa de la incidencia de ECV en las enfermedades autoinmunitarias es comparable a la observada en otras enfermedades.

Hay evidencia clara de que la inflamación de alto grado participa en el daño vascular acelerado¹⁷⁸. La inflamación sistémica aumenta el riesgo CV directa e indirectamente estimulando las vías de riesgo existentes¹⁷⁸. Aunque los estudios iniciales de pequeño tamaño ya indicaban que la AR aumenta el riesgo CV más allá de otros marcadores de riesgo, el análisis reciente de la base de datos nacional QRESEARCH con datos de 2,3 millones de personas ha aportado la mejor evidencia disponible hasta la fecha sobre este aspecto⁴⁷. Esta evidencia se ha implementado en algunos sistemas de puntuación del riesgo nacionales⁵⁸ y en la guía europea¹⁷⁷.

La evidencia en el caso de la psoriasis es menos sólida, pero un artículo reciente demuestra que los riesgos CV de la AR y la psoriasis precoz grave son comparables en términos generales¹⁷⁹. No hay, en general, datos sólidos de riesgo CV independientemente elevado en otras enfermedades autoinmunitarias. Por consiguiente, el juicio clínico se debe aplicar individualizadamente. Hay evidencia de análisis *post-hoc* de estudios clínicos aleatorizados en respaldo de una reducción del riesgo CV asociada al tratamiento con estatinas en las afecciones autoinmunitarias¹⁸⁰. Por último, en todas las enfermedades autoinmunitarias conviene prestar atención a las interacciones farmacológicas de los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores con, por ejemplo, estatinas, fármacos antiplaquetarios y antihipertensivos.

Lagunas en la evidencia

- La asociación entre enfermedad inflamatoria inmunitaria que no sea AR y la ECV está menos clara que la de la AR.
- Se desconoce la relación entre los fármacos antirreumáticos y el riesgo CV.

2.4.5.6. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Mensaje clave

- Hay evidencia de la relación positiva entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y la hipertensión, la EC, la fibrilación auricular (FA), el accidente cerebrovascular y la IC.

El SAOS se caracteriza por el colapso recurrente parcial o completo de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Afecta aproximadamente al 9% de las mujeres adultas y el 24% de los varones adultos y se ha asociado a RR = 1,7 de morbilidad y mortalidad CV¹⁸¹. Se piensa que las descargas repetidas de actividad simpática, los aumentos bruscos de la PA y el estrés oxidativo causado por el dolor y la hipoxemia episódicos asociados a un aumento de los mediadores de la inflamación promueven la disfunción endotelial y la aterosclerosis¹⁸¹. La búsqueda sistemática de SAOS se puede realizar utilizando el *Berlin Questionnaire*, y la somnolencia diurna se puede evaluar mediante la *Epworth Sleepiness Scale* y con oximetría nocturna¹⁸². El diagnóstico definitivo suele requerir la polisomnografía durante la noche, normalmente en una unidad de sueño, mientras se monitorizan continuamente múltiples variables fisiológicas. Las opciones terapéuticas incluyen cambios conductuales, como evitar el alcohol, la cafeína y otros estimulantes antes de dormir, AF, suspender el consumo de sedantes y controlar la obesidad. La presión positiva continua en la vía aérea es el patrón de referencia del tratamiento para reducir los eventos y la mortalidad CV¹⁸³.

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan más estudios para determinar si la búsqueda sistemática de SAOS reduce la ECV (no) mortal.

2.4.5.7. Disfunción eréctil

Mensaje clave

- La disfunción eréctil (DE) se asocia a eventos CV futuros en varones con y sin ECV establecida.

Recomendación sobre la disfunción eréctil

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la evaluación de factores de riesgo CV y signos o síntomas de ECV en varones con disfunción eréctil	Ila	C

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

La DE, definida como una incapacidad constante para alcanzar y mantener una erección satisfactoria para la actividad sexual, es común y afecta a casi el 40% de los varones mayores de 40 años (con grados variables de intensidad), y su frecuencia aumenta con la edad. La DE y la ECV comparten algunos factores de riesgo comunes, como edad, hipercolesterolemia, hipertensión, resistencia a la insulina y DM, tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, estilo de vida sedentario y depresión. La ECV y la DE también comparten una base fisiopatológica común en cuanto a etiología y progresión¹⁸⁴. Numerosos estudios han establecido que la DE se asocia a EC asintomática^{185,186}. La DE precede a la EC, el accidente cerebrovascular y la EAP en un lapso que normalmente oscila de 2 a 5 años (media, 3 años). Un metanálisis ha demostrado que los pacientes con DE tienen un 44% más riesgo de eventos CV totales que sin DE, un 62% más riesgo de IAM, un 39% más riesgo de accidente cerebrovascular y un 25% más riesgo de muerte por cualquier causa¹⁸⁶. La capacidad predictiva de la DE es mayor en pacientes jóvenes, a pesar de que la probabilidad de DE aumenta con la edad e identifica con más probabilidad a un grupo de pacientes con ECV precoz y agresiva. La historia clínica, incluidos los síntomas CV y la presencia de factores de riesgo y comorbilidades, la evaluación de la gravedad de la DE y la exploración física son elementos de primera línea imprescindibles en la investigación. Los cambios en el estilo de vida son eficaces para mejorar la función sexual de los varones, y deben incluir ejercicio físico, nutrición correcta, control del peso y abandono del tabaquismo¹⁸⁴.

Lagunas en la evidencia

- Sigue sin estar claro el beneficio de buscar sistemáticamente DE y la herramienta más eficaz para evaluarla.

2.5. Grupos relevantes

2.5.1. Menores de 50 años

Mensajes clave

- Algunas personas menores de 50 años tienen un riesgo CV relativamente alto o persistente durante la vida y se les debe recomendar cambios en el estilo de vida como mínimo.
- Personas más jóvenes tienen alto algún factor de riesgo que por sí solo ya justifica una intervención, como cifras de colesterol > 8 mmol/l o PA ≥ 180/110 mmHg.
- El grupo más importante que identificar entre los menores de 50 años es el que presenta historia familiar de ECV prematura, en el que hay que investigar la existencia de HF y tratarla adecuadamente.

El más importante mediador del riesgo en todos los algoritmos de riesgo CV a corto plazo (5-10 años) es la edad. Por ello, todas las tablas estándar de cálculo del riesgo CV muestran a las personas menores de

Recomendación para menores de 50 años

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el cribado de hipercolesterolemia familiar en todos los menores de 50 años con historia familiar de ECV prematura en un familiar de primer grado (varones antes de los 55 años y mujeres antes de los 65) usando un sistema de puntuación clínico validado	I	B	187-189

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

50 años como con bajo riesgo de ECV, independientemente de los factores de riesgo subyacentes. Sin embargo, algunos más jóvenes tienen un RR muy alto comparados con personas de su misma edad y pueden tener un riesgo alto a lo largo de la vida: es más probable que sufran ECV precoz y pueden sufrir eventos CV mortales o no mortales prematuramente. Por lo tanto, es un reto importante identificar quién puede presentar este tipo de riesgo.

2.5.1.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en menores de 50 años

La información sobre los factores de riesgo CV debe recogerse sistemáticamente de todos los adultos menores de 50 años con antecedentes de ECV prematura (es decir, varón antes de los 55 años o mujer antes de los 65) en familiar de primer grado. No hay datos sobre la edad correcta a la que hay que empezar a recoger esta información en la población general, pero algunas guías proponen empezar a los 40 años¹⁹⁰. Se recomienda repetir estas evaluaciones ocasionalmente, por ejemplo, cada 5 años, aunque no hay datos que guíen este intervalo.

Se debe evaluar a los menores de 50 años usando el algoritmo estándar en cuanto a las decisiones de tratamiento. No obstante, en ausencia de niveles de factores de riesgo individuales muy altos o un diagnóstico de HF, su riesgo a 10 años nunca será lo suficientemente alto para justificar un tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente. En caso de que se quiera diferenciar también el riesgo CV de personas jóvenes, se puede usar una tabla de riesgo relativo (figura 3, sección 2.3.1); esto puede ser útil cuando se trata de evaluar el riesgo de menores de 50 años respecto a otras personas de igual edad con niveles bajos de factores de riesgo.

Como alternativa, los médicos deben considerar el uso de una calculadora de la edad de riesgo (figura 4, sección 2.3.2) o una calculadora del riesgo a lo largo de la vida, como la herramienta web JBS3 (figura J en el anexo web)⁵⁸, que se puede utilizar como herramienta educativa para ilustrar cómo los cambios en los factores de riesgo pueden modificar la puntuación del riesgo a lo largo de la vida y también el riesgo de ECV a largo plazo.

Se debe hacer un cribado de HF a los mayores de 50 años con antecedente familiar de ECV prematura (véase la sección 2.4.1) mediante criterios clínicos (u ocasionalmente pruebas genéticas), como los definidos por la *Dutch Lipid Clinic Network*¹⁸⁷. Otros sistemas alternativos son los criterios del *Simon Broome Registry*¹⁸⁸ o el *US MedPed Program*¹⁸⁹.

2.5.1.2. Gestión del riesgo cardiovascular de los menores de 50 años

Todas las personas menores de 50 años con factores de riesgo de ECV aumentados deben recibir asesoramiento sobre aspectos relacionados con el estilo de vida (con especial énfasis en el consumo de tabaco, el sobrepeso y el comportamiento sedentario) y la relación entre los factores de riesgo y la enfermedad ulterior. No hay datos sobre cuáles son los métodos más eficaces para cambiar el estilo de vida en personas jóvenes. No obstante, el abandono del tabaco, el mantenimiento de un peso saludable y la práctica de una actividad aeróbica regular son cambios importantes en los que hay que incidir y se debe aconsejar.

A las personas más jóvenes con PA tan alta que justifique el tratamiento se las debe tratar de la misma forma que a los mayores con hipertensión. A los más jóvenes considerados candidatos a tratamiento con estatinas por HF o valores lipídicos muy elevados, se los debe tratar igual que a los mayores. Es muy importante que el médico que atiende a los pacientes con HF sea quien organice el cribado de HF a los demás miembros de la familia (véase la sección 3a.7.9).

Lagunas en la evidencia

- Establecer la edad a la que hay que empezar el cálculo formal del riesgo CV.
- Determinar la conveniencia y la forma en que hay que cribar de HF a la población.

2.5.2. Ancianos

La edad es el principal determinante del riesgo cardiovascular, y la mayoría de las personas ya tienen un riesgo (muy) alto a los 65 años (véase la sección 2.3.1). La gestión del riesgo cardiovascular de las personas mayores, sobre todo los más ancianos, es un tema controvertido. Los que se oponen argumentan que el riesgo no se debe tratar cuando fundamentalmente lo causa la edad. Los defensores, por otra parte, señalan que muchos tratamientos preventivos siguen siendo eficaces a edades avanzadas en cuanto a posponer la morbilidad y la mortalidad.

La posición del Grupo de Trabajo es que la evidencia epidemiológica sobre la reducción absoluta del riesgo en los estudios clínicos debe ser el principal impulsor de las recomendaciones de esta guía. A pesar de todo, se recomienda hablar con los pacientes sobre la calidad de vida y la vida potencial ganada, así como sobre los dilemas éticos de tratar el riesgo inherente al envejecimiento, la carga total de tratamiento farmacológico y las inevitables incertidumbres sobre el beneficio.

En esta guía, las secciones sobre el tratamiento de los principales factores de riesgo contienen recomendaciones o consideraciones específicas para las personas de edad avanzada cuando haya evidencia sobre el tema.

2.5.2.1. Hipertensión

La mayor parte de la evidencia específica sobre personas de edad avanzada se refiere a la PA (sección 3a.9). En general, se recomiendan unos objetivos terapéuticos menos estrictos para las personas mayores. La bibliografía sobre hipertensión también contiene cada vez más evidencia de que la edad biológica es más importante que la edad cronológica¹⁹¹.

2.5.2.2. Diabetes mellitus

También hay evidencia que apunta a unos objetivos de control glucémico menos estrictos para las personas mayores con DM (sección 3a.8). El papel de la edad biológica/fragilidad está menos establecido que para la PA pero, aun así, se da una recomendación de clase IIa para suavizar los objetivos de control glucémico de los pacientes ancianos o frágiles.

2.5.2.3. Hiperlipemia

Hay pocas áreas en la prevención de la ECV que sean más controvertidas que el uso masivo de estatinas en los ancianos. Tal como se indica en la sección sobre el control lipídico, no hay pruebas que indiquen una pérdida de eficacia de las estatinas en pacientes mayores de 75 años (sección 3a.7). Sin embargo, la buena relación coste-eficacia de las estatinas en estos pacientes se contrarresta por los pequeños efectos adversos específicos que pueden tener en pacientes geriátricos¹⁹². Además, la evidencia que respalda su eficacia en el subgrupo de

pacientes más ancianos (mayores de 80 años) es muy escasa. Un estudio clínico reciente señala ausencia de perjuicio con la interrupción de las estatinas a pacientes ancianos con corta esperanza de vida¹⁹³. En conjunto, las recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para los pacientes ancianos deben seguirse con precaución y sentido común, monitorizando estrechamente los efectos adversos y reconsiderando periódicamente el tratamiento.

2.5.3. Condiciones específicas de la mujer

Mensajes clave

- Diversas complicaciones obstétricas, en particular la preeclampsia y la hipertensión de la gestación, se asocian a mayor riesgo de ECV tardía. Este aumento del riesgo se explica, al menos en parte, por la hipertensión y la DM.
- El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) implica un riesgo significativo de futura DM.

Recomendaciones sobre condiciones específicas de la mujer

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar el cribado periódico de hipertensión y DM en mujeres con antecedente de preeclampsia o hipertensión inducida por embarazo	IIa	B	194-197
Se debe considerar el cribado periódico de DM en mujeres con antecedente de SOPQ o DM gestacional	IIa	B	198-201
Se puede considerar el cribado periódico de hipertensión y DM en mujeres con antecedente de parto prematuro	IIb	B	202,203

DM: diabetes mellitus; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Las condiciones específicas que pueden ocurrir exclusivamente en las mujeres y tener impacto en el riesgo de ECV pueden clasificarse en enfermedades obstétricas y no obstétricas.

2.5.3.1. Enfermedades obstétricas

La preeclampsia (definida como la hipertensión relacionada con la gestación que se acompaña de proteinuria) tiene lugar en un 1-2% de todas las gestaciones. Los estudios indican que la preeclampsia conlleva un riesgo CV aumentado por un factor de 1,5-2,5^{194,195}, mientras que el RR de sufrir hipertensión es ~3¹⁹⁶ y el DM, ~2^{194,197}. Debido a que la mayoría de los estudios no han ajustado el alto riesgo de ECV futura por los factores de riesgo convencionales, no se puede establecer si el riesgo CV aumentado después de la preeclampsia ocurre de manera independiente de los factores de riesgo CV. No obstante, el fundamento para el cribado de hipertensión y DM en estas mujeres es bastante fuerte. La hipertensión relacionada con la gestación afecta al 10-15% de todos los embarazos. El riesgo de ECV tardía que conlleva es menor que con la preeclampsia, pero sigue siendo alto (RR, 1,9-2,5)²⁰². Además, el riesgo de hipertensión persistente o futura también es alto (el RR varía ampliamente desde 2,0 a 7,2 o incluso superior)^{196,204}. De nuevo, no ha habido un ajuste completo por los factores de riesgo convencionales. Es probable que el riesgo de sufrir DM también esté elevado en estas mujeres, pero no hay cálculos exactos.

No hay datos que indiquen que la pérdida gestacional recurrente conlleve un riesgo CV aumentado. La historia de parto prematuro posiblemente se asocie a un aumento del riesgo de ECV en la descendencia (RR, 1,5-2,0)^{202,203}, que puede explicarse en parte por un aumento de la incidencia de hipertensión y DM.

Por último, la diabetes gestacional implica un riesgo de DM futura marcadamente elevado, con hasta un 50% de aparición de DM en los primeros 5 años después del embarazo²⁰⁰. Antes se indicaba a este tipo de pacientes la prueba de tolerancia oral a la glucosa para el cribado de DM, pero actualmente se prefiere la glucosa en ayunas o la glucohemoglobina²⁰¹.

2.5.3.2. Enfermedades no obstétricas

El SOPQ afecta a un ~5% de todas las mujeres en sus años fértiles. El SOPQ se ha asociado a un riesgo aumentado de aparición tardía de ECV, aunque los estudios a gran escala han aportado resultados contradictorios^{198,205}. El riesgo de sufrir hipertensión probablemente esté algo aumentado, pero de nuevo los datos son contradictorios²⁰⁵. Parece que el SOPQ implica mayor riesgo de DM (RR, 2-4)^{198,199}, lo que indica que el cribado periódico de DM es adecuado.

La menopausia prematura, definida mejor como insuficiencia ovárica primaria, ocurre en aproximadamente el 1% de las mujeres de edad ≤ 40 años. Se ha descrito que se asocia a un riesgo de ECV aumentado (RR, ~1,5)²⁰⁶, pero hay pocos estudios. Hay pocos datos para sacar conclusiones sobre un posible aumento del riesgo de hipertensión o DM.

Lagunas en la evidencia

- No se sabe en qué grado el aumento del riesgo de ECV asociado a afecciones específicas de la mujer es independiente de los factores de riesgo convencionales.
- No se sabe si las afecciones específicas de la mujer mejoran la clasificación del riesgo de las mujeres.

2.5.4. Minorías étnicas

Mensajes clave

- El riesgo de ECV varía considerablemente entre los grupos de inmigrantes. Los habitantes del sur de Asia y los africanos subsaharianos tienen más riesgo, mientras que los chinos y los sudamericanos tienen menos riesgo.
- Los sudasiáticos se caracterizan por una alta prevalencia y un tratamiento inadecuado de la DM.
- Las actuales ecuaciones de cálculo del riesgo no proporcionan una estimación adecuada del riesgo de ECV de las minorías étnicas.

Recomendación sobre minorías étnicas

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar el grupo étnico en la evaluación del riesgo de ECV	Ila	A	207,208

ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Europa recibe cada año gran número de inmigrantes no europeos, principalmente de India, China, norte de África y Pakistán. Uno de cada 25 europeos viene de fuera de Europa, pero los datos sobre riesgo de ECV o los factores de riesgo de ECV entre inmigrantes son escasos y de calidad variable²⁰⁹.

Los inmigrantes de primera generación suelen presentar tasas de mortalidad por ECV más bajas que los nativos del país de adopción²¹⁰, pero con el tiempo tienden a aproximarse al riesgo de ECV del país de adopción^{210,211}. Respecto a los nativos del país de adopción, el riesgo de muerte por ECV y la prevalencia y el control de los factores de riesgo de ECV entre los inmigrantes varían según el país de origen y el de adopción²¹¹⁻²¹³. Debido a la gran variedad de los factores de riesgo de ECV entre los grupos de inmigrantes, no hay ninguna tabla de riesgo de

ECV que funcione adecuadamente en todos los grupos y es necesario utilizar sistemas de puntuación del riesgo específicos para cada etnia²⁰⁷.

Los inmigrantes del sur de Asia (especialmente India y Pakistán) tienen tasas de ECV elevadas²¹⁴⁻²¹⁶ y una prevalencia de DM mucho más alta^{217,218}, mientras que la prevalencia de otros factores de riesgo es ligeramente inferior o comparable a la de los nativos del país de adopción^{217,219}. Es interesante señalar que la prevalencia de DM más alta aumenta el riesgo de ECV de los inmigrantes del sur de Asia en algunos estudios²¹⁴, pero no en otros. El tratamiento de la DM también es significativamente peor, mientras que el de la PA y la hipercolesterolemia es mejor en los sudasiáticos que en los nativos del país de adopción²²⁰. El alto riesgo de ECV entre los sudasiáticos hace que su cribado sea más rentable que en otros grupos de inmigrantes, aunque la predicción del riesgo mediante el sistema SCORE puede no ser óptima²²¹.

Los inmigrantes de China y Vietnam tienen un riesgo de ECV más bajo que los nativos del país de adopción²¹⁴, aunque se ha puesto en duda este hallazgo²¹⁵. Este riesgo menor parece ser atribuible a niveles más bajos de factores de riesgo CV²¹⁷ y valores de cHDL más altos²²².

Los inmigrantes de Turquía tienen un riesgo estimado de ECV más alto y mayores tasas de mortalidad por ECV²¹² que los nativos del país de adopción. Esto se debe principalmente a una mayor prevalencia de tabaquismo, DM, dislipemia, hipertensión y obesidad²²²⁻²²⁴. El control de los factores de riesgo de ECV también varía considerablemente según el país de adopción; no hay diferencias en el control de la hipertensión respecto a los nativos de Países Bajos²²⁴, pero tienen peor control en Dinamarca²²⁵.

Los inmigrantes de Marruecos tienen tasas de ECV inferiores a las de los nativos del país de adopción²¹². Las posibles explicaciones son cifras de PA y colesterol más bajas y unas tasas de tabaquismo menores^{223,224}, aunque también se han encontrado mayores prevalencias de DM y obesidad²²⁴. No se han encontrado diferencias entre los inmigrantes marroquíes y los nativos holandeses en cuanto al control de la hipertensión²²³.

En algunos estudios, los inmigrantes subsaharianos y caribeños tienen tasas de ECV más altas que los nativos del país de origen^{213,214,226}, aunque esto no se cumple en todos los estudios²¹⁴. Los inmigrantes africanos tienen mayor tasa de DM²¹⁸, pero fuman menos que los nativos del país de adopción²¹⁹. En un estudio, la gestión de los factores de riesgo de ECV era peor que la de los nativos²²⁰, pero esto no se ha cumplido en otro estudio²²⁷.

Los inmigrantes sudamericanos tienen tasas de mortalidad por ECV más bajas que los nativos españoles²²⁸, mientras que en Dinamarca no se han encontrado diferencias²²⁹. Los sudamericanos que viven en España tienen menor prevalencia de factores de riesgo CV y menor tasa de ECV que los nativos españoles, pero estas diferencias disminuyen a medida que aumenta el tiempo de residencia²³⁰.

Según los datos prospectivos y de mortalidad disponibles²⁰⁸, se puede aplicar los siguientes factores de corrección cuando se evalúa el riesgo de ECV utilizando el sistema SCORE entre inmigrantes solo de primera generación:

- Sur de Asia: multiplicar el riesgo por 1,4.
- África subsahariana y Caribe: multiplicar el riesgo por 1,3.
- Asia occidental: multiplicar el riesgo por 1,2.
- Norte de África: multiplicar el riesgo por 0,9.
- Asia oriental o Sudamérica: multiplicar el riesgo por 0,7.

Estos valores reflejan los mejores cálculos a partir de los datos disponibles y deben interpretarse con precaución, aunque se pueden usar para guiar el control del riesgo CV.

Lagunas en la evidencia

- Se precisan más estudios centrados en el riesgo de ECV y la prevalencia de factores de riesgo de ECV entre las minorías étnicas que residen en Europa.

- Es necesario validar la estimación del riesgo con SCORE entre las minorías étnicas.
- Se debe identificar los umbrales específicos para cada etnia que definan el riesgo elevado (basado en la evaluación SCORE). Por otro lado, se debe desarrollar ecuaciones para el riesgo de ECV específicas para cada etnia.

3a. CÓMO INTERVENIR INDIVIDUALIZADAMENTE: INTERVENCIÓN SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO

3a.1. Cambio conductual

Mensaje clave

- Los métodos cognitivo-conductuales son eficaces para apoyar a las personas en la adopción de hábitos de vida saludables.

Recomendaciones sobre cómo facilitar los cambios conductuales

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan las estrategias cognitivo-conductuales establecidas (p. ej., entrevista motivacional) para facilitar los cambios en el estilo de vida	I	A	231
Se recomienda la participación de profesionales sanitarios multidisciplinares (p. ej., enfermeras, nutricionistas, psicólogos)	I	A	232,233
Para personas con riesgo de ECV muy alto, se recomiendan las intervenciones multimodales que integren los recursos médicos con la educación sobre el estilo de vida, la actividad física, el control del estrés y el asesoramiento sobre factores de riesgo psicosociales	I	A	233,234

ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

El «estilo de vida» suele basarse en patrones conductuales establecidos durante mucho tiempo que se mantienen por el entorno social. Los factores individuales y ambientales impiden adoptar un estilo de vida saludable, al igual que las recomendaciones complejas o confusas de los profesionales sanitarios. La interacción positiva y amistosa mejora la capacidad individual para hacer frente a la enfermedad y adherirse a las recomendaciones sobre los cambios en el estilo de vida («potenciación»). Es importante explorar las experiencias de cada paciente, sus pensamientos, sus preocupaciones, su conocimiento previo y las circunstancias de su vida diaria. El asesoramiento individualizado es la base de la motivación y el compromiso. La toma de decisiones debe ser compartida por el profesional y el paciente (incluyendo al cónyuge y la familia del paciente)^{232,235}. El uso de los principios para una comunicación eficaz²³⁶ (tabla 8) facilita el tratamiento y la prevención de la ECV.

Además, los profesionales pueden basarse en las estrategias cognitivo-conductuales para valorar los pensamientos individuales, las actitudes y las creencias sobre la capacidad percibida para cambiar la conducta, así como el entorno. Las intervenciones conductuales del tipo «entrevista motivacional» aumentan la motivación y la autoeficacia²³¹.

Los intentos previos infructuosos suelen afectar a la autoeficacia para cambios futuros. Un paso fundamental es ayudar a establecer objetivos realistas combinados con una autoevaluación del comportamiento elegido²³². Es crucial avanzar dando pasos pequeños y consecutivos para lograr el cambio de una conducta establecida largo tiempo²³². Es importante que los profesionales de la salud cursen entrenamiento de la comunicación. Los «10 pasos estratégicos» enumerados en la tabla 9 pueden mejorar el asesoramiento conductual²³⁷.

Tabla 8

Principios de la comunicación eficaz para facilitar un cambio conductual

- Dedicar al paciente suficiente tiempo para crear una relación terapéutica: incluso unos pocos minutos más pueden marcar la diferencia
- Reconocer el punto de vista personal del paciente acerca de su enfermedad y los factores contribuyentes
- Alentar la expresión de preocupaciones, ansiedades e inquietudes y la autoevaluación del cambio conductual, así como las oportunidades de éxito
- Dirigirse al paciente utilizando su propio lenguaje y mostrar apoyo con cada cambio en el estilo de vida
- Hacer preguntas para comprobar que el paciente ha comprendido el consejo y tiene el apoyo que necesita para seguirlo
- Reconocer que cambiar los hábitos de toda la vida puede ser difícil y que los cambios gradualmente progresivos suelen ser más permanentes que un cambio rápido
- Aceptar que las personas pueden necesitar apoyo durante mucho tiempo y que los esfuerzos repetidos para alentar y mantener los cambios en el estilo de vida pueden ser necesarios para muchos
- Asegurarse de que todos los profesionales sanitarios implicados ofrecen información coherente

La combinación del conocimiento y las habilidades de los profesionales sanitarios (médicos, enfermeras, psicólogos, nutricionistas, especialistas en rehabilitación cardíaca y medicina del deporte) en intervenciones conductuales multimodales puede ayudar a optimizar los esfuerzos preventivos²³²⁻²³⁴. Las intervenciones conductuales multimodales están especialmente recomendadas para personas con muy alto riesgo²³²⁻²³⁴. Estas intervenciones incluyen la promoción de hábitos de vida saludables mediante cambios conductuales en factores tales como nutrición, AF, entrenamiento de relajación, control del peso y programas de abandono del tabaco en el caso de fumadores resistentes^{233,234}. Aumentan la capacidad para hacer frente a la enfermedad y mejoran la adherencia y el resultado CV^{238,239}. Se debe abordar individualizadamente o mediante sesiones de asesoramiento en grupo los factores de riesgo psicosociales (estrés, aislamiento social y emociones negativas) que pueden actuar como obstáculos al cambio conductual^{233,234}.

Hay evidencia de que las intervenciones más largas o extensas mejoran los resultados a largo plazo en los cambios conductuales y el pronóstico²³². Las personas de clase socioeconómica baja, los ancianos y las mujeres pueden necesitar programas a medida para atender sus necesidades específicas en cuanto a información y apoyo emocional^{232,240,241}.

Tabla 9

Diez pasos estratégicos para facilitar el cambio conductual

1. Desarrollar una alianza terapéutica
2. Asesorar a todo paciente en riesgo o con enfermedad cardiovascular manifiesta
3. Ayudar a las personas a entender la relación entre su comportamiento y la salud
4. Ayudar a las personas a evaluar las barreras al establecimiento de un cambio conductual
5. Lograr de los pacientes el compromiso de llevar a cabo los cambios conductuales
6. Implicar a los pacientes en la identificación y la selección de los factores de riesgo que hay que cambiar
7. Usar una combinación de estrategias que incluya un refuerzo de la capacidad del paciente para lograr el cambio
8. Diseñar un plan para modificar el estilo de vida
9. Implicar a otros profesionales de la salud siempre que sea posible
10. Monitorizar el progreso mediante contactos de seguimiento

Lagunas en la evidencia

- Hay poca evidencia que permita determinar qué intervenciones son las más eficaces en los grupos específicos (p. ej., jóvenes-ancianos, varones-mujeres, clase socioeconómica alta-baja).

3a.2. Factores psicosociales

Mensajes clave

- El tratamiento de los factores de riesgo psicosociales puede contrarrestar el estrés psicosocial, la depresión y la ansiedad, facilitar el cambio conductual y mejorar la calidad de vida y el pronóstico.
- La interacción entre el profesional y el paciente debe seguir los principios de la comunicación centrada en el paciente. Se debe considerar los aspectos psicosociales específicos de la edad y el sexo.

Recomendaciones sobre factores psicosociales

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con ECV establecida y síntomas psicosociales, se recomiendan las intervenciones conductuales multimodales que integren la educación sobre la salud, el ejercicio físico y la psicoterapia para manejar los factores de riesgo psicosociales y hacer frente a la enfermedad, con el fin de mejorar la salud psicosocial	I	A	242
Se debe considerar la derivación a psicoterapia, medicación o atención grupal en caso de síntomas clínicos de depresión, ansiedad u hostilidad significativos	Ila	A	243,244
Se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo psicosociales con el objetivo de prevenir la EC cuando el factor de riesgo por sí solo sea un trastorno diagnosticable (p. ej., depresión) o pueda empeorar los factores de riesgo clásicos	Ila	B	245,246

EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Los profesionales sanitarios en la práctica clínica están en una posición única para dar apoyo directo sobre los factores de riesgo psicosociales a sus pacientes con riesgo CV elevado o enfermedad establecida. La comunicación empática centrada en el paciente ayuda a establecer y mantener una relación de confianza y es una poderosa fuente de apoyo emocional y guía profesional para hacer frente a los elementos causantes de estrés psicosocial, depresión, ansiedad, factores de riesgo CV y ECV^{247,248}. Los principios de una interacción de apoyo entre el profesional y el paciente son^{247,248}:

- Dedicar suficiente tiempo al paciente, escuchar con atención y repetir algunas palabras clave fundamentales.
- Considerar los aspectos psicosociales específicos de su edad y su sexo.
- Animar a expresar las emociones, no trivializar las cargas psicosociales y las preocupaciones.
- Explicar los hechos médicos fundamentales usando el lenguaje propio del paciente, transmitir esperanza y alivio de los sentimientos de culpa y reforzar los pensamientos y acciones adaptativas.
- En caso de síntomas mentales graves, obtener las preferencias terapéuticas y realizar una toma de decisiones compartida sobre el diagnóstico y los pasos terapéuticos siguientes.
- Resumir los aspectos importantes de la consulta para confirmar que el paciente ha sido comprendido.
- Ofrecer contactos de seguimiento regulares.

Las intervenciones psicológicas especializadas tienen efectos beneficiosos adicionales en la angustia y los pensamientos depresivos

y ansiosos, incluso cuando se añaden a la rehabilitación estándar²⁴². Estas intervenciones incluyen asesoramiento individual o de grupo sobre factores de riesgo psicosociales y formas de afrontar la enfermedad, programas de control del estrés, meditación, entrenamiento autógeno, biorretroalimentación, técnicas de respiración, yoga o relajación muscular.

Se han demostrado efectos importantes y consistentes en la depresión con la «atención integral», que incluye una evaluación sistemática de la depresión, un cuidador (no médico) para la monitorización longitudinal de los síntomas, intervenciones terapéuticas, coordinación de la atención y recomendaciones escalonadas y tratamiento por un especialista²⁴⁴. La atención integral a la depresión ha reducido en un 48% el riesgo de sufrir un primer evento de EC 8 años después del tratamiento respecto a la atención convencional (RR = 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,31-0,86)²⁴⁵. El tratamiento cognitivo-conductual disponible en internet para pacientes deprimidos con riesgo de ECV elevado ha resultado en una mejora pequeña pero robusta de los síntomas depresivos, la adherencia y algunos comportamientos saludables²⁴⁶.

Para los pacientes con EC establecida, los tratamientos de salud mental para la depresión (psicoterapia o medicación) tienen una eficacia moderada en la reducción de eventos cardiacos (NNT = 34), pero no reducen la mortalidad total²⁴³. La atención integral es especialmente eficaz con los síntomas depresivos, y es parcialmente eficaz en el pronóstico cardiaco^{249,250}. Además, hay evidencia de que la AF puede mejorar eficazmente la depresión de pacientes con EC²⁵¹.

Además del tratamiento de los síntomas anímicos, existen otros enfoques para la intervención psicosocial que se han demostrado útiles. Dos estudios clínicos aleatorizados^{252,253} han demostrado un impacto favorable del control del estrés y los grupos de apoyo social en el pronóstico clínico de la EC. Las intervenciones dirigidas por enfermeras tienen efectos beneficiosos en la ansiedad, la depresión y el estado general de los pacientes con EC^{254,255}.

En pacientes con EC hostiles, una intervención de grupo sobre el control de la hostilidad no solo disminuye el grado de hostilidad en la conducta, sino que también reduce la depresión, la frecuencia cardiaca en reposo (FC) y la reactividad CV al estrés mental y mejora el apoyo social y la satisfacción vital²⁵⁶. Las reorganizaciones laborales dirigidas a mejorar la autonomía y aumentar el control en el trabajo pueden mejorar el apoyo social y reducir las respuestas al estrés fisiológico. Por lo tanto, la reducción del estrés laboral de los gerentes y supervisores puede tener efectos beneficiosos en la salud de las personas a las que se dirige esta estrategia y también puede mejorar el apoyo social percibido por sus subordinados²⁵⁷.

Lagunas en la evidencia

- No hay evidencias concluyentes de que el tratamiento de la depresión clínica y la ansiedad por sí solo pueda prevenir la ECV y mejorar los resultados.

3a.3. Comportamiento sedentario y actividad física

Mensajes clave

- La AF regular es el pilar de la prevención CV; la AF disminuye la mortalidad CV y la mortalidad por cualquier causa.
- La AF mejora el estado de forma y mejora la salud mental.
- Hay que estimular a las personas sedentarias a iniciar AF aeróbica de intensidad ligera.

3a.3.1. Introducción

La AF regular reduce el riesgo de muchos problemas adversos de salud en un amplio espectro de edades: disminuye la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por ECV de las personas sanas en un 20-30% de modo dependiente de la dosis^{258-260,267,269} y personas con factores de riesgo coronario²⁶⁹ y pacientes cardiacos²⁷⁰. La AF tiene un

Recomendaciones sobre actividad física

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para adultos sanos de todas las edades, se recomienda realizar al menos 150 min/semana de AF aeróbica de intensidad moderada o 75 min/semana de AF aeróbica intensa o una combinación equivalente	I	A	258-261
Para que los adultos sanos consigan beneficios adicionales, se recomienda un aumento gradual hasta 300 min/semana de AF aeróbica de intensidad moderada o hasta 150 min/semana de AF aeróbica intensa o una combinación equivalente	I	A	259,260
Se recomienda evaluaciones regulares y asesoramiento de la AF para promover la participación y, cuando sea necesario, apoyar un aumento de la AF con el paso del tiempo ^d	I	B	262-264
Se recomienda la AF para sujetos con bajo riesgo sin asesoramiento adicional	I	C	265,266
Se debe considerar las sesiones de AF múltiples, cada una de duración \geq 10 min y repartidas durante la semana, es decir, en 4-5 días por semana y preferiblemente todos los días	Ila	B	267,268
Se debe considerar la evaluación clínica, incluida una prueba de esfuerzo, de las personas sedentarias con factores de riesgo CV que pretendan iniciar una AF intensa o deportes	Ila	C	265

AF: actividad física; CV: cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dDosis de AF total semanal.

efecto positivo en muchos factores de riesgo, como la hipertensión, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y no-cHDL, peso corporal y DM2²⁶⁷. Esto se aplica tanto a varones como a mujeres de un amplio espectro de edades, que va desde la infancia hasta la edad muy avanzada. Un estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de ECV independientemente de la AF²⁷¹.

3a.3.2. Prescripción de ejercicio físico

Los profesionales de la salud deben evaluar el grado de AF de cualquier persona (cuántos días y minutos por día se emplean como media en AF de intensidad moderada o vigorosa). Deben advertir sobre los riesgos de la inactividad y ayudar a implementar la AF en la vida diaria. Las personas deben recibir consejo sobre el tipo más adecuado de actividad y la forma de progresar, y deben recibir ayuda para establecer objetivos personales y mantener los beneficios. Con este propósito, se debe animar a encontrar algún tipo de actividad con la que la persona disfrute o que pueda incluir en su rutina diaria, ya que esto aumenta la probabilidad de que la práctica de esta actividad sea perdurable. Para que el cambio conductual sea más eficaz, los clínicos deben explorar maneras prácticas de superar los obstáculos para practicar ejercicio. Por eso es fundamental que exista un vínculo entre la atención primaria y las estructuras comunitarias locales dedicadas al deporte y el ocio²⁶². Es necesario minimizar el tiempo dedicado a la vida sedentaria mediante traslados activos (en bicicleta o a pie), interrumpiendo los largos periodos sentado y reducir el tiempo frente a la pantalla²⁷². Los ejercicios breves tienen una relación coste-eficacia mayor que las clases supervisadas en los gimnasios o los programas de marcha guiados por un instructor²⁶⁴.

3a.3.2.1. Actividad física aeróbica

La AF aeróbica, la modalidad más estudiada y recomendada, con un efecto beneficioso dependiente de la dosis en el pronóstico^{259,260,268},

consiste en movimientos rítmicos de una gran masa muscular durante un periodo prolongado. Incluye la actividad diaria, como los traslados activos (en bicicleta o andando), las tareas domésticas pesadas, la jardinería, la actividad ocupacional y la actividad durante el tiempo de ocio o los ejercicios del tipo de andar a paso ligero, la marcha nórdica, el excursionismo, el *jogging* o la carrera, la bicicleta, el esquí de fondo, la danza aeróbica, el patinaje, el remo o la natación.

Al igual que otras intervenciones, su prescripción debe ajustarse en frecuencia, duración e intensidad. No obstante, se debe animar a la práctica de AF por debajo de los niveles mínimos recomendados a las personas que no puedan alcanzar los mínimos o que sean sedentarias y acaben de iniciar la AF, y que aumenten gradualmente el grado de actividad.

Se debe recomendar un ejercicio aeróbico moderado o vigoroso. Esto se puede expresar en términos relativos o absolutos.

La intensidad absoluta es la cantidad de energía gastada por minuto de actividad, medida a partir del consumo de oxígeno por unidad de tiempo (ml/min o l/min) o por los equivalentes metabólicos (MET), que se calculan como la tasa de gasto energético durante el reposo. Por convenio, esto corresponde a 3,5 ml O₂/kg/min²⁷³. Existe una lista de intensidades de AF en valores de MET²⁷⁴. Una medida absoluta no tiene en cuenta factores individuales como el peso corporal, el sexo y el estado físico: las personas mayores que hacen un ejercicio vigoroso de 6 MET pueden estar ejercitándose a su máxima intensidad, mientras que una persona más joven con la misma intensidad absoluta puede estar ejercitándose moderadamente.

La intensidad relativa es el nivel de esfuerzo necesario para realizar una actividad. Las personas con peor estado de forma normalmente requieren más esfuerzo que otras en buena forma para realizar la misma actividad. Se determina respecto al grado individual de capacidad cardiorrespiratoria ($V_{O_{2m\acute{a}x}}$) o como porcentaje de la FC máxima de esa persona medida o estimada ($\%FC_{m\acute{a}x}$), que es $220 - \text{edad}$. También puede expresarse por el índice de la tasa individual de esfuerzo (grado de esfuerzo que la persona siente que hace cuando se está ejercitando), es decir, el índice de esfuerzo percibido (RPE), o por la frecuencia de la respiración (la llamada «prueba del habla»). En personas que reciben medicación, es importante considerar la posible modificación de la respuesta de la FC y referirse a otros parámetros de intensidad relativos. En el caso de los ancianos o personas poco entrenadas, es más adecuado utilizar una medida relativa de la intensidad. En la tabla 10 se muestra la clasificación para la intensidad absoluta y relativa y se presentan ejemplos.

Se debe practicar al menos 3-5 sesiones de AF semanales, aunque es preferible hacerlo diariamente.

Se recomienda que las personas acumulen al menos 30 min/día 5 días/semana de AF de intensidad moderada (es decir, 150 min/semana) o 15 min/día 5 días/semana de AF de alta intensidad (75 min/semana) o una combinación, realizada en sesiones de al menos 10 min. Las sesiones de ejercicio más breves (< 10 min) también pueden ser apropiadas, sobre todo para personas en bajo estado de forma^{267,276,277}. Para el control lipídico o el control del peso corporal, se han propuesto sesiones de ejercicio más largas, de 40 y 60-90 min/día respectivamente²⁷⁸.

No se puede recomendar ampliamente los entrenamientos de intervalos aeróbicos e intervalos de alta intensidad hasta que se disponga de datos sobre su seguridad y su eficacia²⁶⁶.

3a.3.2.2. Ejercicios de fuerza muscular/resistencia

La AF isotónica estimula la formación ósea y reduce la pérdida ósea; preserva y mejora la masa muscular, la fuerza, la potencia y la habilidad funcional, y algunas evidencias indican que tiene un efecto beneficioso en el control de los lípidos y la PA y la sensibilidad a la insulina, sobre todo cuando se combina con ejercicio aeróbico^{267,279}. Debe dirigirse a los principales grupos musculares (agonistas y antagonistas) e incluir movimientos compuestos o multiarticulares

Tabla 10

Clasificación de la intensidad de la actividad física y ejemplos de grados de intensidad absoluta y relativa

Intensidad absoluta			Intensidad relativa		
Intensidad	MET	Ejemplos	%FC _{máx}	RPE (índice escala de Borg)	Prueba del habla
Leve	1,1-2,9	Caminar a menos de 4,7 km/h, trabajo doméstico ligero	50-63	10-11	
Moderada	3-5,9	Caminar enérgicamente (4,8-6,5 km/h), pedalear despacio (15 km/h), pintar/decorar, pasar la aspiradora, labores de jardinería (podar el césped), golf, tenis (dobles), bailes de salón, ejercicios aeróbicos acuáticos	64-76	12-13	La respiración es más rápida pero compatible con hablar frases completas
Intensa	≥ 6	Marcha atlética, trotar (<i>jogging</i>) o correr, bicicleta a más de 15 km/h, labores intensas de jardinería (cavar o escardar continuamente), nadar largos en la piscina, tenis (individual)	77-93	14-16	La respiración es dificultosa, incompatible con mantener una conversación con normalidad

%FC_{máx}: porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima medida o estimada (220 - edad); MET: equivalentes metabólicos (se calcula como el coste energético de una actividad determinada dividido por el gasto energético en reposo: 1 MET = 3,5 ml O₂/kg/min de consumo de oxígeno [VO₂]); RPE: índice de esfuerzo percibido (20 en la escala de Borg). Modificado de Howley²⁷⁵.

mediante la gama completa de movimientos articulares, como trabajar con bandas elásticas, hacer ejercicios calisténicos usando el peso corporal como resistencia, cargar grandes pesos o trabajar intensamente en el jardín. Para cada sesión de ejercicios, se propone realizar 2-3 series de 8-12 repeticiones a una intensidad del 60-80% respecto a 1 repetición máxima individual (la carga máxima que se puede levantar una vez) a una frecuencia de al menos 2 días por semana. Para el caso de los ancianos o las personas muy poco entrenadas, se propone empezar con una serie de 10-15 repeticiones al 60-70% de 1 repetición máxima²⁸⁰.

3a.3.2.3. Ejercicios físicos neuromotores

Para los adultos mayores con riesgo de caídas, los ejercicios neuromotores ayudan a mantener y mejorar el equilibrio y las habilidades motoras (equilibrio, agilidad, coordinación y marcha). Incluyen actividades multifacéticas como el *tai-chi* y el yoga, y actividades recreativas con raquetas o pelotas para poner a prueba la coordinación mano-ojo. No se sabe cuál es la cantidad óptima²⁷⁶.

3a.3.2.4. Fases y progresión de la actividad física

Las sesiones de AF deben incluir las siguientes fases: calentamiento, acondicionamiento (ejercicios aeróbicos, de fuerza/resistencia muscular y neuromotores), enfriamiento y estiramiento/flexibilidad. El calentamiento progresivo antes del ejercicio y el enfriamiento al acabar pueden prevenir lesiones y eventos cardiacos adversos. Los adultos inactivos deben empezar gradualmente, a una intensidad ligera o moderada durante periodos cortos (incluso < 10 min), y aumentar la duración de las sesiones a lo largo de la semana. Al mejorar la tolerancia al ejercicio, cada persona avanza en el nivel de AF, pero los aumentos de cada componente (es decir, frecuencia, duración e intensidad) deben ser graduales, para minimizar los dolores musculares, las lesiones, la fatiga y el riesgo de sobreenentrenamiento a largo plazo²⁷⁶. Después de cualquier ajuste, cada persona debe evaluar la aparición de posibles efectos adversos (p. ej., dificultad excesiva para respirar) y si se producen, ajustar a la baja la pauta de ejercicios²⁷⁶.

3a.3.3. Evaluación del riesgo

El riesgo de una respuesta CV adversa durante la AF es extremadamente bajo para los adultos aparentemente sanos (5-17 muertes súbitas/millón de habitantes/año)²⁸¹. El riesgo de participar se compensa por los notables beneficios para la salud que la práctica de AF produce²⁶⁷. El riesgo del ejercicio de intensidad ligera o moderada es menor que el de la actividad vigorosa²⁶⁷, por lo que las personas sanas que quieran practicar AF moderada, como participar en un

programa de marcha a pie, no requieren una evaluación médica preliminar²⁶⁶.

Antes de iniciar actividades de ocio más intensas (p. ej., una actividad estructurada o competitiva, deportes amateur, ejercicio y entrenamiento en un gimnasio), se debe hacer una evaluación del riesgo a la medida del perfil del riesgo individual clínico (enfermedad metabólica, enfermedad reumática) y cardiaco, su grado de AF habitual y el nivel de AF que quiere alcanzar²⁶⁵. Las personas que solo practican ejercicio ocasionalmente tienen mayor riesgo de eventos coronarios agudos y muerte súbita cardiaca durante o después del ejercicio²⁸². Las personas sedentarias y las que tienen factores de riesgo CV deben empezar la AF aeróbica a una intensidad baja y avanzar gradualmente. Se puede considerar una evaluación clínica que incluya una prueba de esfuerzo para las personas sedentarias con factores de riesgo CV que tengan la intención de participar en AF y deportes intensos. La información recogida a partir de las pruebas de esfuerzo puede ser útil para establecer un programa de ejercicios que sea eficaz y seguro. Se ha propuesto el uso de cuestionarios validados de autoevaluación para personas sedentarias que empiezan a practicar actividades de ocio de intensidad baja o moderada²⁶⁵ (tabla B del anexo web).

Lagunas en la evidencia

- No se conocen los límites inferior y superior que deben tener la intensidad, la duración y la frecuencia de la AF aeróbica para obtener un efecto beneficioso.
- No se conoce la eficacia de la monitorización de la AF frente a la simple recomendación en el grado de motivación de los pacientes a adherirse a un estilo de vida activo.
- No se ha establecido el papel ni la sostenibilidad de la tecnología moderna (tecnología portátil, aplicaciones de los teléfonos móviles y deportes interactivos [*exergaming*]) para motivar a la gente a realizar más AF.

3a.4. Intervención sobre el hábito de fumar

Mensajes clave

- Dejar de fumar es la estrategia más rentable para la prevención de la ECV.
- Hay evidencia firme a favor de las intervenciones breves con recomendación de abandonar el consumo de tabaco, todos los tipos de terapia de sustitución de nicotina (TSN), bupropión, vareniclina y mayor eficacia de fármacos en combinación, excepto para la TSN más vareniclina. La estrategia más eficaz son las intervenciones breves en combinación con asistencia para dejar de fumar con tratamiento farmacológico y seguimiento de apoyo.
- Los cigarrillos electrónicos pueden ayudar a dejar de fumar, pero deben regularse con las mismas restricciones comerciales que los cigarrillos.

Recomendaciones sobre las estrategias de intervención contra el consumo de tabaco

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda identificar a los fumadores y proporcionarles asesoramiento repetido sobre la necesidad de dejar de fumar, con ofrecimientos de ayuda mediante seguimiento de apoyo, terapias de sustitución de nicotina, vareniclina y bupropión por separado o en combinación	I	A	283-286
Se recomienda el abandono de todas las formas de consumo de tabaco o productos a base de hierbas, ya que es una causa importante e independiente de ECV	I	B	287-291
Se recomienda evitar el tabaquismo pasivo	I	B	292,293

ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

- El tabaquismo pasivo conlleva un riesgo significativo, por lo que es necesario proteger a los no fumadores.

3a.4.1. Introducción

El tabaquismo es un trastorno adictivo letal. Un fumador que ha fumado toda la vida tiene un 50% de probabilidad de morir debido al tabaco, y va a perder una media de 10 años de vida²⁸⁷, lo que contrasta con los menos de 3 años con la hipertensión arterial grave y menos de 1 año con la hipertensión leve²⁸⁸. Fumar es causa establecida de una plétora de enfermedades y causa el 50% de todas las muertes evitables de fumadores, la mitad de ellas por ECV. El riesgo de ECV mortal a 10 años es aproximadamente el doble en los fumadores. El RR de los fumadores menores de 50 años es 5 veces mayor que el de los no fumadores²⁸⁹.

Algo menos de la mitad de las personas que han fumado toda su vida van a seguir fumando hasta su muerte. Aproximadamente el 70% de los fumadores de Reino Unido quieren dejar de fumar en algún momento²⁹⁰, y un ~43% ha intentado dejarlo el año anterior; sin embargo, solo un 2-3% de la población consigue dejar de fumar²⁹¹. Incluso un tabaquismo moderado y de bajo nivel conlleva riesgo vascular²⁹⁴.

Aunque la tasa de fumadores está disminuyendo en Europa, el consumo de tabaco sigue siendo muy habitual y está aumentando entre las mujeres, los adolescentes y las personas socialmente marginadas²⁹⁵. Se ha observado un aumento de las desigualdades relacionadas con la educación en las tasas de abandono del tabaquismo en muchos países europeos. En el estudio EUROASPIRE IV entre pacientes con EC, el 16% fumaba después de un seguimiento medio de 16 meses y casi la mitad de los participantes que fumaban en el momento de su evento coronario eran fumadores persistentes. El estudio también mostró que el tratamiento basado en la evidencia para dejar de fumar estaba infrautilizado⁶.

3a.4.2. Dosis y tipo

Los riesgos asociados al tabaquismo muestran una relación dosis-respuesta que no tiene límite inferior para los efectos deletéreos²⁹⁶. La duración también desempeña un papel, y mientras que fumar cigarrillos es lo más habitual, todos los tipos de tabaco, incluidos los cigarrillos con bajo contenido en alquitrán (tipo *light*), los cigarrillos con filtro, los puros y las pipas, son perjudiciales²⁹². Fumar es deletéreo independientemente de cómo se haga, incluso mediante pipa de agua. El humo del tabaco es más perjudicial cuando se inhala, pero los fumadores que dicen que no inhalan el humo (como los fumadores en pipa) también tienen un riesgo de ECV aumentado. El tabaco sin

humo también se asocia a un aumento pequeño pero significativo del riesgo de IM y accidente cerebrovascular.

3a.4.3. Tabaquismo pasivo

El tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de EC^{293,297}. Se ha calculado que el cónyuge de un fumador o la persona que se expone al tabaco en el lugar de trabajo tiene un riesgo de ECV un 30% mayor. La reducción del humo de tabaco ambiental produce importantes beneficios para la salud, y la prohibición de fumar en los espacios públicos establecida en distintos lugares ha producido una disminución significativa de las tasas de IM (véase la sección 3c.4).

3a.4.4. Mecanismos por los que el tabaco aumenta el riesgo

Fumar aumenta el desarrollo de aterosclerosis y fenómenos trombóticos superpuestos. El tabaquismo afecta a la función endotelial, los procesos oxidativos, la función plaquetaria, la fibrinólisis, la inflamación, la oxidación lipídica y la función vasomotora. En los estudios experimentales, algunos de estos efectos son parcial o totalmente reversibles en breve tiempo. La formación de placa no parece ser totalmente reversible, de modo que no es esperable que los fumadores alcancen el nivel de riesgo de ECV de los que nunca han fumado. La TSN no muestra efectos adversos en los resultados de pacientes con enfermedad cardíaca^{298,299}.

3a.4.5. Dejar de fumar

Hay mucha evidencia sobre los beneficios de dejar de fumar. Algunas ventajas son casi inmediatas; otras requieren más tiempo. El riesgo de ECV de los exfumadores está en una zona intermedia entre los que siguen fumando y los que nunca han fumado.

Dejar de fumar después de un IM sería la más eficaz de todas las medidas preventivas: una revisión sistemática y un metanálisis han demostrado reducciones en los IM y en la variable combinada de muerte e IM (RR= 0,57 y RR = 0,74 respectivamente) en comparación con los pacientes que siguieron fumando³⁰⁰. El beneficio es constante cualesquiera sean el sexo, la duración del seguimiento, el lugar del estudio y el periodo temporal. Se producen reducciones significativas de la morbilidad en los primeros 6 meses³⁰¹. Los estudios clínicos aleatorizados también respaldan el abandono del tabaquismo, con un riesgo de ECV en los siguientes 10-15 años que se aproxima (aunque nunca iguala) al riesgo de los que nunca han fumado.

No se ha demostrado que la reducción del consumo de tabaco aumente la probabilidad de dejar de fumar en el futuro, aunque hay quien propone reducir mediante TSN el consumo de los fumadores que no quieren o no pueden dejar de fumar. Se debe aconsejar el abandono del tabaco a todos los fumadores (tabla 11). No hay límite de edad para los beneficios de abandonar el tabaco. También hay que evitar el tabaquismo pasivo.

El apoyo profesional puede aumentar las posibilidades de dejar de fumar (RR = 1,66; IC95%, 1,42-1,94)³⁰². En el momento del diagnóstico o el tratamiento (invasivo) de la ECV, aparece un gran estímulo para dejar de fumar. Animar al paciente a que intente dejar de fumar, recordarle los peligros que tiene para la salud y la ECV y acordar un plan específico con un seguimiento organizado son intervenciones basadas en la evidencia (figura K en el anexo web).

Los programas de abandono del tabaquismo que se inician durante el ingreso hospitalario deben continuar largo tiempo tras el alta. Una historia clínica sobre el consumo de tabaco que incluya el número de cigarrillos que se fuman cada día y el grado de adicción (que se suele evaluar mediante la prueba de Fagerström³⁰²) puede guiar el grado de apoyo y ayuda farmacológica. Se debe informar a los fumadores sobre el esperable aumento de peso (una media de 5 kg) y se les debe explicar que los beneficios para la salud de abandonar el tabaco compensan sobradamente el riesgo de aumentar de peso.

Tabla 11

Las «cinco aes» de la estrategia para dejar de fumar en la práctica habitual

A: preguntar (<i>ask</i>)	Interrogar sistemáticamente sobre el consumo de tabaco en cada oportunidad
A: aconsejar (<i>advise</i>)	Instar inequívocamente a todos los fumadores a dejar de fumar
A: evaluar (<i>assess</i>)	Determinar el grado de adicción personal y la disposición para dejar de fumar
A: asistir (<i>assist</i>)	Acordar una estrategia para dejar de fumar, incluida una fecha en la que se va a dejar de fumar, asesoramiento conductual y apoyo farmacológico
A: organizar (<i>arrange</i>)	Organizar un programa de seguimiento

3a.4.6. Intervenciones farmacológicas basadas en la evidencia

Tras el fracaso de las recomendaciones y las intervenciones motivacionales, o además de ellas, se debe ofrecer TSN, vareniclina o bupropión como ayuda para dejar de fumar²⁸⁵. Todas las formas de TSN (chicles, parches transdérmicos, nebulizador nasal, inhaladores, pastillas sublinguales) son eficaces: en una revisión sistemática, la abstinencia con TSN frente al control obtuvo RR = 1,60; las TSN aumentan la tasa de abandono del tabaquismo en un 50-70% independientemente del contexto³⁰³.

El antidepresivo bupropión ayuda a dejar de fumar a largo plazo con una eficacia similar a la de la TSN²⁸⁶. Un metanálisis de 44 estudios clínicos que comparaban las tasas de abandono a largo plazo usando bupropión frente a controles demostró una tasa relativa de éxito de 1,62²⁸³. El bupropión arrastra un riesgo de convulsiones conocido (se ha descrito en ~1/1.000 usuarios)²⁸⁶, sin que aumenten el riesgo de problemas neuropsiquiátricos, cardíacos o circulatorios. En conjunto, la TSN y el bupropión ayudan a dejar de fumar a un 80% más personas que el placebo; esto significa que por cada 10 personas que dejan de fumar con placebo, se espera que unas 18 dejen de fumar con TSN o bupropión²⁸⁵.

El agonista parcial del receptor de nicotina vareniclina a dosis estándar aumenta la probabilidad de dejar de fumar más de 2 veces que con placebo (14 estudios clínicos, 6.166 personas)²⁸³. El número de personas que dejan de fumar con vareniclina es mayor que con bupropión (3 estudios clínicos, 1.622 personas). La vareniclina aumenta más del doble la probabilidad de dejar de fumar comparada con el placebo, de tal forma que por cada 10 personas que dejan de fumar con placebo, unas 28 pueden dejarlo con vareniclina. La vareniclina ayuda a dejar de fumar a ~50% más personas que los parches de nicotina y «otras» TSN (comprimidos, nebulizadores, pastillas e inhaladores) y ~70% más que el chicle de nicotina. Por lo tanto, por cada 10 personas que dejan de fumar con un parche de nicotina u «otras» TSN, unas 15 pueden dejar de fumar con vareniclina, y por cada 10 que dejan de fumar con chicle de nicotina, unas 17 pueden dejar de fumar con vareniclina²⁸⁵.

Las dosis bajas de vareniclina (4 estudios clínicos, 1272 personas) aumentan aproximadamente el doble la probabilidad de dejar de fumar y reducen el número y la gravedad de los efectos secundarios. El principal efecto secundario de la vareniclina es las náuseas, aunque normalmente suaves o moderadas y suelen desaparecer con el tiempo²⁸⁵. Aunque había suscitado dudas, los estudios retrospectivos de cohorte y un estudio clínico aleatorizado³⁰⁴ indican ausencia de eventos adversos graves con vareniclina en los pacientes con SCA, a la espera de los resultados del gran estudio clínico EVITA en pacientes con SCA, actualmente en marcha.

La clonidina ha ayudado a dejar de fumar, pero causa efectos secundarios y, por ello, se la considera fármaco de segunda línea. No está claro si la mecamilamina usada con la TSN ayuda a dejar de fumar. Parece que otros tratamientos no tienen efecto. Hasta la fecha, no está autorizado el uso de las vacunas de nicotina en ningún país²⁸⁵.

La combinación de 2 tipos de TSN es tan eficaz como la vareniclina y ayuda a más personas a dejar de fumar que un único tipo de TSN²⁸⁵.

3a.4.7. Cigarrillos electrónicos

Los cigarrillos electrónicos son dispositivos a pilas que simulan un cigarrillo combustible calentando nicotina y otros productos químicos y transformándolos en vapor que se inhala. Los cigarrillos electrónicos liberan la nicotina adictiva sin la mayor parte de los productos químicos del tabaco y probablemente son menos perjudiciales que este³⁰⁵.

La evidencia sobre la eficacia de los cigarrillos electrónicos es muy escasa debido a que hay pocos estudios clínicos, con tasas de eventos bajas e intervalos de confianza amplios³⁰⁶. Los resultados de algunos estudios observacionales y de un estudio clínico aleatorizado indican que la eficacia de los cigarrillos electrónicos de primera generación es parecida a la de los parches transdérmicos de TSN³⁰⁷ o los inhaladores de TSN³⁰⁸. El beneficio puede derivarse de la escasa liberación de nicotina o del efecto de los componentes conductuales no nicotínicos del cigarrillo electrónico. Alrededor del 6% de los exfumadores que usaban cigarrillos electrónicos diariamente reincidieron en el hábito de fumar después de 1 mes y el 6%, después de 1 año, y casi la mitad de los que usaban tanto tabaco como cigarrillos electrónicos dejaron de fumar después de 1 año, lo que indica que los cigarrillos electrónicos pueden ser eficaces para prevenir la reincidencia y abandonar el tabaco³⁰⁹. Estos estudios y los datos del mundo real indican que los cigarrillos electrónicos son moderadamente eficaces como ayuda para abandonar el tabaco y reducir los efectos perjudiciales, pero que una parte significativa de este efecto se debe a cambios en la conducta, más que al aporte de nicotina. Una evidencia reciente indica que los cigarrillos electrónicos, tal como se usan actualmente, se asocian a un abandono del tabaquismo significativamente menor³¹⁰. Aunque no se han observado problemas de seguridad a corto plazo (2 años), es necesario hacer más estudios para determinar los efectos de los cigarrillos electrónicos en la salud a largo plazo y, sobre todo, del uso combinado de ambos tipos de cigarrillos³⁰⁵.

3a.4.8. Otras intervenciones para dejar de fumar

Las intervenciones sobre la conducta tanto individuales como grupales son eficaces para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Es importante el apoyo de la pareja y la familia. No hay datos fiables sobre la eficacia de la acupuntura, la acupresión, el tratamiento con láser, la hipnosis o la electroestimulación para dejar de fumar.

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan ayudas para dejar de fumar más eficaces, seguras y con mejor relación coste-eficacia.

3a.5. Nutrición

Mensajes clave

- Los hábitos alimentarios influyen en el riesgo de ECV y otras enfermedades crónicas, como el cáncer.
- La ingesta energética debe limitarse a la cantidad de energía necesaria para mantener o conseguir un peso saludable, es decir, un IMC > 20,0 pero < 25,0.

Recomendación sobre nutrición

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda a todas las personas una dieta saludable como la piedra angular de la prevención de la ECV	I	B	311

ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

- En general, cuando se sigue una dieta saludable no son necesarios los suplementos dietéticos.

3a.5.1. Introducción

Los hábitos alimentarios influyen en el riesgo CV, ya sea mediante un efecto en los factores de riesgo, como el colesterol, la PA, el peso corporal y la DM, o mediante otros efectos³¹¹. La tabla 12 resume las características de una dieta saludable.

La mayor parte de la evidencia sobre la relación entre nutrición y ECV se basa en estudios observacionales; los estudios clínicos aleatorizados que valoran el impacto de la dieta sobre ciertas variables son escasos. El impacto de la dieta se estudia en 3 aspectos: los nutrientes específicos, los grupos de alimentos/alimentos específicos y los patrones dietéticos específicos, entre los que la dieta mediterránea es el más estudiado.

Los nutrientes de interés en cuanto a ECV son los ácidos grasos (que afectan principalmente a las concentraciones de lipoproteínas), los minerales (que afectan principalmente a la PA), las vitaminas y la fibra.

Tabla 12
Características de la dieta saludable

- Que los ácidos grasos saturados representen menos del 10% del total del aporte energético mediante la sustitución por ácidos grasos poliinsaturados
- Ácidos grasos insaturados trans: que sea lo mínimo posible, preferiblemente sin ingesta procedente de comida procesada, y que menos del 1% del total del aporte energético sea de origen natural
- < 5 g de sal al día
- 30-45 g de fibra al día, preferiblemente de productos integrales
- ≥ 200 g de fruta al día (2-3 porciones)
- ≥ 200 g de verdura al día (2-3 porciones)
- Pescado 1-2 veces a la semana, una de ellas con pescado azul
- 30 g de nueces no saladas al día
- El consumo de bebidas alcohólicas debe limitarse a 2 vasos al día (20 g de alcohol/día) para los varones y 1 vaso al día (10 g de alcohol/día) para las mujeres
- Se debe desaconsejar el consumo de refrescos azucarados y bebidas alcohólicas

3a.5.2. Ácidos grasos

Para prevenir la ECV, es más importante el tipo de ácidos grasos que se ingieren que el contenido total de grasas.

El riesgo de EC se reduce en un 2-3% cuando el 1% del consumo energético de los ácidos grasos saturados se sustituye por ácidos grasos insaturados. Esto no se ha podido demostrar de manera clara con la sustitución con hidratos de carbono o ácidos grasos monoinsaturados (MUFA). El consumo de ácidos grasos saturados debe reducirse a un máximo del 10% del aporte energético mediante la sustitución con ácidos grasos poliinsaturados³¹².

Los MUFA tienen un efecto beneficioso en la concentración de cHDL cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados o los hidratos de carbono³¹³, pero hay poca evidencia que indique que los MUFA reduzcan el riesgo de EC.

Los ácidos grasos poliinsaturados disminuyen la concentración de cLDL y, en menor medida, cHDL cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos poliinsaturados pueden dividirse en 2 subgrupos: ácidos grasos omega-6, principalmente de alimentos vegetales, y ácidos grasos omega-3, principalmente de aceites de pescado y grasas. Dentro de la subclase de ácidos grasos omega-3, los ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico (EPA/DHA) son particularmente importantes. Estos 2 tipos de ácidos grasos no cambian la concentración sérica de colesterol y, con los tratamientos cardiopro-

ectores actualmente disponibles, es cuestionable que produzcan un efecto beneficioso en la mortalidad por cualquier causa, por EC o por accidente cerebrovascular^{314,315}.

Los ácidos grasos de tipo trans, una subclase de ácidos grasos insaturados, se han demostrado particularmente perjudiciales debido a su impacto desfavorable tanto en el colesterol total (aumento) como en el cHDL (disminución). Estos ácidos grasos se forman durante el procesamiento industrial (endurecimiento) de las grasas y están presentes en, por ejemplo, la margarina y los productos de panadería. Un metanálisis de estudios prospectivos de cohortes ha demostrado que un aumento promedio del 2% en el consumo energético a partir de ácidos grasos trans aumenta el riesgo de EC en un 23%³¹⁶. Se recomienda que < 1% del total del consumo energético provenga de los ácidos grasos trans: cuanto menos, mejor.

El impacto del colesterol de la dieta en la concentración sérica de colesterol es débil comparado con el de la composición de los ácidos grasos de la dieta. Cuando se siguen las recomendaciones de las guías para disminuir el consumo de ácidos grasos saturados, también se produce una reducción del consumo de colesterol. Por consiguiente, algunas guías (incluida esta) sobre dieta saludable no dan indicaciones específicas sobre el consumo de colesterol en la dieta; otras recomiendan limitar el consumo a menos de 300 mg/día.

3a.5.3. Minerales

Un metanálisis ha estimado que incluso una reducción pequeña del consumo de sodio de 1 g/día reduce en 3,1 mmHg la PAS de los pacientes hipertensos y 1,6 mmHg la de los normotensos³¹⁷. El estudio clínico *The Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) ha demostrado una relación dosis-respuesta entre la reducción de sodio y la reducción de la PA³¹⁸. En la mayoría de los países occidentales, el consumo de sal es grande (~9-10 g/día), a pesar de que el consumo máximo recomendado es de 5 g/día. El nivel de consumo óptimo debería reducirse hasta ~3 g/día. Aunque sigue siendo controvertida la relación entre el consumo de sal y la PA, si se consideran todas las evidencias disponibles, está justificado reducir la sal como una manera importante de prevenir la EC y los accidentes cerebrovasculares. Como media, el 80% de la sal que se ingiere procede de alimentos procesados, mientras que solo el 20% restante se añade posteriormente. La reducción de sal se puede conseguir con opciones dietéticas diferentes (alimentos menos procesados, alimentos más básicos) y mediante la reformulación de los alimentos (disminuyendo el contenido de sal) (véase la sección 3c.2).

El potasio tiene efectos favorables en la PA. Las principales fuentes de potasio son las frutas y las verduras. Existe una asociación inversa estadísticamente significativa entre el consumo de potasio y el riesgo de incidencia de accidentes cerebrovasculares (RR = 0,76; IC95%, 0,66-0,89)³¹⁹. Además de reducir el consumo de sal, el aumento del consumo de potasio contribuye a disminuir la PA.

3a.5.4. Vitaminas

Muchos estudios observacionales prospectivos de casos y controles han observado asociaciones inversas entre las concentraciones de vitaminas A y E y el riesgo de ECV. No obstante, los estudios clínicos de intervención no han podido confirmar estos estudios observacionales. Además, en el caso de las vitaminas del grupo B (B₆, ácido fólico y B₁₂) y la vitamina C, los estudios clínicos han demostrado ausencia de efectos beneficiosos.

En el tercil inferior de la concentración sérica de vitamina D, la mortalidad CV y total es un 35% mayor (RR = 1,35; IC95%, 1,13-1,61) que en el tercil superior³²⁰. Se ha demostrado un aumento del 41% en el riesgo de mortalidad CV (RR = 1,41; IC95%, 1,18-1,68) y del 57% en la mortalidad por cualquier causa (RR = 1,57; IC95%, 1,36-1,81) en el quintil inferior respecto al superior³²¹. El efecto observado en los estudios clínicos aleatorizados ha sido mucho menor: un 11% de reduc-

ción del riesgo de mortalidad por cualquier causa en el grupo de suplementación con vitamina D₃ (RR = 0,89; IC95%, 0,80-0,99), pero no en el de suplementación con vitamina D₂³²⁰. Debido a la falta de potencia estadística, no ha sido posible analizar específicamente el efecto en la mortalidad CV. Por lo tanto, no se puede extraer conclusiones sobre la suplementación con vitamina D (tipo de vitamina, D₂ o D₃, dosis y duración) en la prevención CV.

3a.5.5. Fibra

Algunos metanálisis recientes sobre estudios prospectivos de cohortes demuestran que un aumento de 7 g/día en el consumo total de fibra se asocia a una disminución del riesgo de EC del 9% (RR = 0,91; IC95%, 0,87-0,94)³²², mientras que un aumento del consumo total de fibra de 10 g/día se asocia a una disminución del 16% del riesgo de accidente cerebrovascular (RR = 0,84; IC95%, 0,75-0,94)³²³ y una disminución del 6% del riesgo de DM2 (RR = 0,94; IC95%, 0,91-0,97)³²⁴. Todavía no hay evidencia de una asociación similar en el caso de la fibra de frutas y verduras. Aunque el mecanismo causal aún no se conoce completamente, se sabe que un gran consumo de fibra reduce las respuestas posprandiales de la glucosa después de una comida rica en hidratos de carbono y disminuye el colesterol total y el cLDL.

3a.5.6. Alimentos y grupos de alimentos

3a.5.6.1. Frutas y verduras

Los estudios prospectivos de cohortes han demostrado un efecto protector del consumo de frutas y verduras contra la ECV, aunque hay muy pocos estudios clínicos aleatorizados. Un metanálisis ha descrito una disminución del 4% (RR = 0,96; IC95%, 0,92-0,99) en la mortalidad CV por cada porción adicional de fruta (equivalente a 77 g) y verduras (equivalente a 80 g) por día, mientras que la mortalidad por cualquier causa no se redujo adicionalmente con el consumo de más de 5 porciones³²⁵. Un metanálisis ha descrito una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular del 11% (RR = 0,89; IC95% 0,83-0,97) con 3-5 porciones de fruta y verdura diarias y del 26% (RR = 0,74; IC95%, 0,69-0,79) con más de 5 porciones respecto a los que tomaban menos de 3 porciones³²⁶. Un metanálisis sobre EC ha descrito una disminución del 4% del riesgo de EC (RR = 0,96; IC95%, 0,93-0,99) con cada porción adicional de fruta y verdura al día³²⁷.

3a.5.6.2. Frutos secos

Un metanálisis de estudios prospectivos de cohortes ha demostrado que el consumo diario de 30 g de frutos secos reduce el riesgo de ECV en un 30% (RR = 0,71; IC95%, 0,59-0,85)³²⁸. Hay que tener en cuenta que el aporte energético de los frutos secos es grande.

3a.5.6.3. Pescado

El efecto protector del pescado contra la ECV se atribuye al contenido de ácidos grasos omega-3. Los cálculos del riesgo con datos agrupados a partir de los estudios prospectivos de cohortes han demostrado que el consumo de pescado al menos 1 vez a la semana produce una reducción del riesgo de EC del 16% (RR = 0,85; IC95%, 0,75-0,95) comparado con un menor consumo de pescado³²⁹. Un metanálisis reciente ha demostrado que el consumo de pescado 2-4 veces por semana reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en un 6% (RR = 0,94; IC95%, 0,90-0,98) comparado con un consumo de pescado de menos de 1 vez por semana³³⁰. La relación entre el consumo de pescado y el riesgo CV no es lineal. En la franja de muy poco o ningún consumo, el riesgo está aumentado. Por lo tanto, el impacto en la salud de la población general de un aumento pequeño en el consumo de pescado es potencialmente grande.

En el caso del aceite de pescado, se han publicado 3 estudios clínicos aleatorizados y controlados sobre prevención. Ninguno de ellos, realizados en pacientes que habían tenido un IAM o EC y recibían una cantidad adicional de 400-1.000 g diarios de EPA/DHA, observó una reducción de los eventos CV en el grupo de intervención. Un metanálisis reciente de 20 estudios clínicos, centrados fundamentalmente en la prevención de eventos CV recurrentes mediante el consumo de suplementos de aceite de pescado, ha demostrado ausencia de beneficio en los resultados CV por suplementación con aceite de pescado³¹⁵.

3a.5.6.4. Bebidas alcohólicas

Consumir 3 o más bebidas alcohólicas al día se asocia a un elevado riesgo de ECV. Los resultados de los estudios epidemiológicos indican un riesgo menor de ECV asociado a un consumo moderado de alcohol (1 o 2 unidades al día) comparado con los no bebedores. Esta asociación no parece explicarse por características especiales de los abstemios³³¹, aunque no se puede excluir una contribución de factores de confusión residuales y causalidad inversa. Además, un estudio reciente de aleatorización mendeliana, que ha incluido el análisis de 59 estudios epidemiológicos, ha arrojado dudas sobre la existencia de algún efecto beneficioso derivado del consumo moderado de alcohol, e indica que los abstemios son los que tienen el menor riesgo CV y que cualquier grado de consumo de alcohol se asocia a PA elevada y mayor IMC.

3a.5.6.5. Refrescos y azúcar

Las bebidas azucaradas son el alimento que aporta la mayor carga calórica de la dieta en Estados Unidos y son importantes en Europa. En niños y adolescentes, las bebidas pueden representar actualmente un 10-15% de las calorías consumidas. El consumo regular de refrescos se ha asociado a sobrepeso, síndrome metabólico y DM2. La sustitución de refrescos edulcorados con azúcar por bebidas edulcoradas artificialmente se asocia a menor ganancia de peso de los niños durante un periodo de 18 meses³³³. Las bebidas edulcoradas con azúcar también causan aumento de peso en los adultos. El consumo regular de refrescos con azúcar (2 refrescos al día comparado con 1 refresco al mes) se ha asociado a un aumento del 35% en el riesgo de EC de las mujeres, incluso después de tener en cuenta otros factores dietéticos y de estilo de vida poco saludables, mientras que las bebidas edulcoradas artificialmente no se han asociado a EC. La OMS recomienda que el consumo energético máximo procedente del azúcar sea del 10% (monosacáridos y disacáridos), lo que incluye los azúcares añadidos y los azúcares presentes en la fruta y el zumo de fruta³³⁴.

3a.5.7. Alimentos funcionales

Los alimentos funcionales que contienen fitosteroles (esteroles vegetales y estanoles) son eficaces para bajar la concentración de cLDL una media del 10% cuando se consumen 2 g/día. El efecto reductor de colesterol se produce además del que se puede obtener con una dieta baja en grasa o con estatinas. Se puede conseguir una reducción adicional del colesterol con dosis mayores de fitosteroles³³⁵. Todavía no se han llevado a cabo estudios que analicen variables clínicas.

3a.5.8. Patrones dietéticos

El estudio del impacto del patrón dietético total muestra teóricamente todo el potencial preventivo de la dieta, ya que permite calcular de manera combinada el impacto de diversos hábitos dietéticos favorables. La dieta mediterránea comprende muchos de los nutrientes y alimentos ya comentados: alto consumo de fruta, verduras, legumbres, productos integrales, pescado y ácidos grasos insaturados (sobre todo aceite de oliva); consumo moderado de alcohol (fundamental-

mente vino, consumido preferiblemente con la comida) y bajo consumo de carne (roja), productos lácteos y ácidos grasos saturados. Un metanálisis de estudios prospectivos de cohortes ha demostrado que la mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia a una reducción del 10% en los eventos o la mortalidad CV (RR agrupado = 0,90; IC95%, 0,87-0,93) y una reducción del 8% en la mortalidad por cualquier causa (RR agrupado = 0,92; IC95%, 0,90-0,94)³³⁶. Un estudio clínico aleatorizado en personas con alto riesgo indica que seguir una dieta mediterránea durante un periodo de 5 años, comparado con una dieta control, se asocia a una reducción del riesgo de ECV del 29% (RR = 0,71; IC95%, 0,56-0,90)³³⁷.

Lagunas en la evidencia

- El mayor desafío en la prevención dietética de la ECV es el desarrollo de estrategias más eficaces para hacer que la gente cambie su dieta (tanto cuantitativa como cualitativamente) y mantenga una dieta saludable y un peso corporal normal.
- Está en marcha la investigación de las sustancias presentes en los alimentos que son causa de los efectos protectores.

3a.6. Peso corporal

Mensajes clave

- Tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian a un riesgo aumentado de mortalidad por ECV y mortalidad por cualquier causa. El riesgo de mortalidad por cualquier causa alcanza el valor más bajo cuando el IMC es 20-25 (en mayores de 60 años); la reducción adicional de peso no se considera protectora contra la ECV.
- El peso saludable para los ancianos es mayor que para las personas jóvenes y de mediana edad.
- Alcanzar y mantener un peso saludable tiene un efecto beneficioso en los factores de riesgo metabólicos (PA, lípidos circulantes, tolerancia a la glucosa) y reduce el riesgo CV.

Recomendación sobre el peso corporal

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda que las personas con un peso saludable ^d mantengan su peso. Se recomienda que las personas con sobrepeso y obesas alcancen un peso saludable (o aspiren a una reducción de peso) para disminuir la PA, la dislipemia y el riesgo de DM2 y, de esta forma, mejorar su perfil de riesgo CV	I	A	338,339

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dIMC 20-25. Hay evidencia de que el peso óptimo para personas de edad avanzada es mayor que para los jóvenes y los de mediana edad³³⁹.

3a.6.1. Introducción

En muchos países se han observado tendencias favorables en los principales factores de riesgo, como el colesterol sanguíneo, la PA y las tasas de tabaquismo, lo que se está traduciendo en una reducción de la mortalidad CV. No obstante, el IMC ha aumentado considerablemente en todos los países en décadas recientes, lo que ha producido un aumento concomitante de la prevalencia de DM2. En Estados Unidos, las previsiones indican que, si las tendencias de obesidad desde 2005 a 2020 continúan igual, la obesidad va a contrarrestar cada vez más los efectos positivos de la disminución del consumo de tabaco³⁴⁰. Las principales complicaciones clínicas del aumento de peso corporal son el aumento de la PA, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica, el estado protrombótico y la albuminuria, así como la aparición de DM y eventos CV (IC, EC, FA, accidentes cerebrovasculares).

3a.6.2. Cuál es el índice de obesidad que predice mejor el riesgo cardiovascular

El IMC (peso en kg / estatura² en m) se puede medir fácilmente y se usa ampliamente para definir las categorías de peso corporal (tabla C del anexo web)³⁴¹. Además de la cantidad de grasa corporal, su distribución es importante. La grasa corporal almacenada en el abdomen (grasa abdominal) conlleva mayor riesgo que la grasa subcutánea.

Se dispone de varias medidas para cuantificar la grasa corporal (tabla D del anexo web). Están disponibles la mayoría de los datos de IMC, cociente perímetro de cintura/cadera y solo perímetro de la cintura. La altura óptima para medir el perímetro de la cintura es, de pie, a medio camino entre el margen inferior de las costillas y la cresta iliaca anterosuperior. Los umbrales propuestos por la OMS para el perímetro de la cintura son los más ampliamente aceptados en Europa. De acuerdo con estos valores, se recomiendan 2 niveles de acción:

1. Perímetro de la cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres es el valor umbral a partir del cual no se debe ganar más peso.
2. Perímetro de la cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres es el valor umbral a partir del cual se debe aconsejar una reducción del peso.

Estos valores se han calculado basándose en la población caucásica, pero es necesario utilizar valores de corte diferentes en las cuantificaciones antropométricas de otras etnias. Un metanálisis ha concluido que tanto el IMC como el perímetro de la cintura se asocian con la misma intensidad y de manera continua a la ECV y la DM2³⁴². Por lo tanto, el IMC suele ser suficiente en la práctica habitual.

3a.6.3. ¿Existe la «obesidad metabólicamente sana»?

El fenotipo «obesidad metabólicamente sana», definido como obesidad en ausencia de factores de riesgo metabólicos, ha despertado gran interés. Algunos estudios argumentan que existe un subgrupo específico de personas obesas que son resistentes a las complicaciones metabólicas, como la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina. Sin embargo, las personas con obesidad metabólicamente sana tienen mayor mortalidad por cualquier causa que los metabólicamente sanos con peso normal^{343,344}. Los resultados a largo plazo del estudio Whitehall respaldan el concepto de que la obesidad metabólicamente sana es una fase transitoria³⁴⁵ que se mueve hacia los trastornos glucometabólicos, más que un «estado» específico.

3a.6.4. La paradoja de la obesidad en la enfermedad cardiaca establecida

A escala poblacional, la obesidad se asocia con riesgo de ECV. Sin embargo, respecto a las personas con EC establecida, la evidencia es contradictoria. Las revisiones sistemáticas de pacientes con EC o sometidos a intervención coronaria percutánea han señalado la existencia de una «paradoja de la obesidad», según la cual la obesidad parece ser protectora^{338,346}. Esto también ocurre en pacientes con IC. No obstante, no hay que malinterpretar esta evidencia para recomendar unos valores de IMC superiores para personas con ECV establecida, ya que puede estar operando una causalidad inversa. La capacidad cardiorrespiratoria puede modificar las relaciones entre la adiposidad y el pronóstico clínico en la paradoja de la obesidad. Las personas con menor capacidad que tienen un peso corporal normal presentan mayor riesgo de mortalidad que las personas con buena capacidad cardiorrespiratoria, independientemente de su IMC. Las personas con buena capacidad cardiorrespiratoria que tienen sobrepeso u obesidad presentan un riesgo de mortalidad parecido que con normopeso y buena capacidad cardiorrespiratoria³⁴⁷. Además, los resultados del estudio EPIC indican que la influencia de la inactividad física en la mortalidad es mayor que la del IMC³⁴⁸.

3a.6.5. Objetivos del tratamiento y modalidades

El riesgo de ECV tiene una relación positiva continua con el IMC y otras medidas de grasa corporal. Debido a que la mortalidad por cualquier causa aumenta con valores de IMC < 20³³⁹, no se recomiendan valores tan bajos de IMC como objetivos del tratamiento.

A pesar de que la dieta, el ejercicio y las modificaciones de la conducta son los pilares del tratamiento del sobrepeso y la obesidad, estas medidas fracasan frecuentemente en el tratamiento a largo plazo. El tratamiento médico con orlistat y la cirugía bariátrica son opciones adicionales. Un metanálisis reciente indica que los pacientes que se someten a cirugía bariátrica reducen el riesgo de IM, accidentes cerebrovasculares, eventos CV y mortalidad, comparados con los controles no quirúrgicos³⁴⁹.

Lagunas en la evidencia

- Conocimiento e implementación de estrategias eficaces para perder peso y mantener un peso saludable a largo plazo.
- Identificación del papel relativo de la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales en el control de las personas con sobrepeso y obesidad.
- Nivel óptimo de IMC a lo largo de la vida (a edades más avanzadas y después de un evento CV).

3a.7. Control lipídico

Mensajes clave

- La concentración plasmática de cLDL elevada es una causa de aterosclerosis.
- La reducción de cLDL disminuye los eventos CV.
- La concentración de cHDL baja se asocia a un riesgo CV aumentado, pero las maniobras dirigidas a aumentar el cHDL no se han asociado a disminución del riesgo CV.
- En todos los casos, se recomiendan cambios en el estilo de vida y la dieta.
- El riesgo CV total debe guiar la intensidad de la intervención.
- El colesterol total y el cHDL se miden adecuadamente en muestras tomadas no en ayunas, lo que permite inferir el valor de no-cHDL.

Recomendaciones sobre el control lipídico

Recomendación ^{d,e}	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con riesgo CV muy alto, se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el valor basal fuera 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ^f	I	B	350-353
Para pacientes con riesgo CV alto, se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el valor basal fuera 2,6-5,1 mmol/l (100-200 mg/dl)	I	B	350-353
Para los demás pacientes en tratamiento reductor de cLDL, se debe considerar un objetivo < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)	IIa	C	350-353

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dEl no-cHDL es un objetivo alternativo razonable y práctico debido a que no requiere muestras en ayunas. Se recomiendan unos objetivos secundarios de no-cHDL < 2,6, < 3,3 y < 3,8 mmol/l (< 100, < 130 y < 145 mg/dl) para pacientes con riesgo muy alto, alto y bajo-moderado respectivamente. Véase la sección 3a.7.10 para más detalles.

^eSe ha expresado la opinión de que los médicos de atención primaria pueden preferir un solo objetivo de cLDL de 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Si bien se acepta la simplicidad de este enfoque, que puede ser útil en determinados contextos, hay más evidencia científica en respaldo del uso de los 3 objetivos para ajustar el nivel de riesgo.

^fEsta es la recomendación general para personas con muy alto riesgo. Es importante señalar que la evidencia sobre pacientes con ERC es menos firme.

3a.7.1. Introducción

El papel esencial de la dislipemia, sobre todo la hipercolesterolemia, en el desarrollo de ECV está documentado más allá de cualquier duda por estudios genéticos, patológicos, observacionales y de intervención.

En el plasma, los lípidos como el colesterol y los triglicéridos circulan como lipoproteínas asociadas a varias proteínas (apolipoproteínas). El principal transportador de colesterol en el plasma (cLDL) es aterogénico. El papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se está estudiando activamente: los quilomicrones y las lipoproteínas de gran tamaño de muy baja densidad (VLDL) no parecen aterogénicos, pero las concentraciones muy elevadas de estas lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden causar pancreatitis. Recientemente se ha identificado en estudios de aleatorización mendeliana a las lipoproteínas remanentes —colesterol total – (cLDL + cHDL)— como lipoproteínas proaterogénicas.

3a.7.2. Colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

La mayor parte del colesterol es transportado en forma de cLDL. En una amplia gama de concentraciones plasmáticas de colesterol, hay una asociación positiva estrecha y gradual entre el colesterol total, el cLDL y el riesgo de ECV³⁵⁴. Esta asociación se produce en varones y mujeres, así como en personas sin ECV y con ECV establecida.

La evidencia que indica que la reducción plasmática de cLDL disminuye el riesgo de ECV es incuestionable; los resultados de los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos con o sin estatinas, que han usado variables angiográficas o clínicas, han confirmado que la reducción de cLDL es un aspecto fundamental en la prevención de la ECV³⁸.

Los metanálisis a partir de muchos estudios clínicos con estatinas muestran una disminución relativa y dependiente de la dosis de la ECV con la reducción del cLDL. Cada 1,0 mmol/l de reducción de cLDL se asocia a una disminución concomitante del 20-25% en la mortalidad por ECV e IM no mortal³⁵⁰.

3a.7.3. Apolipoproteína B

La concentración de apolipoproteína B (apoB), la principal apoproteína de las lipoproteínas aterogénicas), también se ha medido en estudios de resultados en paralelo con el cLDL³⁵⁵. Según la evidencia disponible, la apoB es un marcador de riesgo similar al cLDL³⁵⁶. Parece haber un menor error de laboratorio en la determinación de apoB que en la de cLDL, sobre todo de pacientes con hipertrigliceridemia marcada (> 3,4 mmol/l [> 300 mg/dl]), pero no hay evidencias que indiquen que la apoB es un predictor de ECV mejor que el cLDL³⁵⁷.

3a.7.4. Triglicéridos

La hipertrigliceridemia es un significativo factor independiente del riesgo de ECV, aunque la asociación es mucho más débil que en la hipercolesterolemia³⁵⁸. El riesgo se asocia más fuertemente a la hipertrigliceridemia moderada que a la grave (> 10 mmol/l [> 900 mg/dl]), que es un factor de riesgo de pancreatitis. No obstante, no hay estudios clínicos aleatorizados que aporten evidencia suficiente para establecer cuál es el objetivo que alcanzar en la concentración de triglicéridos. Los metanálisis indican que el control de los triglicéridos puede reducir la ECV en subgrupos específicos con alta concentración de triglicéridos y baja concentración de cHDL. Actualmente, una concentración de triglicéridos en ayunas > 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl) sigue considerándose un marcador de riesgo aumentado, pero no hay evidencias que apoyen el tratamiento a concentraciones ≤ 1,7 mmol/l.

3a.7.5. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

La concentración de cHDL baja se asocia de manera independiente al aumento de riesgo de ECV³⁵⁹. El cHDL bajo puede incluso rivalizar

con la hipercolesterolemia (debido a la concentración de cLDL elevada) como factor de riesgo de EC³⁶⁰. La combinación de triglicéridos moderadamente elevados y cHDL bajo es muy común en pacientes con DM2, obesidad abdominal y resistencia a la insulina, así como en los sedentarios. Este patrón lipídico se caracteriza por la presencia de partículas de LDL aterogénicas pequeñas y densas. Una concentración de cHDL de < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) en varones y < 1,2 mmol/l (< 45 mg/dl) en mujeres puede considerarse un marcador de riesgo. No obstante, estudios recientes de aleatorización mendeliana arrojan dudas sobre el papel causal del cHDL en la ECV³⁶¹. La AF y otros factores relacionados con el estilo de vida, más que el tratamiento farmacológico, son mecanismos importantes para aumentar la concentración de cHDL.

3a.7.6. Lipoproteína(a)

La lipoproteína(a) —Lp(a)— es una lipoproteína de baja densidad a la que se une otra proteína llamada apolipoproteína(a). La concentración de Lp(a) elevada se asocia a un aumento del riesgo de EC y accidente cerebrovascular isquémico, y los estudios de aleatorización mendeliana apoyan el papel causal de la Lp(a) en la ECV. No hay ningún estudio clínico aleatorizado de intervención que demuestre que la reducción de Lp(a) disminuye el riesgo de ECV³⁶². Actualmente no hay justificación para el cribado de Lp(a) en la población general, pero se puede considerar para pacientes con riesgo moderado para refinar la evaluación del riesgo o personas con historia familiar de ECV precoz.

3a.7.7. Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A1

La apolipoproteína A1 es la principal apoproteína de la lipoproteína de alta densidad. Está fuera de toda duda que el cociente apoB/apoA1 es uno de los marcadores de riesgo más importantes^{112,355}. No obstante, no hay suficiente evidencia que respalde el uso de esta variable como un objetivo terapéutico. Dado que la determinación de apolipoproteínas no está disponible para todos los médicos en Europa, es más cara que las variables lipídicas actualmente utilizadas y añade poco a la información derivada de otros parámetros lipídicos que se usan normalmente, su uso no está recomendado.

3a.7.8. Variables lipoproteicas estimadas

3a.7.8.1. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

El cLDL se puede medir directamente, pero en la mayoría de los estudios y muchos laboratorios, el cLDL se calcula utilizando la fórmula de Friedewald³⁶³:

- En mmol/l: cLDL = colesterol total – cHDL – (0,45 × triglicéridos)
- En mg/dl: cLDL = colesterol total – cHDL – (0,2 × triglicéridos)

El cálculo solo es válido cuando la concentración de triglicéridos es < 4,5 mmol/l (< 400 mg/dl). Pueden producirse problemas parecidos cuando el cLDL es bajo (< 1,3 mmol/l [< 50 mg/dl]). Los métodos directos pueden ser menos sensibles a la concentración plasmática de triglicéridos. No obstante, los datos recientes demuestran que los métodos directos también pueden estar sesgados cuando la concentración de triglicéridos es alta. Además, los valores obtenidos con los diversos métodos directos no son necesariamente idénticos, sobre todo en el caso de valores de cLDL altos y bajos.

3a.7.8.2. Colesterol unido a lipoproteínas no de alta densidad (preciso en muestras tomadas no en ayunas)

El no-cHDL comprende el cLDL, el colesterol unido a lipoproteínas de densidad intermedia, el colesterol remanente y las VLDL, por lo

que recoge toda la información relativa a las lipoproteínas proaterogénicas. El no-cHDL predice el riesgo de ECV incluso mejor que el cLDL³⁵¹. Los límites de cLDL pueden transferirse a los límites de no-cHDL añadiendo 0,8 mmol/l (30 mg/dl). Calculado mediante la sustracción simple del cHDL al colesterol total, el no-cHDL, a diferencia del cLDL, no requiere que la concentración de triglicéridos sea < 4,5 mmol/l (< 400 mg/dl). Por consiguiente, es una medida claramente mejor que el cLDL estimado en pacientes con triglicéridos plasmáticos elevados, pero también tiene una ventaja adicional al no necesitar que los pacientes estén en ayunas antes de la recogida de la muestra. Hay evidencias que indican que el no-cHDL puede tener un papel como diana terapéutica³⁶⁴. Debido a que el no-cHDL recoge la información relativa a todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen apoB, se propone que pueda ser un razonable objetivo terapéutico alternativo pese a saberse que no ha sido una variable en los estudios clínicos terapéuticos.

3a.7.8.3. Colesterol remanente

Recientemente, los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado la relación causal entre el colesterol remanente (colesterol total – [cHDL + cLDL]) y la aterosclerosis. No obstante, este parámetro no está indicado como predictor u objetivo principal del tratamiento y se esperan resultados de estudios poblacionales y ensayos clínicos.

3a.7.9. Exclusión de dislipemia familiar y secundaria

Es necesario excluir la presencia de dislipemia secundaria a otras enfermedades antes de iniciar el tratamiento, ya que tratar la enfermedad subyacente mejora la dislipemia sin necesidad de terapia hipolipemiente. Esto se cumple especialmente en el caso del hipotiroidismo. Las dislipemias secundarias también pueden estar causadas por el abuso de alcohol, la DM, el síndrome de Cushing, las enfermedades hepáticas y renales y diversos medicamentos (p. ej., corticoides). Se puede identificar a los pacientes con dislipemias genéticas, como HC, cuando haya anomalías lipídicas extremas o historia familiar. Si es posible, conviene derivar a estos pacientes al especialista. Las recomendaciones de tratamiento de esta guía pueden no ser aplicables a estos pacientes específicos, que las guías de la ESC/*European Atherosclerosis Society* específicas sobre dislipemias tratan en detalle^{38,352}. Un cLDL > 5,1 mmol/l (> 200 mg/dl) en pacientes sin tratamiento previo exige una evaluación cuidadosa para buscar una posible HF. Sin embargo, cuando haya ECV prematura o historia familiar, se debe considerar la posibilidad de HF en presencia de concentraciones de cLDL más bajas.

3a.7.10. Quién debe recibir tratamiento y cuáles son los objetivos

En general, los estudios clínicos aleatorizados proporcionan la mejor base de la evidencia sobre los valores umbrales a partir de los que se deben tomar decisiones y los objetivos a alcanzar con el tratamiento. En el caso de los objetivos del tratamiento, se requieren estudios clínicos que aleatoricen a los participantes a diferentes objetivos de concentración lipídica. No obstante, la mayor parte de la evidencia sobre objetivos de tratamiento se deriva de estudios observacionales y análisis *post-hoc* de estudios clínicos aleatorizados (y metanálisis de regresión a partir de ellos), que distribuyen aleatoriamente las diferentes estrategias terapéuticas (y no los objetivos del tratamiento). Por lo tanto, las recomendaciones reflejan un consenso basado en datos epidemiológicos a gran escala y estudios clínicos aleatorizados que comparan diversos regímenes terapéuticos, no en estudios clínicos aleatorizados que comparan diferentes objetivos lipídicos.

En el pasado, una concentración de cLDL de 2,6 mmol/l (100 mg/dl) se consideraba el valor umbral para iniciar el tratamiento y el objetivo que alcanzar. Este objetivo sigue siendo razonable en la mayoría de

los pacientes con indicación de tratamiento reductor del cLDL basada en el cálculo del riesgo CV (véase la sección 2).

Las evidencias de los estudios clínicos indican que la reducción de cLDL a $\leq 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) se asocia a una disminución del riesgo de eventos de ECV recurrentes³⁶⁵. Por lo tanto, una concentración de cLDL de 1,8 mmol/l (70 mg/dl) parece ser un objetivo razonable para la prevención de la recurrencia de eventos CV y en el caso de otras personas en muy alto riesgo. También se recomienda un objetivo de reducción de cLDL de al menos el 50% cuando la concentración basal sea de 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl).

Los objetivos terapéuticos del no-cHDL pueden ser una diana alternativa cuando las muestras se hayan recogido no en ayunas, con unos objetivos $< 2,6$, $< 3,3$ y $< 3,8$ mmol/l (< 100 , < 130 y < 145 mg/dl) en caso de riesgo CV muy alto, alto y moderado-bajo respectivamente. Además, este es un objetivo secundario para personas con triglicéridos elevados. En estas, aunque no está recomendado en general, también pueden ser objetivos razonables unas concentraciones de apoB < 80 y < 100 mg/dl cuando el riesgo CV sea muy alto y alto respectivamente.

Los beneficios del tratamiento de reducción del colesterol dependen del riesgo basal: cuanto mayor sea el riesgo, mayor es el beneficio en reducción absoluta del riesgo (tabla 13). No hay diferencias en la reducción relativa entre varones y mujeres ni entre los más jóvenes y los mayores o entre diabéticos y no diabéticos³⁶⁶.

3a.7.11. Pacientes con enfermedad renal

La ERC puede caracterizarse por una dislipemia mixta (triglicéridos elevados, cLDL alto y cHDL bajo)³⁶⁷. El tratamiento con estatinas tiene un efecto beneficioso contra la ECV en la ERC³⁶⁸ y, en algunos estudios, reduce la velocidad de la pérdida de la función renal^{369,370}. Se han observado resultados similares con el tratamiento combinado de una estatina y ezetimiba, pero no con ezetimiba sola³⁶⁸. Para el caso de pacientes con enfermedad renal terminal, se recomienda no iniciar

el tratamiento hipolipemiante. Cuando los pacientes con ERC ya estén recibiendo tratamiento hipolipemiante en el momento de entrar en la fase terminal de la enfermedad renal, el tratamiento debe mantenerse³⁶⁸.

3a.7.12. Fármacos

Los fármacos hipolipemiantes actualmente disponibles son los inhibidores de la 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), fibratos, secuestradores de ácidos biliares (resinas de intercambio aniónico), niacina (ácido nicotínico), inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (ezetimiba) y, más recientemente, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9). La respuesta a cualquier tipo de tratamiento varía ampliamente de una persona a otra, por lo que se recomienda la monitorización del efecto en la concentración de cLDL.

Las estatinas, al reducir el cLDL, reducen la morbimortalidad CV y la necesidad de intervenciones coronarias^{371,372}. Las estatinas a dosis que reducen eficazmente la concentración de cLDL en al menos un 50% también detienen la progresión e incluso contribuyen a la regresión de la aterosclerosis³⁷³. Las estatinas también reducen la concentración de triglicéridos, y la evidencia de un metanálisis indica que también pueden disminuir el riesgo de pancreatitis³⁷⁴. Por lo tanto, las estatinas deben usarse como tratamiento de primera elección para pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipemia combinada.

Los resultados disponibles indican que la terapia combinada con ezetimiba también aporta un beneficio que está en la línea del metanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, lo que respalda el concepto de que la reducción de cLDL es esencial para alcanzar el beneficio independientemente del enfoque que se use^{353,375}.

Ocasionalmente se puede producir durante el tratamiento con estatinas un aumento de la concentración plasmática de las enzimas hepáticas, que en la mayoría de los casos es reversible. La monitoriza-

Tabla 13

Posibles estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Riesgo CV total (SCORE) (%)	Concentración de cLDL (mg/dl)				
	< 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l)	70- < 100 mg/dl (1,8- $< 2,6$ mmol/l)	100- < 155 mg/dl (2,6- $< 4,0$ mmol/l)	155- < 190 mg/dl (4,0- $< 4,9$ mmol/l)	≥ 190 mg/dl ($\geq 4,9$ mmol/l)
< 1	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla
Clase ^a /nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 - < 5	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla
Clase ^a /nivel ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 - < 10 o riesgo alto	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico en la mayoría de los casos	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico
Clase ^a /nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante
Clase ^a /nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

La orientación sobre el uso de tratamiento farmacológico debe interpretarse a la luz del juicio clínico del médico y el conocimiento que tenga de su paciente individual. Es importante señalar que la estratificación no es aplicable a la hipercolesterolemia familiar, para la cual se recomienda tratamiento farmacológico, y que en esta tabla el tratamiento farmacológico se puede considerar para casos de riesgo menor que los umbrales de tratamiento genérico indicados en el apartado 2.3.5. Por lo tanto, a veces se puede considerar el tratamiento para pacientes con riesgo moderado (1-5%), siempre que estén bien informados sobre la escasa reducción del riesgo absoluto y el alto número de pacientes que es necesario tratar. Para pacientes de riesgo más alto (5-10%), el tratamiento farmacológico se asocia a cierto aumento de los beneficios absolutos y se debe considerar. Se aconseja encarecidamente tratamiento farmacológico para los pacientes en riesgo muy alto ($\geq 10\%$). Si el cLDL basal en esta categoría ya está por debajo del objetivo de 1,8, el beneficio de iniciar un tratamiento con estatinas es más incierto, aunque sigue siendo posible.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

ción sistemática de las enzimas hepáticas no está indicada. Además, un 5-10% de los pacientes que toman estatinas se quejan de mialgia, aunque la rabdomiolisis es extremadamente rara. El riesgo de miopatía (síntomas musculares graves) puede minimizarse identificando a los pacientes vulnerables o evitando las interacciones de las estatinas con fármacos específicos³⁷⁶ (tabla E del anexo web). Como las estatinas se prescriben en regímenes a largo plazo, las posibles interacciones con otros fármacos merecen una atención especial y continua, ya que muchos pacientes van a recibir tratamiento farmacológico por otras condiciones concomitantes³⁷⁷. En la práctica, el tratamiento de los pacientes con mialgia pero sin aumento importante de creatinina se basa en prueba y error, y suele consistir en probar diferentes estatinas o usar dosis muy bajas durante varios días a la semana, con un aumento gradual³⁷⁶.

En general, el perfil de seguridad de las estatinas es aceptable, y las observaciones previas que indicaban que los tratamientos hipolipemiantes podían contribuir a un aumento de la mortalidad no CV (cáncer, suicidios, depresión) o trastornos mentales no se han confirmado en un metanálisis de gran tamaño³⁷⁸. El aumento de la glucemia y de la concentración de glucohemoglobina (HbA_{1c}) (es decir, el aumento del riesgo de DM2) ocurre después del tratamiento con estatinas y es dependiente de la dosis, en parte vinculado a un muy ligero aumento de peso, pero los beneficios de las estatinas contrarrestan los riesgos en la gran mayoría de los pacientes^{377,379}. Es necesario recordar a los pacientes que la adherencia a los cambios en el estilo de vida cuando se prescribe una estatina disminuye cualquier aumento leve del riesgo de DM^{379,382}.

En el caso de tratamientos diferentes de las estatinas, los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (p. ej., ezetimiba) no se usan habitualmente como monoterapia para disminuir la concentración de cLDL, excepto en el caso de pacientes que no toleran las estatinas. Se recomiendan en forma de terapia combinada con las estatinas para pacientes seleccionados cuando no se alcanza un objetivo específico mediante la dosis máxima tolerada de estatina.

Los secuestradores de ácidos biliares también reducen el colesterol total y el cLDL, pero se toleran mal y tienden a aumentar la concentración plasmática de triglicéridos. Por lo tanto, no están recomendados sistemáticamente para la prevención de la ECV.

Los fibratos y la niacina se usan fundamentalmente para disminuir los triglicéridos y aumentar el cHDL, mientras que los aceites de pescado (ácidos grasos omega-3) a dosis de 2--4 g/día se utilizan para reducir los triglicéridos³⁶⁰. La evidencia que respalda el uso de estos fármacos para la reducción de eventos CV es escasa, y dada la evidencia sólida que existe en favor de las estatinas, no está recomendado el uso sistemático de estos fármacos en la prevención de la ECV. Con el fin de prevenir la pancreatitis, una concentración de triglicéridos > 10 mmol/l (> 900 mg/dl) debe reducirse no solo con medicamentos, sino también mediante la restricción de alcohol, tratamiento de la DM, supresión del tratamiento con estrógenos, etc. Para los casos raros de pacientes con hipertrigliceridemia grave primaria, se puede considerar derivarlos al especialista.

En cuanto a las nuevas terapias, los datos recientes de estudios clínicos en fases I-III demuestran que los inhibidores de PCSK9 disminuyen drásticamente la concentración de cLDL en hasta un 60%, ya sea como monoterapia o en combinación con la dosis máxima de estatina. Los grandes estudios clínicos actualmente en marcha están tratando de abordar la cuestión de si este enfoque consigue la reducción de eventos CV prevista; las evidencias preliminares indican que sí³⁸³⁻³⁸⁵.

3a.7.13. Combinaciones farmacológicas

Los pacientes con dislipemia, sobre todo los que tienen ECV establecida o DM o están en alto riesgo asintomáticos, no siempre logran los objetivos del tratamiento, incluso con las dosis máximas toleradas de estatinas. Por consiguiente, puede ser necesario aplicar un régimen de tratamiento combinado. No obstante, es importante hacer

hincapié en que la única combinación de la que hay evidencia de beneficio clínico (un estudio clínico aleatorizado de gran tamaño) es estatina más ezetimiba³⁵³. Como las evidencias que respaldan este enfoque son relativamente escasas, los clínicos deben restringir el uso de esta combinación a pacientes con riesgo de ECV alto o muy alto.

La combinación de niacina y estatina aumenta el cHDL y disminuye la concentración de triglicéridos mejor que cualquiera de estos 2 fármacos por separado, aunque la niacina puede causar sofocos (es su principal efecto adverso), lo que puede afectar al grado de cumplimiento del tratamiento. Además, no hay evidencia de beneficio clínico para esta combinación³⁸⁶. Los fibratos, sobre todo el fenofibrato, pueden ser útiles no solo para reducir la concentración de triglicéridos alta y aumentar el cHDL bajo, sino también para conseguir una reducción adicional del cLDL cuando se combina con una estatina. Hay poca evidencia sobre esta combinación en cuanto a la reducción de eventos de ECV. Sin embargo, se puede considerar este enfoque en casos seleccionados, como cuando los triglicéridos se mantienen elevados o el cHDL, muy bajo a pesar del tratamiento con una estatina. Se debe evitar el uso de otros fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450 cuando se prescribe esta combinación. Los fibratos deben tomarse preferiblemente por la mañana y las estatinas, por la noche para minimizar las concentraciones de dosis pico y disminuir el riesgo de miopatía. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de alarma (mialgia), incluso cuando este tipo de efectos adversos es muy raro. No se debe añadir gemfibrozilo al tratamiento con estatinas, debido al gran potencial de interacciones.

En los casos en que no se alcanzan los objetivos terapéuticos pese a usar la dosis máxima de tratamiento hipolipemiente o la terapia combinada, los pacientes pueden obtener beneficio en la medida en que se mejore la dislipemia. En estos casos, se puede ayudar a reducir el riesgo total prestando mayor atención a otros factores de riesgo.

Lagunas en la evidencia

- Valores de triglicéridos o cHDL como objetivo del tratamiento.
- Si la disminución de Lp(a) frente al tratamiento de base con estatinas puede reducir el riesgo de ECV.
- Cómo conseguir más muestras de no-cHDL y muestras tomadas no en ayunas en la práctica clínica.
- Si los alimentos funcionales y los suplementos nutricionales con efecto hipolipemiente reducen de manera segura el riesgo de ECV.

3a.8. Diabetes mellitus (tipo 2 y tipo 1)

Mensajes clave

- Es muy importante el enfoque multifactorial en los pacientes con DM2.
- El estilo de vida que ayude a controlar el peso mediante cambios dietéticos duraderos y el aumento de la AF son aspectos centrales del tratamiento de los pacientes con DM2.
- El control intensivo de la hiperglucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y, en menor medida, el riesgo de ECV. Sin embargo, los objetivos deben ser menos estrictos para personas de edad avanzada, frágiles, con DM de larga duración y las que tengan una ECV establecida.
- El tratamiento intensivo de la PA en la DM, con un objetivo terapéutico sistólico de 140 mmHg para la mayoría de los pacientes, reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Un valor de PAS < 130 mmHg disminuye aún más el riesgo de accidente cerebrovascular, retinopatía y albuminuria y se debe aplicar a pacientes seleccionados.
- La reducción lipídica es un mecanismo esencial para disminuir el riesgo de ECV, tanto en la DM1 como en la DM2. Se recomienda tratar con estatinas a todos los pacientes mayores de 40 años y pacientes más jóvenes seleccionados con riesgo alto.
- En pacientes con DM y ECV establecida, los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) reducen sustancial-

Recomendaciones sobre el control de la diabetes mellitus

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan cambios en el estilo de vida, entre ellos dejar de fumar, dieta baja en grasa, dieta alta en fibra, actividad física aeróbica y entrenamiento de fuerza	I	A	387
Se recomienda una reducción del aporte energético para ayudar a los pacientes a perder peso o prevenir la ganancia	I	B	387
Para la mayoría de los adultos con DM1 o DM2, no embarazadas, se recomienda un objetivo de HbA _{1c} < 7,0% (< 53 mmol/mol) en la DM para reducir el riesgo de ECV y complicaciones microvasculares	I	A	388,389
Se debe considerar unos objetivos de HbA _{1c} menos estrictos para los pacientes con DM de larga duración, ancianos, frágiles o con ECV establecida	Ila	B	389
Se debe considerar unos objetivos de HbA _{1c} ≤ 6,5% (≤ 48 mmol/mol) en el momento del diagnóstico o previamente durante el curso de la DM2 para pacientes que no son frágiles ni tienen ECV	Ila	B	389
En el cribado de la DM en pacientes con o sin ECV, se debe considerar la determinación de HbA _{1c} (posible no en ayunas) o de glucosa en ayunas. Se puede ofrecer una prueba oral de tolerancia a la glucosa cuando siga habiendo dudas	Ila	A	390
Se recomienda la metformina como tratamiento de primera línea, si se tolera bien y no está contraindicada, después de la evaluación de la función renal	I	B	391
Para pacientes con enfermedad avanzada, se debe considerar evitar la hipoglucemia y la ganancia de peso excesiva y aplicar enfoques personalizados (respecto a los objetivos del tratamiento y la elección de fármacos)	Ila	B	389,392, 393
Para pacientes con DM2 y ECV, se debe considerar el uso precoz de un inhibidor del SGLT2 en el curso de la enfermedad para reducir la mortalidad CV y total	Ila	B	394
Se recomiendan los fármacos hipolipemiantes (principalmente estatinas) para reducir el riesgo CV de todos los pacientes con DM1 y DM2 mayores de 40 años	I	A	371,372
También se puede considerar los fármacos hipolipemiantes (principalmente estatinas) para los menores de 40 años si tienen un riesgo significativamente elevado, basándose en la presencia de complicaciones microvasculares o múltiples factores de riesgo CV	Ila	A	371,372
Para pacientes con DM de riesgo muy alto (tabla 5), se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el cLDL basal fuera 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ^d . Para pacientes con DM de riesgo alto (tabla 5), se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si el cLDL basal fuera 2,6-5,1 mmol/l (100-200 mg/dl) ^d	I	B	395
En la DM2 se suele recomendar unos objetivos de PA < 140/85 mmHg, pero se recomienda un objetivo menor, < 130/80 mmHg, para pacientes seleccionados (p. ej., jóvenes con alto riesgo de complicaciones específicas) para lograr beneficios adicionales sobre el riesgo de accidente cerebrovascular, retinopatía y albuminuria. Se recomienda un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el tratamiento de la hipertensión en la DM, sobre todo cuando hay proteinuria o microalbuminuria. El objetivo de PA recomendado para pacientes con DM1 es < 130/80 mmHg	I	B	396,397
No se recomienda el uso de fármacos que aumenten el cHDL para prevenir la ECV en la DM2	III	A	386
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario (p. ej., ácido acetilsalicílico) para personas con DM que no tengan ECV	III	A	398

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: glucohemoglobina; PA: presión arterial; SGLT2: cotransportador 2 de sodio-glucosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dEl no-cHDL es un objetivo alternativo razonable y práctico debido a que no requiere muestras en ayunas. Se recomiendan unos objetivos secundarios de no-cHDL < 2,6 y < 3,3 (< 100 y < 130 mg/dl) para pacientes con riesgo muy alto y alto respectivamente. Véase la sección 3a.7.10 para más detalles.

- mente la ECV, la mortalidad total y las hospitalizaciones por IC, sin efectos adversos importantes. Se debe considerar el uso temprano de inhibidores del SGLT2 en el tratamiento de la DM de estos pacientes.
- Hay evidencia reciente de una considerable reducción de la mortalidad por ECV de pacientes con DM mediante un mejor control de los factores de riesgo, aunque la prevalencia creciente de DM en todo el mundo va a constituir un desafío importante. Habrá que hacer un esfuerzo mayor para prevenir la DM.

Las personas con DM tienen, como media, el doble de riesgo de ECV³⁹⁹. Un simple cuestionario de riesgo de DM puede mostrar en qué tipo de pacientes sin ECV hay que buscar DM⁴⁰⁰.

Es importante mantenerse cerca de los valores de PA recomendados, control lipídico, glucemia y HbA_{1c} para la prevención de la ECV. Se han producido reducciones importantes en las tasas de mortalidad por ECV en la DM, coherentes con un mejor control de los factores de riesgo, aunque el aumento de la DM sigue creando una presión importante a todos los sistemas de salud.

Los objetivos, sobre todo el glucémico y en algunos casos el lipídico, se deben implementar de manera menos estricta para los mayores con DM, los diabéticos de larga duración y los pacientes con evidencia de ECV y fragilidad⁴⁰¹.

Cada vez hay más evidencia sobre la existencia de un RR muy alto en pacientes jóvenes (menores de 40 años) con DM2⁴⁰², y se necesita orientación adicional sobre la atención que requieren.

Excepto en el caso del control de la glucosa, la prevención de la ECV sigue los mismos principios generales que para los no diabéticos. Es particularmente importante conseguir valores bajos de PA, cLDL y colesterol total. Muchos objetivos terapéuticos son más estrictos para los pacientes con DM. Típicamente, los pacientes con DM2 tienen múltiples factores de riesgo de ECV y se debe tratar cada uno de ellos de acuerdo con las guías existentes.

3a.8.1. Intervención sobre el estilo de vida

Los enunciados científicos de la ESC y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes*) abogan por un control del estilo de vida como primera medida para la prevención y el tratamiento de la DM³⁸⁷. La mayoría de los pacientes con DM tienen obesidad, por lo que el control del peso corporal es el componente fundamental. Se puede adoptar diversos patrones dietéticos, en los que el predominio de fruta, verduras y cereales integrales y el aporte de proteína con bajo contenido en grasa son más importantes que las proporciones precisas del total de ener-

gía de los principales macronutrientes. Se debe limitar el consumo de sal. Las recomendaciones dietéticas específicas incluyen la limitación del consumo de grasas saturadas y trans y alcohol, monitorización del consumo de hidratos de carbono y aumento de la fibra de la dieta. Es aceptable adoptar una dieta de estilo mediterráneo, en la que el aporte de grasas provenga fundamentalmente de los aceites monoinsaturados.

Es eficaz la combinación de ejercicios de entrenamiento aeróbicos y de resistencia para prevenir la progresión de la DM y controlar la glucemia. Se sabe poco acerca de cómo promover y mantener la AF; no obstante, el refuerzo que los profesionales sanitarios ofrecen a los pacientes para que encuentren formas duraderas de aumentar la AF es un aspecto esencial. El consumo de tabaco aumenta el riesgo de DM, ECV y muerte prematura y se debe prohibir (véase la sección 3a.4.5)^{387,403}. Las intervenciones sobre el estilo de vida también pueden prevenir la aparición de DM en personas con riesgo alto y, a su vez, disminuir los riesgos microvasculares y macrovasculares futuros⁴⁰⁴.

3a.8.2. Riesgo cardiovascular

En el momento del diagnóstico de DM o en caso de enfermedad de corta duración, la DM no es un estado que equivalga a riesgo de EC^{405,406}. En general, los niveles de riesgo se aproximan a una equivalencia de riesgo de EC después de una década o cuando haya proteinuria o la TFGe sea baja⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. Los datos que están apareciendo indican que los pacientes que contraen DM a edad temprana tienen una carga de complicaciones más alta⁴⁰². Los diabéticos con una EC establecida tienen un riesgo vascular muy por encima del de quienes tienen EC sin DM, y su esperanza de vida es significativamente menor⁴⁰⁹. Las estatinas están recomendadas para todos los casos de diagnóstico nuevo de DM2 a partir de cierta edad (actualmente se considera a los menores de 40 años). Esta recomendación refleja una trayectoria más larga de riesgo vascular a largo plazo en estas personas. No obstante, una proporción de pacientes con DM de 40-50 años puede tener un riesgo bajo de ECV a 10 años porque la PA y la concentración de lípidos son normales y no son fumadores, y en estos casos la decisión depende del juicio clínico. Asimismo, las estatinas pueden estar indicadas para algunos pacientes menores de 40 años y con DM2 y evidencia de lesión en órganos diana o factores de riesgo significativos.

3a.8.3. Control de la glucosa

El *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha establecido la importancia de la reducción intensiva de glucosa en la disminución del riesgo de ECV de los pacientes con diagnóstico nuevo de DM que no están tratados con los nuevos fármacos antihipertensivos o hipolipemiantes, de los cuales la metformina es de la que hay más evidencia, y esto la sitúa como tratamiento de primera línea. Se han llevado a cabo 3 estudios clínicos para ver si se puede reducir más los eventos CV con un tratamiento de la glucemia más intensivo y valores de HbA_{1c} más bajos^{389,393,410}. Sin embargo, los resultados fueron sorprendentes, con aumentos inesperados de las muertes totales por ECV en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) y mayor tendencia a muerte por ECV en el *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT). Los resultados suscitaron una gran preocupación en relación con la seguridad de la reducción intensiva de glucosa y la conveniencia de un control glucémico tan estricto, sobre todo para personas mayores con DM o pacientes con ECV establecida. Metanálisis posteriores sobre el control intensivo de la glucosa, incluyendo datos de los estudios UKPDS, *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* (PROactive), ACCORD, *Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamcron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) y VADT⁴¹¹, han demostrado reducciones significativas del IAM no mortal y eventos de EC, pero ausencia de efecto en los accidentes cerebrovasculares o la mortalidad total^{412,413}. Los análisis adicionales de estos estudios clínicos

han señalado que los beneficios sobre la ECV de una reducción media de la HbA_{1c} de ~0,9% durante 5 años fueron mucho menores que los obtenidos con las reducciones habituales del colesterol y la PA, como las observadas con las estatinas y los fármacos antihipertensivos normalmente disponibles. Cuatro estudios clínicos recientes sobre nuevas terapias para DM (DPP-4 y GLP-1)⁴¹⁴⁻⁴¹⁷ en pacientes con DM y ECV establecida o con riesgo alto, han demostrado no inferioridad (es decir, seguridad) pero no superioridad con respecto al riesgo de ECV. Sin embargo, se produjo un aumento de la tasa de hospitalizaciones por IC con saxagliptina en el estudio *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction* (SAVOR-TIMI 53)⁴¹⁶.

Muy recientemente, el inhibidor de SGLT2 empagliflozina ha mostrado reducciones importantes en la muerte por ECV (un 38%) y en la mortalidad por cualquier causa (un 32%), así como en la hospitalización por IC (un 35%), comparado con el tratamiento estándar, lo que indica que se debe prescribir muy precozmente un inhibidor de SGLT2 en el tratamiento de los pacientes con DM y ECV³⁹⁴. El patrón de los resultados del estudio, según el cual el IM no mortal y el accidente cerebrovascular no se reducen por el tratamiento activo, así como la separación precoz de las curvas de mortalidad, indican que el mecanismo del beneficio se relaciona más probablemente con efectos hemodinámicos cardiorrenales que con un efecto aterotrombótico o efectos debidos a la reducción de la glucosa por sí misma. Se necesitan más estudios para entender los resultados de este estudio clínico.

3a.8.4. Presión arterial

En personas con DM2, además de las intervenciones sobre el estilo de vida, se debe tratar la reducción de la PA (junto con el colesterol) con objetivos tan estrictos como los de la glucosa/HbA_{1c}. El objetivo terapéutico de la PA se debe considerar independientemente del índice de riesgo CV total de los pacientes con DM2.

La hipertensión es más frecuente en los pacientes con DM2 que en la población general. Una revisión sistemática reciente y un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados sobre fármacos antihipertensivos en más de 100.000 pacientes con DM2 han confirmado que la reducción de la PA disminuye el riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos CV, EC, accidentes cerebrovasculares, IC, retinopatía, aparición o empeoramiento de la albuminuria e insuficiencia renal⁴¹⁸. Los resultados fueron similares cuando se seleccionaron estudios clínicos con bajo riesgo de sesgo. Además, un objetivo sistólico < 140 mmHg reduce el riesgo de mortalidad total y la mayor parte de los problemas clínicos por separado. Se han obtenido reducciones adicionales del riesgo de albuminuria, retinopatía y accidentes cerebrovasculares, pero no en la supervivencia total o las variables clínicas agregadas, reduciendo la PAS hasta < 130 mmHg. Para los mayores de 80 años, los objetivos terapéuticos deben establecerse con valores más altos, apuntando a < 150/90 mmHg, excepto cuando haya deterioro de la función renal.

Se suele necesitar un tratamiento combinado para disminuir la PA de manera eficaz en la DM. Siempre se debe añadir un IECA o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II), cuando se tolere, como terapia de primera línea, debido a las evidencias de efectos protectores superiores contra el inicio o la progresión de la nefropatía.

3a.8.5. Tratamiento hipolipemiente

El *Heart Protection Study* (HPS) ha demostrado que el tratamiento con simvastatina 40 mg reduce el riesgo de EC y accidente cerebrovascular de los diabéticos y los no diabéticos que no han tenido un IAM previo o angina de pecho³⁷². Se ha obtenido evidencia adicional sólida sobre los beneficios de las estatinas a partir del *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), que ha comparado 10 mg de atorvastatina con placebo³⁷¹, y a partir del metanálisis del CTT en pacientes diabéticos⁴¹⁹. También hay evidencia que indica una mayor

reducción del riesgo de ECV con un tratamiento más intensivo con estatinas en pacientes con DM³⁹⁵. Las evidencias de un estudio clínico más reciente indican un beneficio CV claro a partir de la reducción del cLDL con ezetimiba, administrado además de las estatinas, en pacientes con DM²³⁵³. También está apareciendo evidencia que demuestra que los inhibidores PCSK9 son igual de eficaces en la reducción del cLDL en pacientes con DM2, aunque están pendientes los resultados de los estudios clínicos sobre variables CV. Se debe perseguir objetivos terapéuticos más bajos en pacientes con DM2 que tengan ECV franca o ERC.

Aunque la anomalía lipídica más común en la DM2 es triglicéridos elevados y cHDL bajo, los estudios clínicos que examinan los posibles efectos beneficiosos contra la ECV de la disminución de lípidos (principalmente triglicéridos) con fibratos en la DM no han sido positivos. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos considera que no hay base suficiente a partir de la evidencia actual para apoyar el uso de fibratos en la protección contra la ECV y que se requiere más evidencia de estudios clínicos⁴²⁰.

La prescripción de fármacos hipolipemiantes a ancianos (> 85 años) con DM requiere una consideración especial, ya que la exposición a dosis altas (o con mayor potencia) puede no alargar la esperanza de vida y, por el contrario, aumenta el riesgo de efectos adversos.

3a.8.6. Tratamiento antitrombótico

Los pacientes con DM1 o DM2 tienen mayor tendencia a sufrir fenómenos tromboticos. El metanálisis del *Antiplatelet Trialists' Collaboration* ha demostrado un beneficio derivado del tratamiento antitrombótico (principalmente ácido acetilsalicílico [AAS]) en pacientes diabéticos con EC establecida clínicamente, enfermedad cerebrovascular u otras formas de enfermedad trombotica, con una reducción del 25% del riesgo de eventos CV⁴²¹.

El papel del AAS en pacientes sin ECV sigue sin probarse. Un metanálisis de 6 estudios clínicos aleatorizados ha encontrado ausencia de reducción estadísticamente significativa en el riesgo de eventos CV mayores o mortalidad por cualquier causa al comparar AAS con placebo o con ausencia de AAS en personas con DM sin ECV preexistente³⁹⁸. Hay otros estudios clínicos en marcha.

3a.8.7. Microalbuminuria

La microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina, 30-300 mg/24 h) predice el inicio de nefropatía franca en pacientes con DM1 o DM2, mientras que la proteinuria franca (300 mg/24 h) suele indicar un daño del parénquima renal ya establecido. En pacientes con DM e hipertensión, la microalbuminuria —incluso por debajo de los valores umbral actuales— predice la ocurrencia de eventos CV, y se ha descrito una relación continua entre la mortalidad CV y no CV y el cociente urinario de proteína/creatinina. La microalbuminuria puede determinarse a partir de muestras de orina tomadas al azar (debido a la falta de cuidado en la recogida de la muestra, no se recomienda la recogida de orina de 24 h o la nocturna) calculando la concentración urinaria de albúmina en relación con la concentración urinaria de creatinina (2,5/3,5-25/35 mg/mmol). Los pacientes con DM y microalbuminuria o proteinuria deben recibir tratamiento con IECA o ARA-II independientemente de la PA basal.

Lagunas en la evidencia

- Es necesario examinar si el índice de riesgo CV de la DM2 basado en el cálculo del riesgo a 10 años o a lo largo de la vida ayuda a mejorar los objetivos de los tratamientos preventivos y conduce a una reducción del riesgo CV o a una ganancia de años de vida libres de enfermedad.
- Se necesitan más estudios clínicos para establecer si los resultados del tratamiento con empagliflozina se cumplen también para otros

inhibidores de SGLT2 y para entender mejor los mecanismos del beneficio. También sería útil saber si los inhibidores de SGLT2 disminuyen la mortalidad CV y el riesgo de IC en pacientes con DM que no tienen ECV.

- Se necesitan más estudios sobre los beneficios de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el riesgo de ECV y se tienen que publicar los resultados de los estudios clínicos en los próximos años. Las primeras evidencias indican que no hay beneficio contra la ECV a partir del tratamiento a corto plazo con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) en personas con riesgo de ECV alto, tal como se ha revisado⁴²².

3a.8.8. Diabetes tipo 1

Mensajes clave

- Los riesgos de ECV y mortalidad han disminuido en los pacientes con DM1, pero siguen siendo inaceptablemente altos en aquellos con muy mal control glucémico o con evidencia de enfermedad renal.
- El control intensivo de la hiperglucemia en la DM reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares y mortalidad prematura; se recomienda un objetivo de HbA_{1c} de un 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol).
- El objetivo de PA recomendado para la mayoría de los pacientes con DM1 es 130/80 mmHg.
- Se debe recomendar fármacos hipolipemiantes dirigidos a reducir la concentración de cLDL a la mayoría de los pacientes mayores de 40 años y a los más jóvenes pero con nefropatía o múltiples factores de riesgo.

La DM1 es el resultado de la falta de producción de insulina en el páncreas, que se puede confirmar por la ausencia total o casi total de péptido C. La edad promedio a la que se inicia es ~14 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Hay que sospechar de la existencia de DM1 en cualquier paciente que empiece a necesitar insulina durante el primer año tras el diagnóstico. Un gran estudio contemporáneo realizado en Escocia ha observado un RR de eventos de ECV de 2,3 en varones y 3 en mujeres con DM1 comparados con la población general⁴²³, lo que indica que los riesgos de ECV pueden haber disminuido con el tiempo, en consonancia con las mejoras en la esperanza de vida⁴²⁴. Otro estudio realizado en Suecia ha demostrado que las tasas de mortalidad por ECV en la DM1 son el doble que en la población general con concentraciones de HbA_{1c} < 6,9% (52 mmol/mol), mientras que el riesgo es particularmente alto (unas 10 veces más) para las personas con muy mal control de la glucosa (HbA_{1c} ≥ 9,7% [≥ 83 mmol/mol])⁴²⁵. En la mayoría de los estudios, el riesgo de eventos de ECV o mortalidad alcanzó su nivel más alto en los pacientes con nefropatía diabética, macroalbuminuria o ERC. La presencia de retinopatía proliferativa y neuropatía autonómica también indica alto riesgo de ECV.

El estudio DCCT ha establecido la importancia del control estricto de la glucosa para disminuir el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular. En este estudio, un seguimiento de 27 años ha demostrado que el tratamiento inicial intensivo para la DM de pacientes con DM1 durante 6,5 años se asociaba a una disminución moderada de la mortalidad por cualquier causa respecto al tratamiento convencional⁴²⁶. El objetivo de HbA_{1c} 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol) parece ser un enfoque equilibrado en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con DM1. El uso de análogos de la insulina, bombas de insulina y monitorización continua de la glucosa para mejorar el control glucémico a la vez que se minimiza la hipoglucemia está siendo objeto de intensa investigación, al igual que el uso de fármacos (metformina, agonistas GLP-1) que se utilizan habitualmente para la DM2.

El CTT indica que la reducción lipídica con estatinas es igual de eficaz para los pacientes con DM1 y DM2⁴²⁷. Se debe recomendar las estatinas a todos los pacientes mayores de 40 años con DM1, salvo que la DM lleve poco tiempo instaurada y no presenten otros factores

de riesgo. Se debe considerar el tratamiento con estatinas para pacientes de menos edad con múltiples factores de riesgo o evidencia de daño orgánico (albuminuria, TFGe baja, retinopatía proliferativa o neuropatía).

En la práctica clínica se acepta un objetivo de PA de 130/80 mmHg en los pacientes con DM1, con evidencias que indican beneficios específicos asociados al uso de IECA o ARA-II en el desarrollo precoz y la progresión tardía de la enfermedad microvascular en pacientes más jóvenes con DM1. Un objetivo de PA inferior, de 120/75-80 mmHg, puede ser útil en pacientes jóvenes (menores de 40 años) con DM1 y microalbuminuria persistente. No hay estudios que respalden mejores resultados contra la ECV en la DM1 a partir de la reducción de la PA. A medida que más pacientes con DM1 alcanzan edades más avanzadas, los objetivos de la PAS en algunos casos pueden volverse menos estrictos (140 mmHg) para evitar efectos secundarios.

La evidencia actual indica que muchos pacientes con DM1 mayores de 40 años continúan fumando, siguen sin recibir estatinas y, quizá más importante aún, tienen muy mal control glucémico⁴²³. Se necesitan esfuerzos adicionales para tratar estos factores de riesgo establecidos.

Lagunas en la evidencia

- Se necesitan estudios adicionales sobre la metformina y los agonistas del receptor GLP-1 en los (subgrupos de) pacientes con DM1 para determinar si mejoran el control glucémico, ayudan a reducir el peso y mejoran los resultados clínicos.

- Es necesario establecer un índice de riesgo de ECV en la DM1 que permita guiar el inicio de tratamientos preventivos para pacientes más jóvenes.

3a.9. Hipertensión

Mensajes clave

- La PA elevada es un importante factor de riesgo de EC, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, ERC y FA.
- La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo depende del valor de la PA y el riesgo CV total.
- Los beneficios del tratamiento se derivan principalmente de la reducción de la PA en sí, no del tipo de fármaco.
- Se necesita un tratamiento combinado para controlar la PA de la mayoría de los pacientes.

3a.9.1. Introducción

La hipertensión es la causa fundamental de la carga total de enfermedad, 9,4 millones de muertes y un 7% del total de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) en 2010⁴³⁹. Respecto a 1990, el impacto de la PA elevada ha aumentado en ~2,1 millones de muertes⁴³⁹. En conjunto, la prevalencia de la hipertensión es de ~30-45% de las personas adultas de edad \geq 18 años, con un aumento pronunciado durante el envejecimiento.

La hipertensión es un factor de riesgo de EC, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, ERC y FA. El riesgo de muerte por EC o accidente

Recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan medidas sobre el estilo de vida (control del peso, aumento de la actividad física, moderación en el consumo de alcohol, restricción de sodio y aumento del consumo de frutas, verduras y productos lácteos) para todos los pacientes con hipertensión o con PA normalmente alta	I	A	337, 428-430
Las principales clases de fármacos antihipertensivos (es decir, diuréticos, IECA, antagonistas del calcio, ARA-II y bloqueadores beta) no difieren significativamente en su eficacia como hipotensores, por lo que se recomiendan como tratamiento antihipertensivo	I	A	431,432
Para personas asintomáticas con hipertensión pero sin ECV, ERC o DM, se recomienda una estratificación del riesgo CV total mediante el sistema SCORE	I	B	30
Se recomienda el tratamiento farmacológico para pacientes con hipertensión de grado 3 independientemente del riesgo CV o con hipertensión de grados 1-2 que tengan un riesgo CV muy alto	I	B	433
Se debe considerar el tratamiento farmacológico para pacientes con hipertensión de grado 1-2 que tengan un riesgo CV alto	Ila	B	433
Se recomiendan medidas sobre el estilo de vida para pacientes con riesgo CV total bajo-moderado e hipertensión de grados 1-2	I	B	433
Para pacientes con riesgo CV total bajo-moderado e hipertensión de grados 1-2, se puede considerar el tratamiento farmacológico cuando los cambios en el estilo de vida no produzcan una reducción de la PA	Ilb	B	433
Se recomienda una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg para todos los pacientes hipertensos tratados de menos de 60 años	I	B	433
Para pacientes mayores de 60 años con PAS \geq 160 mmHg, se recomienda reducirla hasta 140-150 mmHg	I	B	434
Para pacientes menores de 80 años y en buena forma física, se puede considerar un objetivo de PAS < 140 mmHg cuando el tratamiento se tolere bien. Para algunos de estos pacientes, se puede considerar un objetivo de PAS < 120 mmHg si tienen un riesgo (muy) alto y toleran múltiples fármacos antihipertensivos	Ilb	B	434,435
Para mayores de 80 años con PAS inicial \geq 160 mmHg, se recomienda reducirla hasta 140-150 mmHg siempre que estén en buenas condiciones físicas y mentales	I	B	434
Para pacientes ancianos y frágiles, se debe considerar con precisión la intensidad del tratamiento (p. ej., el número de fármacos antihipertensivos) y los objetivos de la PA y se debe monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos del tratamiento	Ila	B	436
Se puede considerar el inicio de tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos para pacientes con una PA basal marcadamente elevada o que tengan un riesgo CV alto. Se puede considerar la combinación de 2 fármacos a dosis fijas en un solo comprimido debido a la mejor adherencia	Ilb	C	437
No se recomiendan los bloqueadores beta y los diuréticos tiazídicos para pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos ^d debido al aumento del riesgo de DM	III	B	438

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dSobrepeso, obesidad, dislipemia, intolerancia a la glucosa.

cerebrovascular aumenta progresiva y linealmente a partir de valores de PA tan bajos como 115 mmHg de PAS y 75 mmHg de PAD⁴⁴⁰, aunque para el riesgo absoluto la curva se aplana en la franja baja de PA.

3a.9.2. Definición y clasificaciones de la hipertensión

La definición y las clasificaciones de la hipertensión se muestran en la tabla 14.

Tabla 14
Definición y clasificación de los niveles de presión arterial*

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 de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión solo sistólica	≥ 140	y	< 90

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
*Valores de PA de peronas no tratadas.

3a.9.3. Medición de la presión arterial

Se recomienda determinar la PA en la consulta para el cribado y el diagnóstico de la hipertensión, que debe basarse en, al menos, 2 tomas de PA por visita y 2 visitas. Si la PA está aumentada solo ligeramente, se debe realizar mediciones repetidas en varios meses para conseguir una definición aceptable del valor «habitual» de la PA del paciente y decidir sobre la conveniencia de iniciar un tratamiento farmacológico. Cuando la PA esté elevada más claramente o se acompañe de daño orgánico, otros factores de riesgo CV o enfermedad CV o renal establecidas, se precisan determinaciones de PA repetidas durante un periodo más corto para tomar las decisiones terapéuticas.

3a.9.4. Presión arterial medida por el clínico

Se debe validar y revisar periódicamente los esfigmomanómetros auscultatorios u oscilométricos semiautomáticos⁴⁴¹. Es preferible realizar la medición de la PA en el brazo, después de adaptar las dimensiones del manguito y el balón a su circunferencia. Cuando sea factible, se puede realizar un registro automático de múltiples lecturas de PA en la consulta, con el paciente sentado en una habitación aislada, para mejorar la reproducibilidad y aproximar los valores a los de la determinación ambulatoria diurna o las medidas de PA hechas en casa⁴⁴². Es importante tener en cuenta que los dispositivos automáticos no están validados para las determinaciones de la PA en pacientes con FA.

3a.9.5. Monitorización de la presión arterial fuera de la consulta

La monitorización de la PA fuera de la consulta se suele realizar por determinación ambulatoria diurna o por medición de la PA en casa, normalmente medida por el propio paciente; suele ser más baja que la PA medida en la consulta y la diferencia aumenta a medida que la PA de la consulta es más alta (tabla 15)⁴⁴³.

Se debe tener en cuenta los siguientes principios generales y observaciones: a) hay que explicar adecuadamente el procedimiento al paciente, con instrucciones verbales y escritas; b) la interpretación de los resultados debe tener en cuenta que la reproducibilidad de la determinación de la PA fuera de la consulta es razonablemente buena para promedios de 24 h y promedios diurnos y nocturnos, pero menos

Tabla 15
Umbrales de presión arterial para la definición de hipertensión con diferentes tipos de mediciones de la PA

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

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

para periodos más cortos; c) la determinación ambulatoria de la PA diurna o las medidas de PA hechas en casa proporcionan una información algo diferente sobre el estado de la PA y el riesgo del paciente, y los 2 métodos deben considerarse complementarios más que competitivos, y d) los dispositivos tienen que ser validados y calibrados regularmente, al menos cada 6 meses.

Tanto los valores de la determinación ambulatoria diurna como los obtenidos a partir de la medición de la PA en casa están estrechamente relacionados con el pronóstico⁴⁴⁴. La PA nocturna es un predictor más exacto que la PA diurna. Las medidas de PA fuera de la consulta pueden ser útiles no solo para personas que no reciben tratamiento, sino también para los pacientes tratados, ya que permiten monitorizar los efectos del tratamiento y mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico (tabla 16).

Tabla 16
Indicaciones clínicas para el uso de mediciones de presión arterial fuera de la consulta (medición de presión arterial en casa, medición ambulatoria de la presión arterial)

- Sospecha de hipertensión de bata blanca o enmascarada*
- PA alta en consulta de personas sin daño orgánico y con riesgo CV total bajo
 - PA normal en consulta de personas con daño orgánico o con riesgo CV total alto
 - Considerable variación de la PA en consulta durante la visita o en visitas sucesivas
 - Hipotensión autonómica, postural, posprandial o inducida por siesta o fármacos
 - PA elevada en la consulta o sospecha de preeclampsia en mujeres embarazadas
 - Identificación de hipertensión resistente verdadera y falsa

Indicaciones específicas para la MAPA

- Discordancia importante entre la PA en la consulta y la PA en casa
- Evaluación de la ausencia/presencia de la caída nocturna
- Sospecha de hipertensión nocturna o ausencia de caída nocturna, como en los pacientes con apnea del sueño, ERC o DM
- Evaluación de la variabilidad de la PA

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; MAPA: medición ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

3a.9.6. Evaluación diagnóstica de pacientes hipertensos

Las pruebas de laboratorio deben incluir hemoglobina, glucosa plasmática en ayunas (HbA_{1c} si no es en ayunas) y determinaciones séricas de colesterol total, cHDL, triglicéridos, potasio, ácido úrico, creatinina (y función renal estimada) y tirotrópina (en mujeres posmenopáusicas). El análisis de orina debe incluir el cociente albúmina/creatinina, prueba con tira reactiva, proteinuria en el sedimento y cuantitativa cuando la tira reactiva dé un resultado positivo. Se puede considerar realizar ecocardiografía y examen de fondo de ojo. No se recomienda realizar sistemáticamente determinaciones de otros biomarcadores ni emplear métodos de imagen vascular.

3a.9.7. Estratificación del riesgo en la hipertensión

La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico depende no solo del valor de PA, sino también del riesgo CV total, como se subraya

en la sección 2. No obstante, incluso el daño orgánico subclínico en los pacientes hipertensos predice la muerte CV independientemente del índice SCORE, y la combinación de ambos parámetros puede mejorar la predicción del riesgo, sobre todo en pacientes con riesgo moderado (SCORE 1-4%)^{445,446}. La ecocardiografía es más sensible que la ECG en el diagnóstico de HVI y la predicción del riesgo CV, y puede ayudar a una estratificación del riesgo total más precisa y guiar el tratamiento⁴⁴⁷. Un cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g en la orina también es un marcador de daño subclínico en pacientes hipertensos.

3a.9.8. A quién tratar y cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo

La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo depende de la PA y el riesgo CV total. Los cambios en el estilo de vida están recomendados para todos los pacientes con PA subóptima, incluidos los que tienen hipertensión enmascarada. Se recomienda un inicio rápido del tratamiento farmacológico para las personas con hipertensión de grado 3 con cualquier grado de riesgo CV⁴³¹. La reducción de la PA con fármacos suele ser más necesaria cuando el riesgo CV total es muy alto, aunque también debe considerarse en los casos de riesgo alto (sección 2.3.5)⁴³¹. Se puede considerar el inicio del tratamiento antihipertensivo para pacientes con hipertensión de grados 1 o 2 y riesgo bajo-moderado cuando la PA esté en esa franja en varias visitas repetidas o esté elevada según los criterios ambulatorios y se mantiene en esa franja pese a instaurar cambios en el estilo de vida durante un tiempo razonable⁴⁴⁷. No obstante, el NNT en esta categoría de pacientes es muy alto y es necesario informar a los pacientes y tener en cuenta sus preferencias.

Para personas jóvenes solo con elevación moderada de la PAS braquial o con PA normal-alta que tengan un riesgo bajo o moderado, se debe recomendar cambios en el estilo de vida y monitorización estrecha de la PA^{447,448}. De modo parecido, para los pacientes con hipertensión de bata blanca sin factores de riesgo adicionales, la intervención terapéutica debe limitarse a cambios en el estilo de vida acompañados de un seguimiento estrecho. También se puede considerar el tratamiento farmacológico para pacientes con hipertensión de bata blanca que tengan un riesgo CV más alto por trastornos metabólicos o que presenten daño orgánico.

3a.9.9. Cómo tratar

3a.9.9.1. Cambios en el estilo de vida

Las intervenciones sobre el estilo de vida, el control del peso y la PA regular pueden bastar para los pacientes con hipertensión normal-alta de grado 1, y se debe aconsejar siempre a los pacientes que toman tratamiento antihipertensivo, ya que pueden reducir la dosis farmacológica necesaria para conseguir el control de la PA. La intervención sobre el estilo de vida específica para la hipertensión es la restricción del consumo de sal. Para el individuo, conseguir una reducción efectiva del consumo de sal no es sencillo. Como mínimo, se debe aconsejar no añadir sal y evitar la toma de alimentos salados. Dado que el efecto reductor de la PA aumentando el consumo de potasio está bien documentado a partir de las dietas ricas en fruta y verduras y bajo contenido en lácteos, que tienen poco colesterol y pocas grasas saturadas y totales, en general se debe aconsejar a todos los pacientes con hipertensión comer más frutas y verduras y reducir el consumo de grasas saturadas y colesterol⁴⁴⁷.

3a.9.9.2. Fármacos hipotensores

El gran número de estudios clínicos aleatorizados sobre tratamientos antihipertensivos, tanto los que comparan un tratamiento activo frente a placebo como los que comparan diferentes fármacos, confirma que: a) los principales beneficios del tratamiento antihiperten-

sivo se deben a la disminución de la PA en sí y son independientes, en gran medida, del fármaco utilizado, y b) las tiacidas y los diuréticos tiacídicos (clortalidona e indapamida), los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II pueden reducir adecuadamente la PA y el riesgo de muerte y morbilidad CV^{431,432}. Por lo tanto, todos estos fármacos están recomendados para iniciar y mantener el control de la PA, ya sea en monoterapia o en combinación. Es necesario tener en cuenta algunos aspectos para cada grupo de fármacos antihipertensivos.

El uso de bloqueadores beta como primera elección para disminuir la PA ha sido cuestionado. Un metanálisis de 147 estudios clínicos aleatorizados⁴³¹ ha descrito solo una ligera inferioridad de los bloqueadores beta en la prevención de los accidentes cerebrovasculares (una reducción del 17 frente al 29% con otros fármacos), pero un efecto similar en la prevención de EC e IC y mayor eficacia en pacientes con un evento coronario reciente. No obstante, debido a que los bloqueadores beta inducen aumento de peso, tienen efectos adversos en el metabolismo lipídico y aumentan (comparados con otros fármacos) la incidencia de DM, no son fármacos de elección para pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos y condiciones que aumentan el riesgo de aparición de DM (como la obesidad o la alteración de la glucosa en ayunas). Sin embargo, esto no se aplica a los bloqueadores beta vasodilatadores como el carvedilol y el nebivolol, que tienen menos efectos adversos en el metabolismo o ninguno y se asocian a menor incidencia de DM de nueva aparición que los bloqueadores beta convencionales.

Los diuréticos tiacídicos también tienen efectos dislipémicos y diabotogénicos, sobre todo cuando se usan a dosis elevadas. Las tiacidas se han administrado frecuentemente junto con bloqueadores beta en estudios clínicos que han demostrado un exceso relativo de DM de nueva aparición.

Los IECA y los ARA-II son particularmente eficaces en la reducción de la HVI, la microalbuminuria y la proteinuria, la preservación de la función renal y el desarrollo de la enfermedad renal terminal.

Las evidencias sobre los beneficios de otras clases de fármacos son mucho más escasas. Los bloqueadores alfa-1, fármacos que actúan a nivel central (agonistas del adrenorreceptor alfa-2 y agonistas del receptor de imidazolina), fármacos antialdosterónicos y el inhibidor de la renina aliskirén disminuyen eficazmente la PA en la hipertensión, pero no hay datos que documenten su capacidad para mejorar el resultado CV. Todos estos fármacos se han utilizado frecuentemente como añadidos en estudios clínicos que han documentado la protección CV y, por lo tanto, se pueden usar en tratamientos combinados además de las combinaciones recomendadas.

Se prefiere el uso de fármacos con eficacia de 24 h. La simplificación del tratamiento mejora la adherencia terapéutica, y el control eficaz de la PA durante 24 h, junto con el control de la PA en la consulta, es importante desde el punto de vista pronóstico. Los fármacos de acción prolongada también reducen la variabilidad de la PA y protegen contra la progresión del daño orgánico y el riesgo de eventos CV.

Cualquier clasificación de los fármacos antihipertensivos para la reducción general de la PA es inviable, ya que no hay evidencia disponible de que las distintas elecciones deban hacerse basándose en la edad o el sexo (excepto por las precauciones que hay que tener con el uso de IECA y ARA-II para mujeres en edad fértil por sus posibles efectos teratogénicos)⁴⁴⁹. Algunos fármacos deben ser considerados de elección en condiciones específicas porque se han usado en estudios clínicos que incluyeron a pacientes con esas condiciones o porque han demostrado mayor eficacia en tipos específicos de daño orgánico (tabla 17)⁴⁴⁷.

3a.9.9.3. Tratamiento combinado

Para la mayoría de los pacientes es necesario un tratamiento combinado para controlar la PA. Se debe considerar la adición de un fármaco de otra clase como estrategia terapéutica recomendada, excepto cuando se deba interrumpir el tratamiento con el fármaco inicial por

Tabla 17

Fármacos preferidos en condiciones específicas

Condición	Fármaco
Daño orgánico asintomático	
HVI	IECA, antagonista del calcio, ARA-II
Aterosclerosis asintomática	Antagonista del calcio, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA-II
Disfunción renal	IECA, ARA-II
Evento CV clínico	
Accidente cerebrovascular previo	Cualquier fármaco que reduzca eficazmente la PA
IM previo	Bloqueadores beta, IECA, ARA-II
Angina de pecho	Bloqueadores beta, antagonista del calcio
Insuficiencia cardiaca	Diurético, bloqueadores beta, IECA, ARA-II, ARM
Aneurisma aórtico	Bloqueadores beta
Fibrilación auricular: prevención	Considerar ARA-II, IECA, bloqueadores beta o ARM
Fibrilación auricular: control de la frecuencia	Bloqueadores beta, antagonistas del calcio no hidropiridínicos
Enfermedad renal terminal/proteinuria	IECA, ARA-II
Enfermedad arterial periférica	IECA, antagonista del calcio
Otros	
HSA (ancianos)	Diurético, antagonista del calcio
Diabetes mellitus	IECA, ARA-II
Gestación	Metildopa, bloqueadores beta, antagonista del calcio
Raza negra	Diurético, antagonista del calcio

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoideo; CV: cardiovascular; Diurético: tiazida o tiacídicos; ERC: enfermedad renal crónica; HSA: hipertensión sistólica aislada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial.

sus efectos secundarios o por ausencia de efecto en la PA. La reducción adicional de la PA derivada de combinar fármacos de 2 clases diferentes es aproximadamente 5 veces superior a la obtenida doblando la dosis de un solo fármaco⁴⁵⁰ y puede disminuir los efectos secundarios asociados a cualquiera de los fármacos. La combinación de 2 fármacos también ofrece ventajas para el inicio del tratamiento, sobre todo en pacientes de riesgo (muy) alto en los que puede ser deseable un control precoz de la PA. Se han obtenido evidencias de estudios clínicos sobre el efecto reductor de eventos CV, especialmente en el caso de la combinación de un diurético con un IECA, ARA-II o antagonista del calcio⁴⁵¹. A pesar de la evidencia de los estudios clínicos sobre los resultados CV, la combinación de un bloqueador beta con un diurético favorece la aparición de DM y debe evitarse a menos que sea necesario por otras razones. No está recomendada la combinación de un IECA con un ARA-II⁴⁵². Se espera confirmar los beneficios específicos de esta combinación en pacientes con nefropatía y proteinuria (debido a un efecto antiproteínúrico superior) a partir de los estudios clínicos basados en eventos CV y, en caso de usarse, debe hacerse una monitorización estrecha.

Para un 15-20% de los pacientes hipertensos hay que combinar 3 fármacos para lograr un control eficaz de la PA, de modo que la combinación de 3 fármacos antihipertensivos a dosis fijas en un único comprimido puede ser adecuada, ya que al reducir el número de pastillas diarias se mejora la adherencia al tratamiento, que es baja en los pacientes hipertensos. Las combinaciones más apropiadas parecen

ser un bloqueador del sistema renina-angiotensina, un antagonista del calcio y un diurético a dosis eficaces.

3a.9.10. Objetivos de presión arterial

Hay muy pocos estudios clínicos aleatorizados que hayan comparado diferentes objetivos terapéuticos. Por consiguiente, cualquier recomendación sobre el objetivo a alcanzar se deriva de estudios observacionales y análisis *post-hoc* a partir de estudios clínicos aleatorizados, que en su mayoría han comparado diferentes regímenes terapéuticos y han descrito los valores de PA alcanzados.

Hay evidencia suficiente para recomendar unos valores de PAS < 140 y PAD < 90 mmHg a todos los pacientes hipertensos no ancianos. No hay evidencia sobre los pacientes ancianos hipertensos, en los que el beneficio de reducir la PAS hasta < 140 mmHg no se ha puesto a prueba en estudios clínicos aleatorizados.

Se recomienda un objetivo de PAD < 90 mmHg siempre, excepto en pacientes con DM, para los que se recomiendan valores < 85 mmHg. No obstante, hay que tener en cuenta que los valores de PAD entre 80 y 85 mmHg son, en general, seguros y bien tolerados^{396,397}.

Los análisis *post-hoc* de los grandes estudios clínicos (p. ej., ONTARGET, INVEST y VALUE), aunque tienen las limitaciones propias de las comparaciones entre grupos no aleatorizados, indican que, al menos para los pacientes hipertensos, puede no haber un beneficio derivado de la reducción de la PAS a < 130 mmHg, excepto quizá en el riesgo de accidente cerebrovascular. No se puede excluir un fenómeno de curva en J para valores de PAS < 130 mmHg⁴⁴⁷, sobre todo en pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada o fragilidad.

La publicación de los resultados del *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), que ha comparado el beneficio del tratamiento de la PAS hasta valores < 120 mmHg con el tratamiento hasta < 140 mmHg, ha desafiado las recomendaciones de los objetivos ya descritos en pacientes de alto riesgo sin DM⁴³⁵. Los pacientes ancianos frágiles han estado infrarrepresentados en este estudio. Los valores de PAS < 120 mmHg comparados con los < 140 mmHg (medias, 121 y 136 mmHg al primer año) se asociaron a tasas más bajas de la variable combinada de eventos CV mayores mortales y no mortales y muerte por cualquier causa. Sin embargo, en el grupo de tratamiento intensivo se observaron tasas significativamente superiores de eventos adversos graves, hipotensión, síncope, trastornos electrolíticos, insuficiencia o daño renal agudo, aunque no de caídas con lesiones. El hecho de que fuera un estudio abierto usando una estrategia parecida a la atención habitual con visitas frecuentes puede haber ayudado a ajustar el tratamiento antihipertensivo cuando se producían efectos secundarios importantes y, por lo tanto, a reducir el riesgo de eventos. La generalización de los hallazgos del estudio SPRINT a todos los pacientes con DM y los ancianos frágiles es problemática.

Según los datos actuales, puede ser prudente recomendar a todos los pacientes hipertensos una reducción de la PAS/PAD hasta valores en la franja de 130-139/80-85 mmHg, y posiblemente más cerca de los valores inferiores de esta banda.

3a.9.11. La hipertensión en grupos especiales

3a.9.11.1. Diabetes mellitus

Véase la sección 3a.8.4.

3a.9.11.2. Ancianos

Los metanálisis de gran tamaño confirman que el tratamiento es altamente beneficioso para los pacientes ancianos hipertensos. El beneficio proporcional para los pacientes mayores de 60 años no es menor que el de los pacientes más jóvenes.

Para los pacientes mayores de 60 años con PAS \geq 160 mmHg, hay evidencia sólida para recomendar la reducción de la PAS hasta

140-150 mmHg. Sin embargo, si se tolera bien, se puede considerar un tratamiento antihipertensivo para los pacientes menores de 80 años en buena forma física cuando la PAS sea \geq 140 mmHg con un objetivo de PAS < 140 mmHg.

Actualmente también hay evidencia procedente de un estudio clínico de resultados que indica que el tratamiento antihipertensivo también tiene efectos beneficiosos para pacientes de edad \geq 80 años. Como los pacientes incluidos en el *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) en general estaban en buena forma, sigue siendo incierto en qué grado los resultados del HYVET pueden extrapolarse a octogenarios más frágiles. Para los mayores de 80 años con una PAS inicial \geq 160 mmHg, se recomienda reducirla a 140-150 mmHg siempre que la persona esté en buena forma física y mental⁴³⁶. La decisión de tratar debe ser individualizada, y siempre hay que hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes durante el tratamiento, midiendo la PA también de pie. Con los pacientes ancianos frágiles, se recomienda ser cuidadosos y tomar las decisiones basándose en el seguimiento de los efectos clínicos del tratamiento.

3a.9.12. Hipertensión resistente

Una hipertensión resistente al tratamiento es aquella en la que una estrategia terapéutica que incluya medidas adecuadas sobre el estilo de vida más un diurético y otros 2 fármacos antihipertensivos de clases diferentes (aunque no incluya necesariamente un antagonista del receptor mineralocorticoideo) y en dosis adecuadas no es capaz de reducir la PAS y la PAD hasta < 140 y < 90 mmHg. Dependiendo de la población examinada y el grado de cribado médico, la prevalencia de hipertensión resistente varía del 5 al 30% de toda la población hipertensa, aunque < 10% probablemente sea la prevalencia verdadera. La hipertensión resistente se asocia a un riesgo alto de eventos CV y renales⁴⁵³. Antes de considerar que un paciente es resistente al tratamiento, hay que excluir la posibilidad de que haya un problema de adherencia terapéutica, un síndrome de bata blanca, un gran consumo de sal o alcohol o de fármacos que puedan tener efecto en la presión, consumo de drogas o hipertensión secundaria. En estos pacientes, los médicos deben comprobar si los fármacos incluidos en los regímenes terapéuticos múltiples existentes tienen algún efecto hipotensor y suprimirlos si su efecto es mínimo o inexistente. Se debe considerar los antialdosterónicos, la amilorida o el bloqueador alfa-1 doxazosina como cuarto o quinto fármaco si no hay contraindicaciones (TFGe < 45 ml/min/m² o potasio sérico > 4,5 mmol/l para los antagonistas del receptor mineralocorticoideo).

Si el tratamiento farmacológico es ineficaz (es decir, hipertensión resistente), se debe considerar la derivación al especialista. Se debe considerar el tratamiento invasivo de estos pacientes solo cuando haya hipertensión resistente verdadera, con valores clínicos de PAS \geq 160 o PAD \geq 110 mmHg y elevación de la PA confirmada por determinación ambulatoria.

3a.9.13. Duración del tratamiento y el seguimiento

En general, el tratamiento antihipertensivo se tiene que mantener indefinidamente. La interrupción del tratamiento de los pacientes hipertensos suele producir un retorno a los valores de PA previos al tratamiento. En algunos pacientes cuyo tratamiento se acompañe largo tiempo de un control eficaz de la PA, es posible reducir el número o la dosis de los fármacos. Esto es más frecuente cuando el control de la PA se acompaña de cambios saludables en el estilo de vida. La reducción de la medicación debe ser gradual y es necesario evaluar al paciente con frecuencia debido al riesgo de que reaparezca la hipertensión.

Debe llevar a cabo el seguimiento del paciente un equipo de atención médica que debe incluir a médicos, enfermeras y farmacéuticos trabajando en coordinación, aunque la organización de los sistemas de atención médica en Europa es muy variada. En algunos países, el

trabajo recae fundamentalmente en los médicos, mientras que en otros son las enfermeras específicamente formadas y entrenadas quienes desempeñan el papel más importante. Una vez se alcanza el valor terapéutico, es razonable un intervalo entre visitas de unos pocos meses; no hay diferencias en el control de la PA entre los intervalos de 3 y 6 meses. La regresión del daño orgánico asintomático que ocurre durante el tratamiento refleja la reducción de eventos CV morbidos y mortales inducida por el tratamiento⁴⁵⁴; no obstante, nunca se ha realizado un análisis de coste-eficacia en que los signos de daño orgánico se hayan evaluado mejor en el seguimiento⁴⁴⁷.

Lagunas en la evidencia

- Tratamiento farmacológico en la hipertensión de bata blanca.
- Si es necesario iniciar un tratamiento farmacológico en la banda de PA normal-alta y en qué momento.
- Cuáles son los valores óptimos de PA en la consulta (es decir, los más protectores y seguros) que se debe alcanzar mediante el tratamiento de pacientes con diferentes condiciones demográficas y clínicas.
- Cuáles son los valores óptimos de PA que hay que alcanzar fuera de la consulta (en casa y ambulatorios), y si las estrategias terapéuticas basadas en el control de la PA fuera de la consulta aportan una ventaja sobre las estrategias basadas en el control convencional (consulta) de la PA.

3a.10. Tratamiento antiplaquetario

Mensaje clave

- No se recomienda el tratamiento antiplaquetario para personas que no tienen ECV, debido al aumento del riesgo de sangrado mayor.

Recomendaciones sobre el tratamiento antiplaquetario

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En los síndromes coronarios agudos, se recomienda un inhibidor de P2Y ₁₂ durante 12 meses además de AAS, excepto cuando hay contraindicaciones como un riesgo excesivo de sangrado	I	A	455-457
Se puede considerar la administración de un inhibidor de P2Y ₁₂ durante un periodo más corto, de 3-6 meses, después de implantar un <i>stent</i> farmacológico a pacientes considerados en alto riesgo de sangrado	IIb	A	458-461
Se puede considerar la administración de un inhibidor de P2Y ₁₂ además de AAS durante más de 1 año después de una evaluación cuidadosa de los riesgos isquémicos y hemorrágicos del paciente	IIb	A	462,463
Se recomienda AAS en la fase crónica (> 12 meses) después de un IM	I	A	464
Para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o AIT, se recomienda la prevención con AAS solo o dipiridamol más AAS o clopidogrel solo	I	A	465-467
No se recomienda el prasugrel para pacientes con EC estable. No se recomienda el ticagrelor para pacientes con EC estable que no hayan tenido un SCA	III	C	463
No se recomienda la anticoagulación para pacientes con eventos isquémicos cerebrales no cardioembólicos	III	B	468,469
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario para pacientes sin ECV, debido al aumento del riesgo de sangrado mayor	III	B	464

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

3a.10.1. Tratamiento antiplaquetario para personas sin enfermedad cardiovascular

La prevención en personas sin enfermedad CV o cerebrovascular franca se ha estudiado usando tratamiento a largo plazo con AAS frente a control en una revisión sistemática de 6 estudios clínicos que incluían a 95.000 personas. El estudio de la *Antithrombotic Trialists' Collaboration* ha descrito una reducción del riesgo de eventos vasculares graves del 0,57 al 0,51%/año⁴⁶⁴. Las hemorragias mayores gastrointestinales y extracraneales aumentaron en un 0,03%/año. El riesgo de mortalidad vascular no cambió por el tratamiento con AAS. En un reciente estudio japonés⁴⁷⁰, se aleatorizó a pacientes de 60-85 años que tenían hipertensión, dislipemia o DM a recibir tratamiento con AAS 100 mg o placebo. La tasa acumulada de eventos mayores a 5 años (muerte por causa CV) no fue significativamente diferente entre los grupos, pero el tratamiento con AAS aumentó de manera significativa el riesgo de hemorragia extracraneal que requiere transfusión u hospitalización ($p = 0,004$). En el estudio CHARISMA, realizado en personas con múltiples factores de riesgo, se probó el efecto del clopidogrel combinado con AAS frente al AAS solo, y no se observó un beneficio significativo⁴⁷¹. Se espera que los resultados de los 4 grandes estudios clínicos de prevención primaria —2 en pacientes con DM^{472,473}, 1 en ancianos⁴⁷⁴ y 1 en personas con riesgo CV moderado⁴⁷⁵— estén disponibles en los próximos 5 años.

3a.10.2. Tratamiento antiplaquetario para personas con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular

En la fase aguda de la isquemia cerebral, el AAS ha reducido el riesgo de eventos vasculares nuevos en 2-4 semanas al prevenir 4 accidentes cerebrovasculares recurrentes y 5 muertes vasculares cada 1.000 pacientes tratados⁴⁷⁶.

El tratamiento estándar para un paciente que ha sufrido un evento de SCA es la doble antiagregación plaquetaria durante 12 meses según los resultados de los estudios CURE⁴⁵⁵, TRITON⁴⁵⁶ y PLATO⁴⁵⁷. No hay estudios clínicos que respalden el uso de prasugrel y ticagrelor en pacientes con EC estable.

En la prevención a largo plazo después de IM, accidente cerebrovascular o EAP, el AAS es el fármaco que mejor se ha estudiado. En un metanálisis de 16 estudios clínicos que incluían a 17.000 personas de la *Antithrombotic Trialists' Collaboration*⁴⁶⁴, el tratamiento con AAS se asoció a eventos vasculares graves en el 6,7% de los pacientes/año frente al 8,2% de los controles. El riesgo de accidente cerebrovascular total fue del 2,08%/año frente al 2,59% ($p = 0,002$) y el de eventos coronarios, del 4,3 frente al 5,3%/año ($p = 0,0001$). El AAS se asoció a una reducción del 10% de la mortalidad total, con un exceso significativo de sangrados mayores; no obstante, los beneficios del AAS superaron el riesgo de sangrado.

En pacientes con IM previo, accidente cerebrovascular o EAP, el clopidogrel ha mostrado una ligera superioridad respecto al AAS; la tasa de eventos vasculares graves fue del 5,32%/año con clopidogrel frente al 5,83% con AAS ($p = 0,043$). Hubo algo más de sangrados con el AAS⁴⁷⁷. La adición de AAS al clopidogrel para pacientes en alto riesgo con un accidente cerebrovascular isquémico reciente o un AIT se asoció a una diferencia no significativa en la reducción de eventos vasculares mayores. No obstante, el riesgo de peligro vital o sangrado mayor aumentó significativamente con la adición de AAS⁴⁷⁸.

Por otra parte, el estudio CHANCE ha demostrado que el tratamiento combinado de clopidogrel y AAS reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares a 90 días sin aumentar las hemorragias comparado con el AAS solo en 5.170 pacientes chinos aleatorizados a recibir clopidogrel + AAS o AAS solo en las primeras 24 h tras el inicio sintomático de accidente cerebrovascular menor o AIT⁴⁷⁹. En pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico, la doble antiagregación con dipiridamol más AAS mostró superioridad sobre el AAS⁴⁸⁵. En estos pacientes, los antago-

nistas orales de la vitamina K no son superiores al AAS y se asocian a aumento del riesgo de sangrado^{468,469}.

Para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, la comparación directa del dipiridamol más AAS frente al clopidogrel solo⁴⁶⁶ ha demostrado tasas parecidas de recurrencia de accidentes cerebrovasculares, incluidos los de tipo hemorrágico. Hubo mayor frecuencia de eventos hemorrágicos con dipiridamol más AAS (el 4,1 frente al 3,6%).

El vorapaxar es un nuevo fármaco antiplaquetario que inhibe selectivamente las acciones celulares de la trombina por antagonismo de PAR-1. En 26.449 pacientes con historia de IM, accidente cerebrovascular isquémico o EAP, el vorapaxar administrado junto con el tratamiento antiplaquetario estándar redujo significativamente el objetivo principal —muerte CV, IM o accidente cerebrovascular—, pero aumentó el riesgo de sangrado moderado o grave⁴⁸⁰. El vorapaxar no puede recomendarse sistemáticamente para pacientes con enfermedad aterosclerótica estable.

Lagunas en la evidencia

- Todavía hay poca experiencia sobre los nuevos antiplaquetarios en pacientes con EC estable, así como sobre su uso en combinación con el tratamiento anticoagulante.

3a.11. Adherencia a la medicación

Mensajes clave

- La adherencia a la medicación de las personas en alto riesgo y los pacientes con ECV es baja.
- Varios tipos de intervenciones son eficaces para mejorar la adherencia a la medicación.
- El policomprimido (*polypill*) puede aumentar la adherencia al tratamiento y mejorar el control de los factores de riesgo CV.

Recomendaciones para conseguir la adherencia a la medicación

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda simplificar el régimen terapéutico hasta lo mínimo aceptable, con monitorización repetida y <i>feedback</i> . En caso de persistente falta de adherencia, se recomiendan las sesiones de grupo o intervenciones conductuales combinadas	I	A	481
Se recomienda que los médicos evalúen la adherencia al tratamiento e identifiquen las causas de la falta de adherencia para adaptar mejor las intervenciones futuras	I	C	482-484
Se puede considerar el uso del policomprimido y terapia combinada para mejorar la adherencia farmacológica	IIb	B	485,486

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

La adherencia a la medicación de las personas en alto riesgo y los pacientes con ECV es baja, lo que se traduce en peores resultados clínicos y mayores costes en salud⁴⁸⁷. Un mes después de un IAM, un 25-30% de los pacientes interrumpen al menos uno de los fármacos, con una reducción progresiva de la adherencia con el paso del tiempo. Después de 1 año, solo el 50% de los pacientes indican que siguen usando estatinas, bloqueadores beta o tratamiento antihipertensivo^{483,484}. Las causas de la baja adherencia son multifactoriales (tabla F del anexo *web*)⁴⁸³. El coste económico derivado de la falta de adherencia es un problema relevante en muchos sistemas de salud. Por ejemplo, entre los veteranos estadounidenses, la adherencia a la medicación hipolipemiente fue disminuyendo a medida que aumen-

taba el copago⁴⁸⁸. La depresión también duplica de modo independiente el riesgo de falta de adherencia⁴⁸⁹. Los motivos de esta falta tienden a agruparse; por ejemplo, los regímenes terapéuticos complejos pueden ser importantes en personas con enfermedad crónica o múltiples factores de riesgo. Esto aumenta la exigencia a los profesionales de la salud de ofrecer un asesoramiento claro y atención continua⁴⁸⁴. Los médicos suelen fracasar a la hora de comunicar elementos críticos de la toma de medicamentos (p. ej., posibles efectos adversos, cuánto tiempo hay que tomar la medicación y cuál es la frecuencia o el momento en que hay que tomar la dosis correspondiente)⁴⁹⁰. Por lo tanto, es necesario entrenar a los médicos para que identifiquen factores de riesgo de falta de adherencia y promover la adherencia a la medicación.

Varias intervenciones han demostrado su eficacia en mejorar la adherencia en las enfermedades crónicas⁴⁸¹. Únicamente reduciendo la dosis se obtienen efectos importantes, pero también se han demostrado efectos que van desde leves a intensos⁴⁸¹ mediante otras intervenciones, como el seguimiento repetitivo y la realimentación y ofrecer intervenciones conductuales o de grupo. La colaboración con farmacéuticos o la atención dirigida por estos se han mostrado superiores que la atención estándar en cuanto al control de PA, colesterol total y cLDL⁴⁹¹. El conocimiento del propio índice de CC puede aumentar la percepción del riesgo y la adherencia a la medicación⁴⁹².

En la práctica clínica, los médicos deben evaluar la adherencia a la medicación, identificar las causas de un posible abandono y promover la adherencia de acuerdo con los siguientes principios establecidos:

- Proporcionar consejos claros sobre los beneficios y los posibles efectos adversos de la medicación y la duración y el momento de tomar la dosis.
- Considerar los hábitos y las preferencias de los pacientes (toma de decisiones compartida).
- Simplificar el régimen terapéutico todo lo que sea posible.
- Preguntar a los pacientes abiertamente y sin prejuicios cómo les funciona la medicación y comentar los posibles motivos de la falta de adherencia (p. ej., efectos secundarios, preocupaciones).
- Implementar la monitorización repetida y la realimentación.
- Introducir asistentes que ayuden a los médicos, las enfermeras entrenadas o los farmacéuticos siempre que sea necesario y factible.
- En caso de persistente falta de adherencia, ofrecer la posibilidad de intervenciones conductuales combinadas o en grupo (p. ej., para pacientes tras una revascularización miocárdica en el contexto de la rehabilitación cardiaca).

3a.11.1. Policomprimido (policomprimido)

Hace más de una década que Wald y Law cuantificaron la eficacia y los efectos adversos de una combinación de dosis fija (CDF) a partir de estudios clínicos publicados y propusieron que una CDF consistente en una estatina, fármacos antihipertensivos, AAS y folato podría reducir la ECV en un 80% en las personas mayores de 55 años⁴⁹³. Una revisión sistemática reciente y un metanálisis⁴⁸⁵ resumen los resultados de 9 estudios clínicos aleatorizados (n = 7.047) sobre CDF, realizados fundamentalmente en poblaciones de alto riesgo y diseñados sobre todo para evaluar los cambios en los factores de riesgo CV y la adherencia. No obstante, las CDF incluidas en el análisis eran comprimidos únicos de composición y dosis variables (aunque todos contenían una estatina y al menos un fármaco antihipertensivo) y se comparaban de manera diferente (frente a placebo, frente a un componente con un único principio activo o frente a «tratamiento habitual»). No se encontró evidencia convincente del beneficio y el riesgo de la CDF en cuanto a mortalidad por cualquier causa o eventos CV. El tratamiento con CDF mejoró la adherencia (solo un estudio clínico) comparado con la estrategia multifarmacológica en un 33% (IC95%, 26) y un 41% comparado con el tratamiento habitual.

En otro estudio internacional, no incluido en el metanálisis mencionado, se aleatorizó a 695 pacientes con EC para comparar el efecto de un policomprimido de CDF que contenía AAS, simvastatina y ramipril con los 3 fármacos administrados por separado. El estudio demostró que la CDF mejoraba la adherencia respecto a las medicaciones por separado a los 9 meses de seguimiento (adherencia, el 63 frente al 52%; p = 0,006)⁴⁸⁶. El policomprimido no se debe considerar aisladamente, sino como parte integral de la estrategia general de prevención de la ECV que incluye, además, esfuerzos por reducir el consumo de tabaco, aumentar la AF y promover el consumo de una dieta cardiosaludable⁴⁹⁴. No obstante, los potenciales efectos adversos de un único componente farmacológico en la CDF no se pueden corregir específicamente, por lo que pueden afectar también a la adherencia terapéutica de los otros componentes. Hasta que se disponga de los resultados de los estudios clínicos actualmente en marcha con la ECV como variable principal, el policomprimido no se puede recomendar para la prevención de la ECV y no se puede prescribir a todas las personas.

Lagunas en la evidencia

- Hay poca evidencia sobre cuáles son las intervenciones más eficaces para mejorar la adherencia a la medicación y para qué tipo de pacientes (jóvenes-mayores, varones-mujeres, clase socioeconómica alta-baja).
- Sigue siendo incierto el efecto del policomprimido como estrategia general para reducir la ECV.

3b. CÓMO INTERVENIR INDIVIDUALIZADAMENTE: INTERVENCIÓN ESPECÍFICA DIRIGIDA A UNA ENFERMEDAD: FIBRILACIÓN AURICULAR, ENFERMEDAD CORONARIA, INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA, ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR, ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (anexo web)

3c. CÓMO INTERVENIR A ESCALA POBLACIONAL

3c.1. Introducción (promover un estilo de vida saludable)

El enfoque poblacional sigue el paradigma de Geoffrey Rose: los cambios pequeños en el riesgo de enfermedad (o factor de riesgo) aplicados a toda la población concuerdan en resultar en reducciones de la carga de enfermedad mayores que con un gran cambio aplicado únicamente a personas en alto riesgo. Este enfoque poblacional tiene otras ventajas: aborda la salud CV durante toda la vida y reduce las desigualdades en salud.

La conducta individual forma parte de un entorno con diversos niveles jerárquicos, que incluyen las elecciones individuales, la influencia familiar, el grupo cultural y étnico, el lugar de trabajo, la atención sanitaria y las políticas nacionales y mundiales (p. ej., políticas europeas y acuerdos internacionales de comercio). El objetivo de esta sección es proporcionar a los grupos de apoyo propuestas basadas en la evidencia sobre las intervenciones más eficaces dirigidas a mejorar el riesgo de ECV, aplicables a grupos, comunidades, regiones, países o de manera generalizada. Los profesionales de la salud tienen un papel importante en la promoción de intervenciones poblacionales basadas en la evidencia.

Se han propuesto estrategias como «a empujoncitos» (estímulos suaves) y «por defecto» como herramientas. Al cambiar el contexto para hacer que las decisiones saludables se tomen por defecto, se guía a la persona en la dirección saludable. La tarea de las autoridades locales y nacionales es crear entornos sociales que faciliten el comportamiento saludable por defecto.

La evidencia que se presenta aquí está construida sobre la base de revisiones exhaustivas^{311,495-497} y estudios individuales y resume «toda la evidencia». No suele ser factible realizar un estudio clínico aleatori-

zados para evaluar intervenciones que actúan a escala poblacional (a diferencia de las intervenciones individuales). El comité de guías ha escogido seguir la definición de «nivel de evidencia» para los enfoques dirigidos a la población. Así, los resultados concordantes obtenidos de diversos estudios de alta calidad se han considerado suficientes para merecer recomendaciones fuertes.

3c.2. Enfoques dietéticos basados en la población

Mensajes clave

- Ciertas medidas estructurales, como la reformulación de los productos, las restricciones en el comercio de comidas insanas y la mayor carga impositiva, las subvenciones a los alimentos saludables y un etiquetado de los alimentos dirigido al consumidor mejoran la elección de alimentos saludables.
- Los entornos saludables en la comunidad, las escuelas y los centros de trabajo estimulan los hábitos de vida saludables.

La dieta es un potente determinante de obesidad, hipertensión, dislipemia, DM y salud CV. Los cambios en la dieta poblacional se acompañan de reducciones rápidas de los eventos CV^{497,510}. Los grupos de apoyo, incluidos los profesionales sanitarios, tienen una responsabilidad compartida en los enfoques poblacionales y pueden ayudar a promover dietas y entornos saludables^{495,498} (figura L del anexo web)⁵⁰⁴.

Muchos países de la UE reconocen los beneficios que tienen para la salud las medidas de reducción del aporte energético y el contenido de sal y azúcar y la sustitución de las grasas trans y saturadas por grasas insaturadas en alimentos y bebidas^{311,495,498}. Estas evidencias han llevado a tomar medidas exitosas de reducción del contenido de grasas trans⁴⁹⁹ y sal^{495,498-501}, y esto último probablemente resulte en disminución de la PA⁵⁰¹. Es obligatorio establecer en toda la UE límites superiores similares que aseguren que todos los consumidores europeos están igualmente protegidos⁴⁹⁸.

Los gobiernos pueden facilitar la cooperación entre gobiernos locales en cada país, organizaciones no gubernamentales (ONG), industria alimentaria, pequeños comerciantes, empresas de catering, escuelas, centros de trabajo y otros grupos de apoyo. El proyecto francés *Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants* (EPODE) es un ejemplo de cooperación entre diferentes grupos de apoyo que puede ayudar a reducir la obesidad infantil⁵⁰². Otros proyectos similares están en marcha en Bélgica, España, Países Bajos, Grecia y Australia.

Las herramientas educativas y las intervenciones en los medios de comunicación pueden ayudar a reducir la obesidad infantil (p. ej., limitando la exposición de los niños a la publicidad de alimentos no saludables)^{311,495,497,502,503}. En 2013, la *European Heart Network* (EHN) publicó un informe que resumía los avances recientes relacionados con el mercado de alimentos poco saludables dirigidos a niños⁵⁰⁴. Puede ser eficaz realizar campañas de sensibilización sobre alimentos

Recomendaciones sobre enfoques dietéticos poblacionales

	Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Restricciones y mandatos gubernamentales	Se recomienda legislar sobre la composición de los alimentos para reducir el contenido energético, de sal y grasas saturadas y de azúcar (añadido) en los alimentos y bebidas, y para limitar el tamaño de las porciones	I	B	311,495, 496, 498-501
	Se recomienda eliminar las grasas trans de producción industrial	I	A	316
	Se recomienda facilitar una política integrada y coherente y las actividades de los gobiernos (locales), organizaciones no gubernamentales, industria alimentaria, comerciantes, catering, escuelas, centros de trabajo y otros grupos de apoyo para promover una dieta saludable y prevenir el sobrepeso	I	C	498,502
	Se recomienda una legislación que restrinja la publicidad dirigida a los niños sobre alimentos ricos en grasas, azúcar y/o sal, alternativas menos saludables, comida rápida, bebidas alcohólicas y refrescos azucarados (p. ej., televisión, internet, medios sociales y envases)	I	C	311,495, 503,504
Medios de comunicación y educación	Se debe considerar la reformulación de los alimentos acompañada de campañas educativas de información, para crear una mayor concienciación de los consumidores sobre la calidad nutricional de los alimentos	IIa	C	505,506
Etiquetado e información	Se recomienda un etiquetado sobre la composición de los nutrientes, obligatorio y uniformemente simplificado en la parte frontal del envase	I	C	311,496, 506
	Se debe considerar criterios formulados de manera independiente y coherente sobre los perfiles nutricionales que den apoyo a las reivindicaciones sobre salud y nutrición, con logos en la parte frontal del envase (p. ej., semáforos, opciones saludables, cerraduras)	IIa	C	311
	Se debe considerar un etiquetado nutricional obligatorio para alimentos no empaquetados como los de restaurantes, hospitales y centros de trabajo	IIa	C	311,506
Incentivos económicos	Se recomiendan estrategias de precios y subvenciones para promover la elección de comidas y bebidas saludables	I	B	311,495, 507,508
	Se recomienda aplicar impuestos a los alimentos y bebidas con alto contenido en azúcar y grasas saturadas y a las bebidas alcohólicas	I	B	311,495, 507,508
Escuelas	Se recomienda una política integral y coherente con múltiples componentes en todas las escuelas, guarderías y centros de día para promover una dieta saludable	I	B	311,495, 502,504
	Se recomienda que estén disponibles agua potable y alimentos saludables en las escuelas y máquinas de vending	I	B	311,495, 504
Centros de trabajo	Se recomienda aplicar en todas las empresas una política de salud coherente e integral junto con una buena educación nutricional para estimular en los trabajadores la conciencia sobre la salud	I	B	311,495, 496,509
	Se debe considerar un incremento del agua potable disponible y mejorar la calidad nutricional de la comida que se sirve o se vende en los centros de trabajo y las máquinas de vending	IIa	C	311,496
Localidad	Se debe considerar la regulación de la localización y el número de tiendas de venta de comida rápida y alcohol y otros establecimientos de hostelería	IIa	C	496-497

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

saludables y etiquetado de la composición de los nutrientes dirigidas a los consumidores⁵⁰⁵. Los consumidores entienden diferentes sistemas de etiquetado y su uso tiene un impacto positivo en las ventas⁵⁰⁶. La EHN reclama un esquema simplificado, basado en códigos de color, en la parte frontal del envase, que indique la composición de nutrientes de nivel alto, medio o bajo^{311,495,497}. Este esquema se puede aplicar a todos los alimentos y puede extenderse a determinados restaurantes³¹¹. El etiquetado también estimula la reformulación de los alimentos⁵⁰⁴ y, por lo tanto, tiene la capacidad de mejorar los hábitos dietéticos y reducir las enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación.

Las estrategias de precios pueden conducir a una disminución de las ventas de alimentos poco saludables y a un aumento de las ventas de frutas y verduras. Los estudios de simulación han demostrado que los impuestos alimentarios pueden mejorar el consumo de energía y nutrientes, el IMC y la salud^{495,507,508}. Un número creciente de países ha incorporado impuestos a los alimentos y las bebidas poco saludables (p. ej., el impuesto a la grasa en Dinamarca —que ha originado una disminución de su consumo de un 10-15% y ahora se ha derogado— y el impuesto a la comida basura en Hungría —las ventas han caído un 27%—)⁵⁰⁴.

Se debe considerar que los incentivos económicos sean equilibrados: subvenciones e impuestos para contrarrestar el desequilibrio de los efectos para los desfavorecidos.

Para hacer frente a la obesidad, todas las escuelas y los centros de trabajo deben tener protocolos dirigidos a promocionar un entorno saludable y ofrecer alimentos sanos^{495,504}. Idealmente, se debería impartir clases de educación sobre la salud como parte de la formación escolar. Las intervenciones para modificar la dieta en los centros de trabajo, solas o en combinación con la educación nutricional o con

cambios en el entorno, han tenido demostradas mejoras en el consumo de frutas y verduras o grasas⁵⁰⁹. En las poblaciones, es necesario planificar la localización y la densidad de restaurantes de comida rápida y garantizar un buen acceso a los supermercados, sobre todo en las zonas más deprimidas⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷.

Lagunas en la evidencia

- Falta más evidencia científica que demuestre el impacto de la alimentación y las políticas nutricionales en el consumo de alimentos y la salud CV.
- Tampoco hay suficientes estudios sobre la relación coste-eficacia que tiene el impacto de las diferentes políticas.

3c.3. Enfoques poblacionales para el ejercicio físico

Mensajes clave

- La vida sedentaria y la inactividad física afectan a más de la mitad de la población mundial.
- Se recomienda AF a todos los varones y mujeres como parte de los hábitos de toda la vida, al menos 150 min/semana de actividad moderada o 75 min/semana de actividad intensa o una combinación equivalente. Cualquier actividad es mejor que nada y mucha actividad es mejor que poca.
- Las intervenciones poblacionales son eficaces para promover la AF.
- La educación infantil sobre los beneficios de la AF y el movimiento debe iniciarse en la etapa preescolar y de guardería.
- Se debe practicar al menos 30 min diarios de AF escolar, y preferiblemente 60 min.
- Los vecindarios adecuados y los entornos seguros aumentan y favorecen la práctica de AF en la vida diaria.

Recomendaciones sobre enfoques de actividad física poblacionales

	Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Restricciones y mandatos gubernamentales	Se recomienda tener en cuenta la AF cuando se diseñen nuevos edificios/jardines o ciudades	I	C	311, 511-513
Medios de comunicación y educación (véase también la sección 3c.2 para intervenciones de múltiples componentes)	Se puede considerar campañas educativas y en los medios de comunicación, continuas y orientadas a promover la AF, usando múltiples modalidades de comunicación (p. ej., aplicaciones para móviles, pósters y señalización)	IIb	C	496
	Se puede considerar la realización de programas locales a corto plazo y dispositivos móviles que promuevan conductas saludables como andar	IIa	C	514-516
Etiquetado e información	Se puede considerar la colocación de indicaciones en determinados lugares para animar al uso de las escaleras	IIa	B	516,517
	Se puede considerar que los médicos prescriban ejercicio físico para la promoción de la salud, sobre todo los médicos de cabecera, al igual que se hace con la prescripción de medicamentos	IIa	C	517,518
Incentivos económicos	Se debe considerar un aumento de los impuestos a los carburantes para incentivar los desplazamientos activos	IIa	C	512,518
	Se puede considerar la aplicación de incentivos fiscales a las personas que compran aparatos para ejercitarse o se inscriben en un gimnasio o club deportivo	IIb	C	512,518
	Se puede considerar la aplicación de incentivos financieros constantes e individuales dirigidos al aumento de la actividad/ejercicio o la pérdida de peso	IIb	C	512,513, 518
	Se puede considerar la aplicación de incentivos fiscales a los empresarios que ofrezcan programas de bienestar integral en el lugar de trabajo con componentes relacionados con la nutrición, la AF y dejar de fumar o prevenir el tabaquismo	IIb	C	512,518
Escuelas (véase también la sección 3c.2 para intervenciones de múltiples componentes)	Se recomienda aumentar la disponibilidad y los tipos de espacios escolares para el recreo y equipamiento para el ejercicio y los deportes	I	C	512,519
	Se debe considerar la interrupción de las clases académicas con pausas de AF regulares	IIa	B	511
	Se debe considerar el aumento de desplazamientos activos hacia la escuela, p. ej., mediante un programa de autobús escolar con rutas de senderismo supervisadas, por seguridad, hacia y desde la escuela	IIa	C	512,514
	Se puede considerar un aumento del número y la duración de las clases de AF, con un plan de estudios de AF revisado para implementar al menos una actividad moderada, así como profesores entrenados en el ejercicio y los deportes	IIb	B	511,513

Recomendaciones sobre enfoques de actividad física poblacionales (continuación)

	Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Centros de trabajo (véase también la sección 3c.2 para intervenciones de múltiples componentes)	Se debe considerar el establecimiento de programas integrales de bienestar en los centros de trabajo con componentes relacionados con la nutrición y la AF	Ila	B	512, 520-522
	Se debe considerar la implementación de programas estructurados en los centros de trabajo que animen a practicar AF y proporcionen un tiempo fijo para esta durante las horas de trabajo. Se debe considerar la mejora del acceso a las escaleras y su atractivo, quizá combinándolas con ascensores que no hagan parada en algunos pisos	Ila	C	
	Se debe considerar la promoción de centros de <i>fitness</i> y gimnasios en los lugares de trabajo	Ila	C	517
Localidad	Los profesionales sanitarios deben considerar que se pregunte acerca de la AF en cada visita médica y apuntarlo en el registro. Además, deben considerar que se motive a sus pacientes y promocionar la AF	Ila	C	512,520
	Se debe considerar la mejora del acceso a zonas lúdicas, espacios de AF e instalaciones (p. ej., mediante la construcción de parques y zonas recreativas, aumentando las horas que están abiertas al público, usando las instalaciones escolares durante horas no escolares) y mejorar la transitabilidad	Ila	C	512,520
	Se debe considerar una mejora del aspecto de los vecindarios (para aumentar la actividad de los adultos)	Ila	C	512,520

AF: actividad física.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

En la mayoría de los países, la mayoría de los adultos y los niños no alcanzan los niveles mínimos de actividad recomendados por las organizaciones sanitarias: cada persona debe practicar ejercicio moderado al menos 150 min/semana o actividad intensa durante al menos 75 min/semana o equivalente^{258,520}. Para la prevención poblacional, la frase «las 7 mejores inversiones»⁵¹² da el consejo universal de promover la AF⁵¹².

Las guías nacionales específicas desarrolladas para la AF incluyen la frecuencia, la intensidad, el tiempo (duración) y el tipo de actividad, y pueden influir en iniciativas legislativas del tipo «ciudades activas», con carriles-bici, vías peatonales y reubicación de los espacios para el tráfico rodado.

Los medios de comunicación y las campañas educativas pueden iniciar actividades físicas⁵¹⁹. Las campañas recientes de las sociedades de medicina deportiva han respaldado las recomendaciones de AF de los MC (<http://www.efsm.net>). La AF debe ser evaluada en cada visita médica.

Una estrategia sencilla para aumentar la práctica diaria de ejercicio es animar al uso de las escaleras en lugar del ascensor o las escaleras mecánicas, colocar señalización que dirija a la gente hacia las escaleras y material de promoción de la salud que respalde los efectos positivos de subir a pie⁵¹⁶. Es interesante señalar que el aumento del precio de la gasolina puede reducir el uso del coche y aumentar el desplazamiento activo a pie o en bicicleta de las personas que viven a una distancia razonable, excepto cuando haya enfermedad o discapacidad⁴⁹⁶.

La educación sobre AF debe iniciarse en la etapa preescolar o de guardería y continuar en todos los cursos de educación primaria y secundaria. En el caso de la educación escolar, la intervención debe ser multifactorial y orientada a mejorar la AF a lo largo de la vida e impartida por profesores capacitados. Durante el periodo escolar se debe realizar al menos 3 h/semana y preferiblemente 60 min/día de deportes o AF⁵¹¹. La actividad regular también mejora la capacidad cognitiva para el aprendizaje^{513,521}. Esta actividad puede complementarse con un desplazamiento activo hacia la escuela y actividades de marcha supervisadas hacia y desde la escuela y menos dependencia de los autobuses⁵¹⁴.

Los centros de trabajo pueden ofrecer diversas opciones para promover la AF. Algunas empresas grandes tienen un gimnasio en el recinto de la empresa, gratuito para los empleados. Las intervenciones basadas en los centros de trabajo aumentan la práctica regular de ejercicio físico de los empleados, aunque los resultados demuestran que una proporción importante de los trabajadores no participan⁵²². Por lo tanto, los supervisores y gerentes deben respaldar las interven-

ciones de los centros de trabajo animando a los empleados a practicar AF.

La mejora en el acceso a las instalaciones lúdicas y deportivas aumentando el número de horas que están abiertos y utilizando los recursos de la comunidad, como los patios de los colegios, puede aumentar la AF regular en todos los grupos de edad y reducir las desigualdades socioeconómicas de acceso⁵¹⁷.

Lagunas en la evidencia

- Establecer la sostenibilidad y los resultados a largo plazo de las acciones poblacionales para promover la AF.

3c.4. Enfoques poblacionales sobre el tabaquismo y otros hábitos tabáquicos**Mensajes clave**

- La adolescencia es el periodo más vulnerable para iniciar el hábito de fumar, con consecuencias para toda la vida.
- Aplicar impuestos elevados a todos los productos de tabaco es la medida más eficaz para reducir el consumo de tabaco desde la juventud.
- Restringir el tabaco sin humo, debido a la firme evidencia de daño.
- Restringir el consumo de cigarrillos electrónicos, debido a las incertidumbres sobre su seguridad y sus efectos.
- Las cajetillas genéricas son eficaces para reducir el consumo de tabaco.
- Restringir la publicidad, la promoción y el patrocinio de la industria tabacalera.
- Un objetivo debería ser una decisión europea común para lograr una Europa libre de humo en 2030.

La Convención Marco sobre Control del Tabaco de la OMS (*Framework Convention on Tobacco Control*) recomienda leyes antitabaco: proteger a las personas del humo del tabaco y prohibir fumar en espacios públicos, advertencias sobre los peligros del tabaco, aumento de los impuestos del tabaco y hacer que las prohibiciones se cumplan⁵²³. Los niños y los grupos de clase socioeconómica más baja son sensibles a la intervención poblacional sobre el tabaco. El tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de ECV^{495,496}, más en mujeres que en varones⁵²⁹. Todo tipo de consumo de tabaco, incluido fumar en pipa, es perjudicial. El tabaco sin humo (en Europa, normalmente *snus*, un tabaco en forma de polvo húmedo similar al rapé, que se coloca debajo del labio superior) aumenta el riesgo de eventos mortales de ECV⁵²⁵⁻⁵²⁷, y el consumo de *snus* durante la gestación aumenta el riesgo de aborto⁵³⁰.

Recomendaciones para el abordaje poblacional del hábito de fumar y otras formas de consumo de tabaco

	Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Restricciones y mandatos gubernamentales	Se recomienda la prohibición de fumar en espacios públicos para prevenir el tabaquismo y promover el abandono del hábito de fumar	I	A	495
	Se recomienda la prohibición de fumar en espacios públicos, a la entrada de espacios públicos, centros de trabajo, restaurantes y bares para proteger a las personas del tabaquismo pasivo	I	A	496,523
	Se recomienda prohibir la venta de tabaco a adolescentes	I	A	495
	Se recomienda prohibir las máquinas expendedoras de tabaco	I	A	495
	Se recomienda aplicar restricciones a la publicidad, los anuncios y la venta de tabaco sin humo	I	A	524-527
	Se recomienda aplicar una prohibición absoluta a la publicidad y la promoción del tabaco	I	B	496
	Se recomienda reducir el número de puntos de venta de tabaco en las áreas residenciales, las escuelas y los hospitales	I	B	496
	Se recomienda homogeneizar las ventas fronterizas y libres de impuestos de todas las labores de tabaco	I	B	495
	Se debe considerar la imposición de restricciones a los anuncios, la publicidad y la venta de cigarrillos electrónicos	Ila	A	305,528
Medios de comunicación y educación	Se recomienda establecer líneas telefónicas o canales en internet que ofrezcan asesoramiento y servicios de apoyo para dejar de fumar	I	A	496
	Se recomiendan las campañas educativas y en medios de comunicación como parte de las estrategias de múltiples componentes dirigidas a reducir el consumo de tabaco y mejorar las tasas de abandono, así como disminuir el tabaquismo pasivo y el consumo de tabaco sin humo	I	A	496
	Se debe considerar las campañas educativas y en medios de comunicación que se centren exclusivamente en la reducción del consumo de tabaco, el aumento del abandono del tabaquismo y la reducción del tabaquismo pasivo y el consumo de tabaco sin humo	Ila	B	495,496
Etiquetado e información	Se recomienda añadir imágenes y advertencias en las cajetillas de tabaco	I	B	495,496
	Se recomiendan las cajetillas genéricas	I	B	495,496
Incentivos económicos	Se recomienda aplicar impuestos y precios más altos a todas las labores de tabaco	I	A	495,496
Escuelas	Se recomienda la prohibición de fumar en escuelas, guarderías y centros de atención infantil para proteger contra el tabaquismo pasivo	I	A	495
	Se debe considerar la promoción y la enseñanza de un estilo de vida saludable, incluida la vida sin tabaco, en todas las escuelas	Ila	B	496
Centros de trabajo	Se recomienda que los centros de trabajo tengan prohibiciones específicas sobre el consumo de tabaco para reducir el tabaquismo pasivo y aumentar las tasas de abandono	I	A	495,496
	Se recomiendan políticas específicas sobre hábitos de vida saludable en los centros de trabajo, incluidos el abandono y la prevención del tabaquismo	I	A	496
Localidad	Se recomienda que el personal sanitario, los cuidadores y el personal que trabaja en las escuelas den ejemplo de no fumar ni consumir labores de tabaco en el trabajo	I	A	495,496
	Se recomienda aconsejar a las mujeres embarazadas que no se expongan al tabaco durante toda la gestación	I	A	524
	Se recomienda aconsejar a los padres que no fumen cuando los niños estén presentes	I	A	495,496
	Se recomienda aconsejar a los padres que no fumen nunca en el interior de los vehículos o las casas	I	A	495,496
	Se debe considerar el establecimiento de restricciones específicas al consumo de tabaco en las residencias	Ila	B	496

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

No hay evidencia de que el *snus* aumente el abandono del tabaco más que los TSN o la medicación. Muchos fumadores emplean cigarrillos electrónicos para dejar de fumar. Hay muchas preguntas sin respuesta sobre su seguridad, su eficacia para reducir el daño y dejar de fumar y su impacto en la salud pública. Se debe unificar la legislación internacional para prevenir una nueva epidemia de tabaquismo⁴⁹⁵.

Las estrategias con múltiples componentes son las mejores. Prohibir la publicidad reduce el consumo de tabaco, y las campañas en los medios de comunicación disminuyen el inicio del tabaquismo de los adolescentes y aumentan el abandono de los adultos⁴⁹⁵. Las campañas educativas en los colegios y los medios disminuyen el tabaquismo y promueven el abandono del hábito de fumar. Los editores deben aumentar la cobertura del tabaco y la salud en los medios⁵³¹. Las intervenciones de apoyo para dejar de fumar basadas en aplicaciones para móviles o internet disminuyen el consumo de tabaco⁴⁹⁶.

Los envases con advertencias gráficas y de texto aumentan la conciencia sobre los peligros del tabaco⁴⁹⁵. Las cajetillas genéricas o de «marca blanca» y sin etiquetas de la marca mejoran la eficacia.

Los impuestos altos reducen el consumo de tabaco y animan a dejar de fumar, sobre todo a los jóvenes y los grupos de clase socioeconómica más baja^{495,496}. Se debe implementar la prohibición de fumar en las escuelas⁴⁹⁶. La prohibición de fumar en los centros de trabajo reduce la exposición pasiva al humo, disminuye el consumo de tabaco y mejora las tasas de abandono⁴⁹⁵. Se debe reducir el número de estancos cerca de viviendas, hospitales y colegios. Las embarazadas deben evitar el tabaco y los padres no deben fumar cuando estén presentes los niños. Los profesionales de la salud, los cuidadores y los maestros deben dar ejemplo y no consumir tabaco en el trabajo.

Lagunas en la evidencia

- Establecer el efecto de la restricción del tabaco en las escuelas.
- Determinar el perjuicio para la salud que los cigarrillos electrónicos producen.
- Se necesita más evidencia sobre el humo ambiental, ya que las partículas de humo pueden permanecer en los espacios cerrados durante muchos años.

3c.5. Protección contra el abuso de alcohol

Mensajes clave

- El consumo excesivo de alcohol se asocia a un aumento de la mortalidad CV, y el alcohol es la segunda causa más importante de pérdida de DALY en los países desarrollados.
- Las intervenciones dirigidas a tratar el consumo perjudicial de alcohol son rentables, con buen grado de retorno (aumento de los impuestos a las bebidas alcohólicas, restringir el acceso a las bebidas alcohólicas y puesta en marcha de restricciones generales y prohibiciones sobre publicidad y promoción de bebidas alcohólicas).

Recomendaciones sobre la protección contra el abuso de alcohol

	Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Restricciones y mandatos gubernamentales	Se recomienda una regulación sobre la disponibilidad de bebidas alcohólicas, incluida la edad mínima para la venta legal de alcohol, restricciones en el número de puntos de venta, horarios y ubicación, sistemas de licencias y permisos orientados a la salud pública y monopolios estatales de comercio minorista	I	B	532-536
	Se recomiendan medidas de control de alcoholemia en conductores, como reducir la máxima concentración permitida de alcohol en sangre y «tolerancia cero», así como pruebas de alcoholemia en puntos de control aleatorios	I	B	534,537
	Se recomienda implementar restricciones y prohibiciones generales sobre la publicidad y la promoción de bebidas alcohólicas	I	C	532
Medios de comunicación y educación	Se puede considerar hacer campañas educativas para aumentar el grado de conciencia sobre los efectos peligrosos del alcohol	IIb	B	532,538
Etiquetado e información	Se puede considerar un etiquetado de las bebidas alcohólicas con información sobre el contenido calórico y que advierta de los efectos perjudiciales del alcohol	IIb	B	532,538
Incentivos económicos	Se recomienda aplicar impuestos especiales a las bebidas alcohólicas	I	B	533
Escuelas	Se puede considerar la aplicación de una política educativa coherente e integral de múltiples componentes en todas las escuelas, guarderías y centros de atención infantil para prevenir el abuso de alcohol	IIb	B	532,538
Centros de trabajo	Se recomienda aplicar una política de salud integral y coherente en todas las empresas que incluya educación nutricional para fomentar la salud de los trabajadores y limitar el consumo excesivo de alcohol	I	B	495
Comunidad	Se recomienda apoyar y dotar de poder a la atención primaria para que adopten medidas eficaces para prevenir y reducir el consumo perjudicial de alcohol	I	B	539
	Se debe considerar la promulgación de políticas de gestión relacionadas con la venta responsable de bebidas alcohólicas para reducir las consecuencias negativas del consumo de alcohol	IIa	B	534,538
	Se debe considerar la planificación de la ubicación y el número de puntos de venta de alcohol y otros establecimientos de hostelería	IIa	C	

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

A escala poblacional, el consumo de alcohol se asocia a múltiples riesgos para la salud que contrarrestan significativamente cualquier potencial efecto beneficioso. En 2012, ~3,3 millones de muertes (el 5,9% de todas las muertes) y 139 millones de DALY (el 5,1% de la carga total de enfermedad y daño) fueron atribuibles al consumo de alcohol. El número más alto de muertes se debe a ECV, con un 33,3% de las muertes atribuibles al alcohol debidas a ECV⁵³⁴. La mortalidad por cardiopatía isquémica es un 65% superior en varones muy bebedores y más del doble en mujeres muy bebedoras⁵⁴⁰.

La relación entre el consumo de alcohol y la EC y las enfermedades cerebrovasculares es compleja. Depende tanto del grado como del patrón de consumo de alcohol. Un consumo de alcohol pequeño, 1-3 unidades de alcohol por día (1 unidad equivale a alrededor de 80 ml de vino, 250 ml de cerveza de graduación normal o 30-50 ml de licor), en algunos segmentos de la población se asocia a la menor mortalidad por cualquier causa, principalmente debido a la menor mortalidad coronaria⁵⁴¹.

La PAS y la PAD aumentan a medida que el consumo de alcohol aumenta a > 3 unidades/día, al igual que el riesgo de arritmias cardíacas, miocardiopatía, muerte súbita y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos⁴⁵². El patrón en el consumo de alcohol tiene efecto en el

riesgo de ECV; las borracheras se asocian a mayor riesgo de muerte súbita y accidentes cerebrovasculares⁵⁴³.

Las siguientes estrategias e intervenciones tienen el mayor nivel de eficacia para prevenir el consumo perjudicial de alcohol: límites de edad para la venta y el suministro de alcohol⁵³⁵; políticas de control de alcoholemia a los conductores⁵³⁷; monopolios del gobierno para la venta minorista de alcohol y reducir los horarios de venta⁵³⁶; prohibición del alcohol en la publicidad, la promoción y el patrocinio de eventos⁵³², y aumento de los precios en las tiendas^{533,538}.

En ausencia de otras medidas poblacionales, como los impuestos y las restricciones en la publicidad, se ha demostrado que el etiquetado del alcohol con información sobre el contenido calórico y mensajes de

advertencia de los efectos perjudiciales para la salud tiene poco efecto⁵³⁸.

La normativa sobre el alcohol en los lugares de trabajo, los centros educativos y las escuelas es eficaz⁵³². La intervención breve en centros de atención primaria para prevenir el consumo excesivo de alcohol también se ha demostrado eficaz⁵³⁹.

Se puede limitar el consumo excesivo de alcohol en la comunidad mediante restricciones en el número de tiendas y horas de apertura y aumentando la edad mínima para la venta y el suministro de alcohol⁴⁹⁵.

Lagunas en la evidencia

- Se necesita evidencia de más calidad sobre los potenciales factores de confusión en los estudios que investigan los efectos del consumo de alcohol.

3c.6. Entorno saludable

La contaminación del aire contribuye al riesgo de enfermedades respiratorias y CV⁵⁴⁴. En los países de la UE, algunas de las fuentes importantes de partículas finas son el tráfico motorizado y las plantas

de producción energética y de calefacción industrial y doméstica que usan petróleo, carbón o madera. Hasta un tercio de los europeos que viven en áreas urbanas están expuestos a niveles de contaminación que exceden los estándares de calidad del aire de la UE. En particular, los más jóvenes y los ancianos y aquellos en alto riesgo de ECV son más propensos a los efectos perjudiciales de la contaminación del aire en la circulación y el corazón.

La Comisión Europea ha dado a conocer un paquete de medidas que implementará en 2030, dirigidas a reducir las emisiones perjudiciales procedentes del tráfico, las plantas de producción energética y la agricultura. Se debe impulsar esfuerzos y medidas adicionales encaminadas a disminuir la contaminación del aire, que deberían asumir los gobiernos nacionales (a través de una legislación adecuada y eficaz). Las organizaciones de pacientes y los profesionales sanitarios tienen un papel importante en apoyo de las iniciativas educativas y las políticas necesarias para lograr estos objetivos, y deben hacer oír su voz en la reclamación de medidas gubernamentales⁵⁴⁴.

Los medios pueden informar a la población sobre la polución ambiental (p. ej., mediante aplicaciones para móviles y alertas de contaminación). Es necesario proporcionar información sobre lo que el paciente debe hacer durante los periodos de contaminación. Los incentivos económicos, como la reducción de impuestos a los coches eléctricos o híbridos, pueden contribuir a la mejora de la calidad del aire. Las viviendas y escuelas de nueva construcción deberían ubicarse lejos de las autopistas y fábricas contaminantes.

4a. DÓNDE INTERVENIR INDIVIDUALMENTE

La pregunta de «dónde» debe realizarse la prevención tiene una respuesta sencilla: ¡en todas partes! La prevención de la ECV debe valorarse e implementarse en todos los niveles de la sociedad y en todos los contextos de atención sanitaria. Esto debe incluir un mayor gasto para prevención en el ámbito de la salud y en acciones que redunden en una comunidad más saludable. Todos los clínicos deben considerar la prevención y la promoción de estilos de vida saludables como una responsabilidad profesional con los pacientes individuales y deben apoyar las políticas que promuevan un estilo de vida más saludable. Los pacientes también deben tener los medios, el conocimiento y el apoyo para tomar decisiones informadas y exigir enérgicamente de los grupos de atención sanitaria y la sociedad esfuerzos en prevención.

4a.1. Cuadros clínicos y grupos de interés

4a.1.1. Prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria

Mensajes clave

- La prevención de la ECV debe practicarse en todos los contextos de atención sanitaria, incluida la atención primaria.
- Cuando sea oportuno, los profesionales de la salud deben evaluar los factores de riesgo CV para determinar el índice de riesgo CV total individual.
- Los MC y las enfermeras deben trabajar en equipo para proporcionar una atención multidisciplinaria más eficaz.

Recomendación sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en atención primaria

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que los médicos de cabecera, las enfermeras y otros profesionales sanitarios de atención primaria ofrezcan prevención de la ECV a pacientes con alto riesgo	I	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

El MC es la persona clave para iniciar, coordinar y proporcionar el seguimiento a largo plazo de la prevención de ECV. En la mayoría de los países, los MC son los responsables de más del 90% de las consultas y en ellos recae la mayor parte de la medicina pública, incluida la prevención y la monitorización de las enfermedades crónicas. En el caso de la prevención de la ECV, tienen un papel único en la identificación de personas con riesgo de ECV y en decidir su elegibilidad para intervenciones basándose en su perfil de riesgo. Sigue siendo un problema maximizar las tasas de asistencia y adherencia, sobre todo en las personas en mayor riesgo.

Como se ha mencionado en la sección 2.2, se recomienda un enfoque sistemático para la evaluación del riesgo, dando prioridad a las personas con un riesgo *a priori* más alto (historia familiar de ECV prematura, hipertensión, etc.); no se recomienda el cribado oportunista de los mayores de 40 años sin factores de riesgo CV.

La intervención intensiva y estructurada en la práctica general contribuye a la prevención de eventos CV recurrentes y reduce los ingresos hospitalarios de los pacientes con EC⁵⁴⁵.

La implementación exitosa de las guías de prevención de ECV se basa, en gran medida, en que los MC evalúen los factores de riesgo, propongan una intervención y ofrezcan asesoramiento al paciente. No obstante, en la práctica general no se suele alcanzar los objetivos CV. El estudio EUROASPIRE III (brazo de prevención primaria) ha demostrado que las personas tratadas como si tuvieran alto riesgo CV —definidas como pacientes que reciben tratamiento con fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes o antidiabéticos— mostraron mayores tasas de consumo persistente de tabaco y mayor prevalencia de obesidad y obesidad central. El control de la PA, los lípidos y la glucosa es malo y la mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos definidos en las guías de prevención⁵.

Los estudios realizados entre MC y otros médicos de diversas regiones europeas han demostrado que la mayoría de ellos conocían la existencia de las guías sobre prevención de ECV, pero solo un 36-57% usaba las guías en la práctica, y menos de la mitad de ellos realizaban evaluaciones exhaustivas del riesgo. El principal obstáculo era el tiempo, pero los MC también mencionaban otros factores, como el exceso de guías, objetivos poco realistas sobre el control de los factores de riesgo, preferencia por usar su propia experiencia y falta de conocimiento sobre la evaluación exhaustiva del riesgo⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁹. Los recursos disponibles en internet, las aplicaciones para móviles, las guías de bolsillo y las tablas recopilatorias pueden contribuir a superar el desafío de la implementación.

Hay evidencia sobre la eficacia de las enfermeras en la atención primaria. Un estudio sobre programas de cardiología preventiva coordinados por enfermeras para la prevención de ECV, en comparación con la práctica habitual, mediante un ensayo clínico con emparejamiento al azar por bloques equilibrados, llevado a cabo en 6 pares de consultorios de 6 países europeos, ha demostrado que el número de pacientes en alto riesgo que alcanzan los objetivos de estilo de vida y factores de riesgo es mayor en el grupo asignado a tratamiento coordinado por enfermeras que en el asignado a tratamiento convencional⁵⁵⁰.

En 2009, un estudio clínico aleatorizado sobre prevención y control del riesgo en la ECV en Países Bajos ha demostrado que las enfermeras conseguían resultados equivalentes a los de los MC al año de seguimiento⁵⁵¹. Un estudio clínico (n = 525) llevado a cabo en Estados Unidos también ha demostrado que las enfermeras de práctica avanzada que colaboran con trabajadores sanitarios de la comunidad pueden alcanzar mejoras significativas en los factores de riesgo CV (PA, colesterol, control de la DM) de poblaciones marginadas urbanas respecto a la atención habitual mejorada y es un enfoque rentable⁵⁵².

Lagunas en la evidencia

- Se requiere más investigación para conocer cuál es la mejor estrategia que ayude a aumentar la implementación de las guías de prevención de ECV en la práctica general, teniendo en cuenta la

heterogeneidad entre países en cuanto a sistemas sanitarios y recursos locales.

4a.1.2. Contexto de ingreso hospitalario agudo

Recomendación sobre estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular en el contexto del ingreso hospitalario agudo

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda establecer estrategias de prevención para pacientes con ECV que incluyan cambios en el estilo de vida, control de los factores de riesgo y optimización farmacológica después de un evento agudo y antes del alta hospitalaria, con el fin de reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad	I	A	300,553

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Nunca se enfatizará suficientemente la importancia de iniciar una prevención adecuada antes del alta hospitalaria, ya que el tratamiento de prevención tiende a disminuir en vez de aumentar tras el alta, y se produce una disminución progresiva tanto en el número de pacientes que reciben tratamiento adecuado como en el de los que no alcanzan los objetivos para los factores de riesgo^{295,554}.

El equipo de cuidados agudos debe subrayar directamente al paciente la importancia de las medidas preventivas, ya que no hacerlo puede indicar que estas medidas no tienen gran valor, y debe interactuar con otros profesionales sanitarios (médicos, enfermeras) para asegurarse de que las estrategias preventivas iniciadas durante la hospitalización se mantienen y reciben apoyo en otros contextos.

Por lo tanto, los pacientes que están en la unidad de agudos deben recibir intervenciones adecuadas para mejorar las estrategias preventivas. Estas intervenciones incluyen una evaluación clínica que permita guiar el tratamiento médico, educación conductual individualizada dirigida a modificar los factores de riesgo y la derivación a un programa de RC basado en el ejercicio.

La educación debe centrarse en el paciente y contar con la participación plena de pacientes y cuidadores, que ofrecerán las explicaciones pertinentes para cada intervención y aplicarán programas de condicionamiento físico y movilización precoz adaptados al estado clínico individual.

4a.1.3. Programas especializados de prevención

Los programas especializados de prevención se ofrecen como RC u otros programas preventivos a todos los pacientes con ECV o con riesgo de ECV alto. Los componentes y los objetivos fundamentales de la RC se han estandarizado⁵⁶², aunque la estructura, la duración y el tipo de programa ofrecido varían ampliamente entre países, según sus guías y estándares nacionales, su legislación y sus factores económicos⁵⁶³.

La RC es un programa integral que incluye ejercicio físico, modificación de los factores de riesgo, educación y apoyo psicológico. Una visión de conjunto a partir de 6 revisiones sistemáticas Cochrane sobre RC (148 estudios clínicos aleatorizados con 98.093 personas) ha concluido que, para pacientes con riesgo bajo-moderado que tienen IC o que hayan tenido un IM o revascularización, la RC basada en el ejercicio físico disminuye los ingresos hospitalarios y mejora la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en comparación con la atención habitual, y puede reducir la mortalidad a largo plazo⁵⁵⁵. Una limitación que tienen las revisiones actuales es que incluyen estudios clínicos previos al tratamiento moderno, grupos de pacientes diferentes y programas de RC heterogéneos. Por lo tanto, se necesita más investigación para determinar cuál es la intervención óptima. Un gran

Recomendaciones sobre programas de prevención especializados

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la participación en un programa de RC a los pacientes hospitalizados por un evento coronario agudo o revascularización y los pacientes con IC para mejorar los resultados clínicos	I	A	555,556
Se recomiendan los programas preventivos dirigidos a la optimización terapéutica, la adherencia y el control de los factores de riesgo para pacientes estables con ECV para reducir la recurrencia de la enfermedad	I	B	557-560
Se debe considerar el uso de métodos dirigidos a aumentar el número de pacientes que aceptan la derivación a un programa de RC, como avisos electrónicos o derivar automáticamente, visitas que sirven de enlace, seguimiento estructurado por médicos, enfermeras y terapeutas e iniciar precozmente los programas después del alta	Ila	B	557,558
Se debe considerar los programas dirigidos por enfermeras y otros profesionales de la salud sobre prevención de ECV en los diferentes contextos sanitarios	Ila	B	550-552, 561

ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; RC: rehabilitación cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

número de estudios controlados de cohorte recientes ha encontrado beneficio en la supervivencia de los pacientes que reciben RC comparados con los que no la reciben. Un metanálisis sobre la RC en la era moderna actualmente en marcha puede aportar resultados más concluyentes sobre los programas y los resultados. Actualmente parece que el beneficio de la RC actúa a través de efectos fisiológicos directos del entrenamiento físico y efectos de la RC en los factores de riesgo, la conducta y el estado anímico⁵⁵⁵. La RC también ofrece la oportunidad de que los pacientes reciban apoyo social y permite identificar a pacientes con posibles factores de riesgo psicosociales.

Los criterios para derivar a un programa de RC varían ampliamente entre países: muchos programas de RC no incluyen a pacientes inestables o con IC, dispositivos o EAP ni a mujeres o ancianos; la participación de pacientes con alto riesgo sigue siendo subóptima^{563,564}. La inclusión en los programas de RC puede mejorarse mediante mensajes electrónicos o derivando a los pacientes automáticamente, en tanto que la captación de pacientes se puede aumentar usando un sistema de seguimiento estructurado por enfermeras o terapeutas y programas de inicio precoz después del alta^{557,558,565}.

Los programas dirigidos por enfermeras también pueden ofrecer programas preventivos eficaces para pacientes con ECV. El estudio EUROACTION ha utilizado un enfoque de 16 semanas centrado en la familia que ha producido cambios saludables en el estilo de vida en cuanto a actividad y dieta y un control más eficaz de los factores de riesgo de los pacientes y sus parejas, comparado con la atención habitual⁵⁵⁰. El estudio RESPONSE aleatorizó a pacientes con SCA a recibir atención convencional o un programa de prevención de visitas ambulatorias coordinado por enfermeras durante 6 meses: al cabo de 1 año, los pacientes del grupo del programa de prevención tenían mejor control de los factores de riesgo, menores tasas de rehospitalización, menos visitas a urgencias y una predicción de RR de mortalidad (con el índice SCORE) un 17% menor que el grupo control⁵⁶¹.

4a.1.4. Modelos de rehabilitación alternativos

Mensaje clave

- La rehabilitación en casa con o sin telemonitorización tiene el potencial de aumentar la participación y el apoyo para llevar a cabo un cambio en el estilo de vida.

La RC se ha implementado fundamentalmente en los hospitales y centros comunitarios con personal preparado. Los programas de rehabilitación en casa tienen el potencial de aumentar la participación del paciente por ofrecer mayor flexibilidad y opciones para las actividades. Una revisión sistemática de 12 estudios clínicos (con 1.978 pacientes) sobre rehabilitación en casa frente a rehabilitación en un centro no ha encontrado diferencias en los resultados, la adherencia o los costes entre las 2 estrategias a corto plazo ni después de 24 meses⁵⁶⁶. La mayoría de los estudios incluyeron a pacientes de bajo riesgo, predominantemente varones, y las actividades estaban autorreguladas y recibían apoyo intermitente, normalmente telefónico. Por lo tanto, la rehabilitación en casa puede ser una alternativa para algunos pacientes, aunque en Europa hay relativamente pocos programas que la ofrezcan⁵⁶³.

4a.1.4.1. Telerrehabilitación

La telerrehabilitación, es decir, el uso de comunicación electrónica y tecnologías informáticas para proporcionar atención clínica a distancia después de un evento agudo, se ha demostrado más eficaz que la atención convencional para lograr cambios conductuales e igual de eficaz que un programa de RC^{557,567}. La telemonitorización simple, incluida la transmisión telefónica del ECG de pacientes con ECV, se ha demostrado segura y aceptable para los pacientes y produce mejoras en la capacidad física⁵⁶⁸. Los estudios recientes también utilizan aplicaciones para móviles para la monitorización y el intercambio de información y apoyo, con resultados que indican mejoras en la captación, la adherencia y la finalización de la rehabilitación de pacientes jóvenes⁵⁶⁹. Por lo tanto, la telerrehabilitación puede aumentar aún más la participación y ofrecer más apoyo conductual y monitorización individualizados, aunque hacen falta estudios clínicos aleatorizados a gran escala.

4a.1.5. Mantenimiento de los cambios en el estilo de vida

El mantenimiento de conductas saludables después de un programa de prevención especializado es problemático para muchos pacientes.

Los programas de prevención especializados y las consultas de los pacientes deben utilizar un enfoque centrado en el paciente que se oriente a las prioridades y los objetivos de este e incorpore cambios del estilo de vida en su contexto vital. Un cambio conductual que tenga un valor personal para el paciente tiene más probabilidad de persistir (véase la sección 3a.1).

Puede ser necesario un apoyo más duradero de los cambios conductuales y, en este sentido, los programas de mantenimiento comunitarios pueden ser útiles. En el estudio GOSPEL se aleatorizó a 3.241 pacientes que habían participado en un programa de RC a recibir una intervención multifactorial intensiva durante 3 años o atención convencional. Los pacientes del grupo de intervención recibieron sesiones mensuales de ejercicio y asesoramiento durante 6 meses y posteriormente cada 6 meses durante 3 años. Comparados con los que recibieron la atención habitual, el grupo de intervención mejoró el nivel de AF y el mantenimiento de la dieta y el colesterol total a lo largo del estudio. La intervención disminuyó significativamente diversas variables combinadas, como la mortalidad CV más IM no mortal y accidente cerebrovascular en un 33%, las muertes cardíacas más IM no mortal en un 36% y el IM no mortal en un 48% respecto al grupo que recibió tratamiento convencional⁵⁷⁰.

Lagunas en la evidencia

- Establecer cuál es el programa óptimo de RC en la era de la cardiología moderna y los beneficios graduales de los distintos componentes de los programas de RC, especialmente en los grupos de pacientes más desatendidos.

- Es necesario disponer de modelos de RC alternativos que tengan buena relación coste-eficacia para asegurar la participación general, incluidos los países con ingresos bajos y medios.

4a.2. Cómo monitorizar actividades preventivas

Mensaje clave

- Los estándares del cumplimiento en la prevención de la ECV pueden servir como vehículos para acelerar la traslación adecuada de la evidencia científica a la práctica clínica.

Recomendación sobre la monitorización de medidas preventivas

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se puede considerar la monitorización sistemática del proceso de ofrecimiento de actividades de prevención de la enfermedad cardiovascular y sus resultados	IIb	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Los candidatos para medir el grado de cumplimiento son algunos de los procesos de atención recomendados en las guías, ya sea como clase I, que identifica los procedimientos/tratamientos recomendados, o clase III, que identifica los procedimientos/tratamientos no recomendados.

El desarrollo de estándares de cumplimiento incluye la identificación de un grupo de medidas que se dirigen a una población específica de pacientes observadas durante un tiempo determinado. Por lo tanto, las medidas del cumplimiento están dirigidas a cualquier clínico o profesional sanitario que visite a adultos (edad ≥ 18 años) en riesgo de ECV. La tabla 18 muestra ejemplos de medidas de cumplimiento de prevención de ECV. Las especificaciones detalladas de cada medida de cumplimiento, como el numerador, el denominador, el periodo de evaluación, el método usado para la información y la fuente de datos, deben desarrollarse localmente. Se recomienda un objetivo óptimo del 100% para todos los estándares. Si esto no se puede conseguir, se puede establecer un objetivo local de carácter provisional.

4b. DÓNDE INTERVENIR A ESCALA POBLACIONAL

Mensaje clave

- Las organizaciones gubernamentales y las ONG, como las fundaciones del corazón y otras organizaciones que promueven la salud, pueden ser una fuerza poderosa en la promoción de hábitos de vida y entornos saludables para la prevención de la ECV.

4b.1. Gobierno y salud pública

Las recomendaciones sobre intervenciones dirigidas a la población general para promover la salud CV se describen en la sección 3c. Este tipo de estrategias preventivas dirigidas a combatir las dietas poco saludables, el consumo de tabaco y la falta de ejercicio físico se deben llevar a cabo a diferentes niveles. En cada nivel, hay diversos grupos de apoyo que se ocupan y se responsabilizan de estas intervenciones⁴⁹⁵:

- Nivel internacional: OMS, Organización Mundial del Comercio, UE.
- Nivel nacional: departamentos del gobierno, autoridades sanitarias, agencias promotoras de la salud, organizaciones de consumidores, ONG de salud, empresas.
- Nivel regional y local: departamentos de gobierno local, comunidades, escuelas, centros de trabajo, profesionales de la salud, empresas de catering, comerciantes, ONG.

Tabla 18

Ejemplos sobre medición del grado de cumplimiento de la prevención de la enfermedad cardiovascular

- Sujetos identificados como fumadores que han recibido una intervención para dejar de fumar
- Sujetos en los que se ha identificado un estilo de vida sedentario que han sido asesorados para aumentar su grado de AF
- Sujetos en los que se han identificado hábitos dietéticos/nutricionales poco saludables y que son asesorados para mejorar su dieta
- Sujetos en los que se ha documentado que el peso y el IMC y/o el perímetro de la cintura están por encima de los límites normales y han sido asesorados sobre la forma de controlar el peso
- Sujetos mayores de 40 años que tienen al menos un perfil lipídico analizado en los últimos 5 años
- Pacientes menores de 60 años hipertensos (sin DM) que tienen una lectura de PA registrada < 140/90 mmHg en su visita más reciente
- Pacientes con DM que tienen registrado un valor de HbA_{1c} < 7,0% (< 53 mmol/mol) en su visita más reciente
- Pacientes con un evento o diagnóstico CV cualificado derivados a un programa ambulatorio o no ambulatorio de RC antes del alta

AF: actividad física; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; RC: rehabilitación cardíaca.

Tanto en la UE como en los gobiernos nacionales, se debe desarrollar una legislación que regule, por ejemplo, la composición nutricional de los alimentos, su etiquetado, las políticas de prohibición del tabaco y de protección ambiental, las restricciones en el mercado de alimentos poco saludables, bebidas alcohólicas y tabaco y la promoción de entornos que faciliten la práctica de AF en la vida diaria³¹. También deben desarrollarse medidas que reduzcan la contaminación del aire. Ambos niveles deben utilizar instrumentos económicos como los impuestos y los subsidios para respaldar las estrategias sobre nutrientes y alimentación, tabaco y alcohol. No deber ser necesariamente una responsabilidad exclusiva de los gobiernos garantizar la disponibilidad y el acceso a la AF y los alimentos saludables; debe

ser un esfuerzo conjunto entre el gobierno, las empresas y el comercio. Las autoridades sanitarias deben monitorizar las mejoras y, en caso de que los esfuerzos voluntarios de la industria sean insuficientes, los gobiernos tienen que intervenir.

4b.2. Organizaciones no gubernamentales

Las ONG son grupos de interés destacados en el desarrollo de políticas de promoción de la salud pública y su mantenimiento, así como socios importantes de los trabajadores sanitarios en la promoción de la prevención CV.

Diversas ONG con sede en Bruselas aspiran a mejorar la salud CV de la población general y los pacientes, incluida la EHN, los médicos y profesionales de la salud (ESC, *European Chronic Disease Alliance*) y las organizaciones de consumidores (*Bureau Européen des Unions de Consommateurs*).

Las organizaciones de pacientes CV ofrecen a sus miembros la oportunidad de obtener apoyo de sus compañeros. Proporcionan folletos informativos para los pacientes, así como información a través de páginas *web*, y promueven la RC.

Los grupos de interés como las ONG y los profesionales sanitarios (cardiólogos, internistas y MC) tienen la responsabilidad de establecer el programa y monitorizar las intervenciones, y pueden iniciar campañas de concienciación de masas para mejorar la salud.

Al desarrollar un entorno saludable y activo, sobre todo en escuelas, centros de trabajo y comunidades, ciertos grupos de interés, como los profesores, las asociaciones de padres, las empresas de catering, las organizaciones de empresarios, los sindicatos de trabajadores, los clubes deportivos y los gimnasios y las organizaciones que promueven el ciclismo, la marcha y el transporte público o que participan en planes urbanísticos de movilidad, hacen un papel importante. Un ejemplo es el proyecto francés EPODE, dirigido a reducir el sobrepeso en niños⁵⁰².

5. MENSAJES SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO HACER A PARTIR DE ESTA GUÍA

Mensajes sobre qué hacer o no hacer a partir de esta guía

	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones sobre evaluación del riesgo cardiovascular</i>		
Se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de las personas con riesgo CV aumentado, es decir, con historia familiar de ECV prematura, hiperlipemia familiar, factores de riesgo CV mayores (tabaquismo, hipertensión, DM o hiperlipemia) o comorbilidades que aumenten el riesgo CV	I	C
Se recomienda repetir la evaluación del riesgo CV cada 5 años, y más a menudo en el caso de pacientes con riesgos próximos a los umbrales que precisan tratamiento	I	C
No se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV de los varones menores de 40 años y las mujeres menores de 50 sin factores de riesgo CV conocidos	III	C
<i>Recomendaciones sobre cómo calcular el riesgo cardiovascular</i>		
Se recomienda calcular el riesgo CV total usando un sistema de cálculo como el SCORE para adultos mayores de 40 años, excepto cuando estén automáticamente clasificados como en riesgo alto o muy alto basándose en una ECV documentada, DM (> 40 años), enfermedad renal o un único factor de riesgo extremadamente elevado	I	C
No se recomienda la evaluación sistemática de biomarcadores circulatorios o urinarios para refinar la estratificación del riesgo de ECV	III	B
No se recomienda la ecografía carotídea para el cribado del GIM en la evaluación del riesgo CV	III	A
<i>Recomendaciones sobre cómo intervenir</i>		
Se recomienda a todos los adultos sanos de cualquier edad practicar un mínimo de 150 min semanales de AF aeróbica de intensidad moderada o 75 min semanales de AF aeróbica intensa o una combinación equivalente	I	A
Se recomienda AF a personas con riesgo bajo sin necesidad de evaluar el riesgo	I	C
Se recomienda identificar a los fumadores y proporcionar repetidamente consejo sobre la necesidad de dejar de fumar, con ofrecimiento de ayuda mediante seguimiento de apoyo, terapias de sustitución con nicotina, vareniclina y bupropión por separado o en combinación	I	A
Se recomienda a todos seguir una dieta saludable como la piedra angular de la prevención de la ECV	I	B
Se recomienda que quienes tengan un peso saludable lo mantengan. Se recomienda que las personas con sobrepeso u obesidad alcancen un peso saludable (o intenten bajar de peso)	I	A

Mensajes sobre qué hacer o no hacer a partir de esta guía (continuación)

	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con riesgo CV muy alto, se recomienda un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si la concentración basal fuera 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl). Para pacientes con riesgo CV alto, se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o una reducción de al menos un 50% si la concentración basal fuera 2,6-5,1 mmol/l (100-200 mg/dl)	I	B
Para pacientes hipertensos en tratamiento y menores de 60 años, se recomienda una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg. Para pacientes mayores de 60 años con PAS ≥ 160 mmHg, se recomienda reducirla hasta 140-150 mmHg. Para los mayores de 80 años con PAS inicial ≥ 160 mmHg, se recomienda reducirla hasta 140-150 mmHg siempre que estén en buenas condiciones físicas y mentales	I	B
Los objetivos de PA para pacientes con DM2 son < 140/85 mmHg, pero se recomiendan unos objetivos menores, < 130/80 mmHg, para pacientes seleccionados (p. ej., jóvenes con riesgo alto de complicaciones específicas) para obtener beneficios adicionales en el riesgo de accidentes cerebrovasculares, retinopatía y albuminuria	I	B
Los objetivos de PA para pacientes con DM1 son < 130/80 mmHg	I	B
Se recomienda el tratamiento farmacológico para pacientes con hipertensión de grado 3 independientemente del riesgo CV y aquellos con hipertensión de grado 1-2 y riesgo CV muy alto	I	B
Todas las clases principales de fármacos hipotensores (es decir, diuréticos, IECA, antagonistas del calcio, ARA-II y bloqueadores beta) son parecidos en su eficacia para disminuir la PA, por lo que están recomendados como tratamiento antihipertensivo	I	A
Se recomienda un bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el tratamiento de la hipertensión en la DM, sobre todo cuando haya proteinuria o microalbuminuria	I	B
No se recomiendan los bloqueadores beta ni los diuréticos tiazídicos para pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólico, debido al aumento del riesgo de DM	III	B
Para la mayoría de los adultos no gestantes con DM1 o DM2, se recomienda un objetivo de HbA _{1c} < 7,0% (< 53 mmol/mol) para reducir el riesgo de ECV y complicaciones microvasculares en la DM	I	A
Cuando se tolere bien y no esté contraindicada, se recomienda la metformina como tratamiento de primera línea en la DM después de la evaluación de la función renal	I	B
Se recomiendan los fármacos hipolipemiantes (fundamentalmente estatinas) para reducir el riesgo CV de todos los pacientes con DM2 o DM1 de más de 40 años	I	A
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario para pacientes sin ECV debido al aumento del riesgo de sangrado mayor	III	B
<i>Recomendaciones para lograr la adherencia a la medicación y a un estilo de vida saludable</i>		
Se recomienda simplificar el régimen terapéutico hasta lo mínimo aceptable, con monitorización repetida y <i>feedback</i> . En caso de persistente falta de adherencia, se recomiendan las sesiones de grupo o las intervenciones conductuales combinadas	I	A
Se recomienda que el personal sanitario y los cuidadores den ejemplo de un estilo de vida saludable y no fumen ni usen derivados del tabaco en el trabajo	I	A
<i>Recomendación sobre la implementación de la prevención de la ECV</i>		
En el contexto de la atención primaria, se recomienda que los MC, las enfermeras y otros profesionales sanitarios de atención primaria se ocupen de la prevención de la ECV de pacientes en alto riesgo	I	C
En el contexto de la hospitalización aguda, se recomienda implementar estrategias de prevención para pacientes con ECV que incluyan cambios en el estilo de vida, control de los factores de riesgo y optimización farmacológica después de un evento agudo y antes del alta para disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad	I	A
Se recomienda la participación en un programa de rehabilitación cardíaca a los pacientes hospitalizados por un evento coronario agudo o revascularización y pacientes con IC	I	A

AF: actividad física; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor intimomedial; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MC: médicos de cabecera; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. APÉNDICE

Comité de la ESC para las guías de práctica clínica (CPG)

José Luis Zamorano (coordinador) (España), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzmons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugal) y Stephan Windecker (Suiza).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2016

sobre prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica

Alemania: Sociedad Alemana de Cardiología, Rainer Hambrecht; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Sociedad Macedonia de Cardiología, Nela Kostova; **Austria:** Sociedad Austriaca de Cardiología, Bernhard Metzler; **Azerbaiyán:** Sociedad Azerbaiyana de Cardiología, Ruslan Najafov; **Bélgica:** Sociedad Belga de Cardiología, Catherine De Maeyer; **Bielorrusia:** Sociedad Científica Bielorrusa de Cardiólogos, Valeriy Stelmashok; **Bosnia-Herzegovina:** Asociación de Cardiólogos de Bosnia-Herzegovina, Mirza Dilić; **Bulgaria:** Sociedad Búlgara de Cardiología, Ivan Gruev; **Croacia:** Sociedad Croata de Cardiología, Davor Milčić; **Dinamarca:** Sociedad Danesa de Cardiología, Ida Gustafsson; **Egipto:** Sociedad Egipcia de Cardiología, Ihab Attia; **Eslovaquia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Slavomira Filipova; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Luis Rodríguez Padial; **Estonia:** Sociedad Estona de Cardiología, Davit Duishvili; **Federación Rusa:** Sociedad Rusa de Cardiología, Sergey

Nedogoda; **Francia:** Sociedad Francesa de Cardiología, Jean Ferrières; **Georgia:** Sociedad Georgiana de Cardiología, Zurab Klimiashvili; **Grecia:** Sociedad Helena de Cardiología, Konstantinos Tsioufis; **Hungría:** Sociedad Húngara de Cardiología, Eszter Szabados; **Irlanda:** Sociedad Irlandesa de Cardiología, Carl Vaughan; **Islandia:** Sociedad Islandesa de Cardiología, Karl Andersen; **Israel:** Sociedad del Corazón de Israel, Barak Zafir; **Italia:** Federación Italiana de Cardiología, Salvatore Novo; **Kazajistán:** Asociación de Cardiólogos de Kazajistán, Kairat Davletov; **Kirguistán:** Sociedad de Cardiología de Kirguistán, Alina Kerimkulova; **Kosovo:** Sociedad de Cardiología de Kosovo, Fisnik Jashari; **Letonia:** Sociedad Letona de Cardiología, Iveta Mintale; **Líbano:** Sociedad Libanesa de Cardiología, Georges Saade; **Lituania:** Sociedad Lituana de Cardiología, Zaneta Petruilioniene; **Luxemburgo:** Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Charles Delagardelle; **Malta:** Sociedad Maltesa de Cardiología, Caroline J. Magri; **Marruecos:** Sociedad Marroquí de Cardiología, Latifa Oukerraj; **Moldavia:**

Sociedad Moldava de Cardiología, Victor Rudi; **Noruega:** Sociedad Noruega de Cardiología, Henrik Schirmer; **Países Bajos:** Sociedad Holandesa de Cardiología, B. Ersen Çölkese; **Polonia:** Sociedad Polaca de Cardiología, Piotr Jankowski; **Portugal:** Sociedad Portuguesa de Cardiología, Roberto Palma dos Reis; **Reino Unido:** Sociedad Cardiovascular Británica, Chris Gale; **República Checa:** Sociedad Checa de Cardiología, Helena Vaverkova; **Rumanía:** Sociedad Rumana de Cardiología, Daniel Gherasim; **San Marino:** Sociedad de Cardiología de San Marino, Marco Zavatta; **Serbia:** Sociedad de Cardiología de Serbia, Vojislav Giga; **Suecia:** Sociedad Sueca de Cardiología, Anna Kiessling; **Suiza:** Sociedad Suiza de Cardiología, François Mach; **Túnez:** Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Abdallah Mahdhaoui; **Turquía:** Sociedad Turca de Cardiología, Dilek Ural; **Ucrania:** Asociación Ucraniana de Cardiología, Elena Nesukay.

©2015 The European Society of Cardiology. Reservados todos los derechos. Para la obtención de permisos, envía correo electrónico a: journals.permissions@oup.com

7. BIBLIOGRAFÍA

1. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:1483–92.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–67.
4. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31–40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U, 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.
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stgmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulich D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636–48.
7. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:541–9.
8. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012;125:996–1004.
9. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH25>.
10. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
12. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*. 2012;7:e41842.
13. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2014;17:517–24.
14. Nichols M TN, Scarborough P, Rayner P. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/pressreleases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
15. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35:290–8.
16. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open*. 2012;2:e001029.
17. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:369–82.
18. World Health Organization. Scaling up action against noncommunicable diseases: how much will it cost? Geneva: World Health Organization, 2011.
19. Mason H, Shoabi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Husseini A, MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*. 2014;9:e84445.
20. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*. 2013;3:e002837.
21. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333–41.
22. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:634–42.
23. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–52.
24. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J*. 2012;33:2865–72.
25. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591–8.

26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305–14.
27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–304.
28. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293–8.
29. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapp M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Rulope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancía G, Manolis AJ, Orth-Gomér K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglul L, Wiklund O, Zampelas A. 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–S113.
30. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J*. 2003;24:987–1003.
31. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practicebased health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2014;64:e47–e53.
32. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ*. 2014;348:g3617.
33. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001561.
34. Krogholm LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD009009.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
36. American Heart Association. Heart-Health Screenings. http://www.heart.org/HARTORG/Conditions/Heart-Health-Screenings_UCM_428687_Article.jsp#.VtxbjseZaPU.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
38. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
39. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ*. 2010;340:c1693.
40. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging*. 2012;27:202–6.
41. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:239–43.
42. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health*. 2015;43:102–10.
43. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med*. 2009;48:242–6.
44. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–53.
45. 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.
46. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.
47. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–82.
48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310–5.
49. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:161–2.
50. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935–59.
51. Krones T, Keller H, Sonnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6:218–27.
52. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Gborisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:339–55.
53. 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.
54. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e149–61.
55. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini GB, Ng D, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA, Ur E. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25:567–79.
56. Williams M. Risk assessment and management of cardiovascular disease in New Zealand. *N Z Med J*. 2003;116:U661.
57. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development G. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.
58. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
59. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010;122:300–10.
60. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–27.
61. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:377–83.
62. 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.
63. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:304–14.
64. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611–6.
65. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2015;36:2446–53.
66. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000.
67. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:92–7.
68. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart*. 2012;98:941–6.
69. Cuende JJ, 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.

70. World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. Data by country. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>.
71. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract*. 2012;66:536–43.
72. Di Angelantonio E, Butterworth AS. Clinical utility of genetic variants for cardiovascular risk prediction: a futile exercise or insufficient data? *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:387–90.
73. Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:7–15.
74. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125:3092–8.
75. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2261–6.
76. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010;376:1393–400.
77. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2010;96:1985–9.
78. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med*. 2014;64:75–80.
79. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–95.
80. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, Kontto J, Karvanen J, Willenborg C, Salomaa V, Virtamo J, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Wilkund PG, Baumert J, Thorand B, Diemert P, Tregouet DA, Hengstenberg C, Peters A, Evans A, Koenig W, Erdmann J, Samani NJ, Kuulasmaa K, Schunkert H. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One*. 2012;7:e40922.
81. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, de Faire U, Reilly M, Arnlöv J, Sundström J, Hamsten A, Ingelsson E. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2267–72.
82. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A, Ngwa JS, Nambi V, Virani SS, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Witteman JC, Pencina MJ, Folsom AR, Cupples LA, Ballantyne CM, Boerwinkle E. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring Studies. *Atherosclerosis*. 2012;223:421–6.
83. Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, Volcik KA, Boerwinkle E. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2010;171:14–23.
84. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385:2264–71.
85. Floyd CN, Mustafa A, Ferro A. The P1A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e101518.
86. Singleton A, Erby LH, Foisie KV, Kaphingst KA. Informed choice in direct-to-consumer genetic testing (DTCGT) websites: a content analysis of benefits, risks, and limitations. *J Genet Couns*. 2012;21:433–9.
87. Guay SP, Brisson D, Lamarche B, Marceau P, Vohl MC, Gaudet D, Bouchard L. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. *Atherosclerosis*. 2013;228:413–20.
88. Wang X, Falkner B, Zhu H, Shi H, Su S, Xu X, Sharma AK, Dong Y, Treiber F, Gutin B, Harshfield G, Snieder H. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. *PLoS One*. 2013;8:e53938.
89. Baccarelli A, Wright R, Bollati V, Litonjua A, Zanobetti A, Tarantini L, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology*. 2010;21:819–28.
90. 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.
91. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1350–69.
92. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Hofer S, Doyle F, Schmid JP, von Kanel R. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1290–306.
93. 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.
94. Alter DA, Franklin B, Ko DT, Austin PC, Lee DS, Oh PI, Stukel TA, Tu JV. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2014;8:e65130.
95. Barth J, Schneider S, von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2010;72:229–38.
96. Nawrot TS, Pérez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet*. 2011;377:732–40.
97. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:1404–10.
98. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Vaananen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;380:1491–7.
99. 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.
100. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Erbel R, Geuskens GA, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Jockel KH, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Lunau T, Madsen IE, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Shipley MJ, Siegrist J, Steptoe A, Suominen SB, Theorell T, Vahtera J, Westerholm PJ, Westerlund H, O'Reilly D, Kumari M, Batty GD, Ferrie JE, Virtanen M. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. *Lancet*. 2015;386:1739–46.
101. Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med*. 2005;67:715–23.
102. 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.
103. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gynzelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36:1385–93.
104. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1549–56.
108. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am Heart J*. 2013;166:806–14.
109. 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.
110. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2012;43:299–310.
111. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimäki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*. 2008;29:640–8.
112. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
113. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*. 2010;303:1159–66.
114. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem*. 2012;58:72–82.
115. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110:658–62.
116. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D,

- Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodríguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smolser S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Peypys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310-20.
117. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173:664-71.
118. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation*. 2011;124:741-5.
119. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiainen M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkilä V, Jula A, Kahonen M, Lehtimäki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasan RS, Raitakari OT, Gerszten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation*. 2015;131:774-85.
120. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. 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.
121. 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.
122. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1506-11.
123. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. 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.
124. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart*. 2009;95:1607-11.
125. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177-84.
126. 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.
127. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. 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.
128. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796-803.
129. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-21.
130. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. 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.
131. Fowkes FG, Murray GD, Newman AB, Lee RJ. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
132. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. 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.
133. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379:2053-62.
134. 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.
135. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303.
136. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. 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.
137. 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.
138. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, Sacco RL, Szklo M, Herrington DM, Yeboah J. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1108-15.
139. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoora A, Mendiguren J, Martinez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez-Gonzalez J, Guzman G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovas JM, Sanz G, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, vascular distribution, and multiteritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*. 2015;131:2104-13.
140. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, Miemiedema MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1657-68.
141. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111; quiz 189-90.
142. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27.
143. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:474-82.
144. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. 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.
145. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:731-8.
146. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
147. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81.
148. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townsend J, van Zuijlen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Arnlöv J, Consortium CKDP. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514-25.
149. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932-43.
150. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941-51.
151. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-8.
152. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ*. 2010;182:1617-23.
153. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. *Vaccine*. 2011;29:1145-9.
154. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-20.
155. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, Whitaker H, Smeeth L. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis*. 2012;206:1652-9.
156. Jiménez M, Krall EA, García RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol* 2009;66:505-512.
157. Dietrich T, Jiménez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, García RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008;117:1668-74.

158. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-media thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis*. 2005;183:342–8.
159. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000254.
160. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Doménech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355–62.
161. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900–9.
162. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2504–12.
163. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom 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.
164. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber R, Ang KK, Rosenthal DL. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:5119–25.
165. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*. 1999;1:108–10.
166. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Caron HN, Kremer LC. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30:1429–37.
167. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365–75.
168. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med*. 2014;160:661–71.
169. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncology*. 2002;13:699–709.
170. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–98.
171. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD008465.
172. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip Gy, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiger A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
173. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCaro JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1063–93.
174. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncology*. 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.
175. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213–20.
176. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1077–84.
177. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanez Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31.
178. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957–63.
179. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326–32.
180. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, Betteridge J, Pedersen TR, Holme I. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2836–46.
181. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodio C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015;29:705–12.
182. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540–5.
183. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118:1080–111.
184. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013;34:2034–46.
185. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol*. 2006;50:721–31.
186. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:99–109.
187. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
188. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991;303:893–6.
189. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171–6.
190. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889–934.
191. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension*. 2014;63:433–41.
192. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162:533–41.
193. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, Hanson LC, LeBlanc TW, Samsa GP, Wolf S, Aziz NM, Currow DC, Ferrell B, Wagner-Johnston N, Zafar SY, Cleary JF, Dev S, Goode PS, Kamal AH, Kassner C, Kvale EA, McCallum JG, Ogunseitan AB, Pantilat SZ, Portenoy RK, Prince-Paul M, Sloan JA, Swetz KM, Von Gunten CF, Abernethy AP. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691–700.
194. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paldas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53:944–51.
195. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7677.
196. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326:845.
197. Engeland A, Borge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:157–63.
198. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3251–60.
199. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347–63.
200. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773–9.
201. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:754–6.
202. Lykke JA, Paldas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG*. 2010;117:274–81.

203. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011;124:2839-46.
204. Marin R, Gorostidi M, Portal CG, Sánchez M, Sánchez E, Álvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000;19:199-209.
205. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1276-84.
206. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*. 2007;56:411-9.
207. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, Mayet J, Sattar N, McKeigue PM, Chaturvedi N. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE-Southall And Brent REvisited). *Heart*. 2014;100:60-7.
208. Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry SM. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ*. 2002;325:1271.
209. Gadd M, Johansson SE, Sundquist J, Wandell P. Are there differences in all-cause and coronary heart disease mortality between immigrants in Sweden and in their country of birth? A follow-up study of total populations. *BMC Public Health*. 2006;6:102.
210. Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, Prabhakaran D, Hughes E, Reddy KS, Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. *Atherosclerosis*. 2006;185:297-306.
211. Rafnsson SB, Bhopal RS, Agyemang C, Fagot-Campagna A, Harding S, Hammar N, Hedlund E, Juel K, Primatesa P, Rosato M, Rey G, Wild SH, Mackenbach JP, Stirbu I, Kunst AE. Sizable variations in circulatory disease mortality by region and country of birth in six European countries. *Eur J Public Health*. 2013;23:594-605.
212. van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, Bots ML, Agyemang C. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? *Int J Cardiol*. 2013;168:5422-9.
213. Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends for coronary heart disease and stroke mortality among migrants in England and Wales, 1979-2003: slow declines notable for some groups. *Heart*. 2008;94:463-70.
214. Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher CM, Brown H, Capewell S, Scottish H. Ethnic variations in the incidence and mortality of stroke in the Scottish Health and Ethnicity Linkage Study of 4.65 million people. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1503-8.
215. Tran AT, Straand J, Diep LM, Meyer HE, Birkeland KI, Jenum AK. Cardiovascular disease by diabetes status in five ethnic minority groups compared to ethnic Norwegians. *BMC Public Health*. 2011;11:554.
216. Bansal N, Fischbacher CM, Bhopal RS, Brown H, Steiner MF, Capewell S. Myocardial infarction incidence and survival by ethnic group: Scottish Health and Ethnicity Linkage retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:e003415.
217. Bhopal RS, Humphry RW, Fischbacher CM. Changes in cardiovascular risk factors in relation to increasing ethnic inequalities in cardiovascular mortality: comparison of cross-sectional data in the Health Surveys for England 1999 and 2004. *BMJ Open*. 2013;3:e003485.
218. Agyemang C, Kunst AE, Bhopal R, Anujoo K, Zaninotto P, Nazroo J, Nicolaou M, Unwin N, van Valkengoed I, Redekop WK, Stronks K. Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: a comparison of England and the Netherlands. *Epidemiology*. 2011;22:563-7.
219. Agyemang C, Stronks K, Tromp N, Bhopal R, Zaninotto P, Unwin N, Nazroo J, Kunst AE. A cross-national comparative study of smoking prevalence and cessation between English and Dutch South Asian and African origin populations: the role of national context. *Nicotine Tob Res*. 2010;12:557-566.
220. Mathur R, Hull SA, Badrick E, Robson J. Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e262-70.
221. Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, Unwin N, White M, Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J Public Health*. 2005;27:93-100.
222. Glenday K, Kumar BN, Tverdal A, Meyer HE. Cardiovascular disease risk factors among five major ethnic groups in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:348-55.
223. Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens*. 2006;24:2169-76.
224. El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Foets MM, Hoes AW. Different distribution of cardiovascular risk factors according to ethnicity: a study in a high risk population. *J Immigrant Minority Health*. 2008;10:559-65.
225. Hempler NF, Diderichsen F, Larsen FB, Ladelund S, Jorgensen T. Do immigrants from Turkey, Pakistan and Yugoslavia receive adequate medical treatment with beta-blockers and statins after acute myocardial infarction compared with Danishborn residents? A register-based follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:735-42.
226. Regidor E, de La Fuente L, Martinez D, Calle ME, Dominguez V. Heterogeneity in cause-specific mortality according to birthplace in immigrant men residing in Madrid, Spain. *Ann Epidemiol*. 2008;18:605-13.
227. Schofield P, Saka O, Ashworth M. Ethnic differences in blood pressure monitoring and control in south east London. *Br J Gen Pract*. 2011;61:190-6.
228. Regidor E, Ronda E, Pascual C, Martinez D, Elisa Calle M, Dominguez V. [Mortality from cardiovascular diseases in immigrants residing in Madrid]. *Med Clin*. 2009;132:621-4.
229. Bo A, Zinckernagel L, Krasnik A, Petersen JH, Norredam M. Coronary heart disease incidence among non-Western immigrants compared to Danish-born people: effect of country of birth, migrant status, and income. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1281-9.
230. Lozano Sánchez ML, Leal Hernandez M, Abellan Huerta J, Gomez Jara P, Ortin Ortin EJ, Abellan Aleman J. [Cardiovascular risk of immigrants living in Spain according to origin years of stay]. *Aten Primaria*. 2013;43:92-100.
231. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55:305-12.
232. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. 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.
233. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D, American Heart Association Exercise CR. 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.
234. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. 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.
235. General Medical Council. Consent: patients and doctors making decisions together. Manchester, UK: General Medical Council, 2008.
236. Martin LR, DiMatteo MR, eds. *The Oxford Handbook of Health Communication, Behaviour Change, and Treatment Adherence*. New York: Oxford University Press, 2014.
237. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
238. 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.
239. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:620-40.
240. Hazelton G, Williams JW, Wakefield J, Perlman A, Kraus WE, Wolever RQ. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. *J Cardiopulm Rehab Prev*. 2014;34:21-8.
241. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med*. 2002;9:228-42.
242. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2014;21:109-21.
243. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75:335-49.
244. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, Suarez L, Rollman BL, Januzzi JL. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:927-35.
245. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med*. 2014;76:29-37.
246. Glozier N, Christensen H, Naismith S, Cockayne N, Donkin L, Neal B, Mackinnon A, Hickie I. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e59139.
247. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. [Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139:596-601.
248. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D, Fritzsche K, Haass M, Jordan J, Junger J, Kindermann I, Kolner V, Kuhn B, Scherer M, Seyfarth M, Voller H, Waller C, Herrmann-Lingen C. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: update 2013. *Ger Med Sci*. 2014;12:Doc09.
249. Huffman JC, Niazi SK, Rundell JR, Sharpe M, Katon WJ. Essential articles on collaborative care models for the treatment of psychiatric disorders in medical

- settings: a publication by the academy of psychosomatic medicine research and evidence-based practice committee. *Psychosomatics*. 2014;55:109–22.
250. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 2010;363:2611–20.
 251. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM, O'Hayer CV, Mabe S, Johnson J, Doraiswamy PM, Jiang W, Schocken DD, Hinderliter AL. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1053–63.
 252. 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.
 253. 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.
 254. 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.
 255. Page T, Lockwood C, Conroy-Hiller T. Effectiveness of nurse-led cardiac clinics in adult patients with a diagnosis of coronary heart disease. *Int J Evid Based Healthcare*. 2005;3:2–26.
 256. 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.
 257. 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.
 258. 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.
 259. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, KohlHW3rd, HaskellW, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789–95.
 260. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Viswanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001335.
 261. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1382–400.
 262. Campbell F BL, Messina J, Day M, Buckley Wood H, Payne N, Goyder E, Armitage C. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) public health intervention guidance physical activity: BA for adults in primary care. Review of effectiveness evidence. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
 263. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2003;326:793.
 264. Garrett S, Elley CR, Rose SB, O'Dea D, Lawton BA, Dowell AC. Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e125–33.
 265. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidebuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. 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.
 266. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934.
 267. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report*, 2008. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
 268. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:472–81.
 269. 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.
 270. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189.
 271. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219–29.
 272. Department of Health, Physical Activity, Health Improvement and Protection. *Stay Active: A report on physical activity for health from the four home countries' Chief Medical Officers*. https://www.sportengland.org/media/388152/dh_128210.pdf.
 273. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidebuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1005–33.
 274. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1575–81.
 275. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S364–9; discussion S419–S420.
 276. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334–59.
 277. Glazer NL, Lyass A, EslingerDW, Blease SJ, Freedson PS, Massaro JM, Murabito JM, Vasan RS. Sustained and shorter bouts of physical activity are related to cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:109–15.
 278. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, ManoreMM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:459–71.
 279. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:1789–97.
 280. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
 281. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N, Le Heuzey JY, Empana JP, Jouven X. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*. 2011;124:672–81.
 282. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. 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.
 283. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.
 284. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000031.
 285. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006103.
 286. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD000031.
 287. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519.
 288. Kiiskinen U, Vartiainen E, Puska P, Aromaa A. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1103–1112.
 289. 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.
 290. Taylor T LD, Bryant A, Keyse L, Joloza MT. Smoking-related behaviour and attitudes, 2005. London: Office for National Statistics, 2006.
 291. West R. Key performance indicators: findings from the Smoking Toolkit Study. <http://www.smokinginengland.info>.
 292. 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.
 293. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 1997;315:973–80.
 294. 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.
 295. Koteva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. 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.
 296. Centers for Disease Control and Prevention. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General*. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
 297. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996;335:1792–8.
 298. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003041.

299. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2012;110:968-70.
300. 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.
301. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD000165.
302. 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.
303. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD000146.
304. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, OldW, Grondin F, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert CR, Madan M, Abramson B, Dehghani P. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation.* 2016;133:21-30.
305. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med.* 2014;69:248-60.
306. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD010216.
307. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1629-37.
308. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1995;333:1196-203.
309. Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav.* 2014;39:491-4.
310. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4:116-28.
311. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2011.
312. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Leecer JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. 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.
313. 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.
314. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:470-5.
315. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1024-33.
316. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1601-13.
317. 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.
318. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
319. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013;346:f1378.
320. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, Ward H, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e6698.
321. Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordonez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njolstad I, Mathiesen EB, Kubinova R, Pajak A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H, Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014;348:g3656.
322. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6879.
323. Zhang Z, Xu G, Liu D, ZhuW, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:119-30.
324. Yao B, Fang H, XuW, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:79-88.
325. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, BaoW, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014;349:g4490.
326. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320-326.
327. 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.
328. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:256-69.
329. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012;15:725-37.
330. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieftede-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903.
331. Ronskley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.
332. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadino A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DJ, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhiva O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Maljutina S, Voevoda MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgensen E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogetveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014;349:g4164.
333. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med.* 2012;367:1397-406.
334. World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization, 2015.
335. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr.* 2014;112:214-9.
336. 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.
337. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
338. 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.* 2008;16:442-50.
339. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffmann-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weidnerpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363:2211-9.
340. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252-2260.
341. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120:86-95.
342. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377:1085-95.
343. Kramer CK, Zimman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:758-69.
344. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPICMORGEN study. *Obesity.* 2014;22:557-64.

345. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:101–2.
346. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, López-Jiménez F. 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.
347. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382–90.
348. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, Sharp SJ, Overvad K, Ostergaard JN, Tjønneland A, Johnsen NF, Mesrine S, Fournier A, Fagherazzi G, Trichopoulos A, Lagiou P, Trichopoulos D, Li K, Kaaks R, Ferrari P, Licaí J, Jenab M, Bergmann M, Boeing H, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Monnikhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Quiros JR, Agudo A, Sánchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Arriola L, Hedblad B, Wirfalt E, Sund M, Johansson M, Key TJ, Travis RC, Khaw KT, Brage S, Wareham NJ, Riboli E. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2015;101:613–21.
349. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:20–8.
350. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
351. 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.
352. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–90a.
353. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
354. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and 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.
355. 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.
356. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. 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.
357. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000.
358. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. 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.
359. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskiran MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. 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.
360. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
361. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisson D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–80.
362. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencio P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskiran MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
363. 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.
364. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KMA, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Ridker PM, Kastelein JJP. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA*. 2010;307:1302–9.
365. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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.
366. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. 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.
367. 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.
368. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160:785–94.e10.
369. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahan AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–407.
370. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007784.
371. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
372. 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.
373. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556–65.
374. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:804–11.
375. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855–62.
376. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglul L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–22.
377. Reiner Z, Galic M, Hanzavacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijecnicki vjesnik*. 2005;127:65–8.
378. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7:e29849.
379. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. 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.
380. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olenzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tiery C, Thomas F, Berger

- JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012;172:144-52.
381. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
382. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Frouhri NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Maljutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, obinson JG, Duggan D, DIAGRAM Consortium, MAGIC Consortium, InterAct Consortium, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarencio P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Forgnage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castiello BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015;385:351-361.
383. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
384. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-9.
385. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, Sweeney K, Kaila N, Vincent J, Bays H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2015;115:1212-21.
386. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
387. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezekuerta EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34:3035-87.
388. 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.
389. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
390. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia.* 2012;55:1564-7.
391. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
392. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup C, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:933-44.
393. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, Investigators V. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
394. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
395. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. 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.
396. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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.
397. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13.
398. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b4531.
399. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
400. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26:725-31.
401. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140-9.
402. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, Twigg SM, Yue DK, Wong J. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:3863-9.
403. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:958-67.
404. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:474-80.
405. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ.* 2002;324:939-942.
406. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med.* 2011;171:404-10.
407. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ. A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am Heart J.* 2011;161:p210-219.e1.
408. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380:807-14.
409. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorklund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB Sr, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA.* 2015;314:52-60.
410. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beggi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
411. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. 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.
412. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Moku M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthauer G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. 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.
413. 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.
414. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van deWerrf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
415. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–57.
416. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz L. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.
417. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Pérez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
418. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.
419. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
420. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias—time for a reassessment. *N Engl J Med*. 2011;365:481–4.
421. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ*. 1994;308:81–106.
422. Scherthauer G, Sattar N. Lessons from SAVOR and EXAMINE: some important answers, but many open questions. *J Diabetes Complic*. 2014;28:430–3.
423. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9:e1001321.
424. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, Leese G, Leslie P, McCrimmon RJ, Metcalfe W, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Sattar NA, Traynor JP, Colhoun HM. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA*. 2015;313:37–44.
425. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972–82.
426. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313:45–53.
427. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. 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.
428. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334:885–8.
429. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:404–11.
430. 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.
431. 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.
432. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management—is nice always good? *J Hypertens*. 2012;30:660–8.
433. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure*. 2014;23:3–16.
434. 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.
435. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard bloodpressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–16.
436. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
437. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407.
438. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201–7.
439. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann AN, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekeerf B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder B, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degehardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes GC, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham G, Grainger K, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcesnes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Michal R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodríguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sánchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HK, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, López AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
440. 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.
441. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001;322:531–6.
442. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55:195–200.
443. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *Jypertens*. 2008;26: 1505–26.
444. Mancia G, Faccchetti 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.
445. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883–91.
446. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, García-Escrich M, Gonzalez C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1228–34.
447. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1925–38.
448. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013;31:649–54.
449. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121–23.
450. 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.

451. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
452. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
453. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-42.
454. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007;116:700-5.
455. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
456. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
457. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
458. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-8.
459. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marín-Neto JA, Botelho RV, King SB 3rd, Nogueira M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello H Jr, Nicoletta EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-22.
460. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promis Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.
461. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wöhrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-63.
462. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.
463. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.
464. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. 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.
465. 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.
466. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-51.
467. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
468. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
469. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000248.
470. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510-20.
471. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
472. ASCEND. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>.
473. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*. 2007;8:21.
474. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Krum H, Storey E, Tonkin A, Wolfe R, Woods R, McNeil JJ. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPIirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust*. 2008;189:105-9.
475. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE) Trial. <http://www.arrivestudy.com>.
476. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-9.
477. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
478. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. 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.
479. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation*. 2015;132:40-6.
480. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-13.
481. 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.
482. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940-8.
483. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-3035.
484. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
485. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD009868.
486. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Álvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martínez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sánchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
487. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. Santschi V, Chiolerio A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2011;171:1441-53.
492. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2014;236:338-50.
493. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
494. Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation*. 2010;122:2078-88.

495. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzo D. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:409–21.
496. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR Jr, Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1514–63.
497. National Institute for Health and Care Excellence. Prevention of cardiovascular disease at the population level. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
498. EU platform on diet, physical activity and health. European Union, 2005. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/platform/docs/platform_charter.pdf
499. Bureau Europe'en des Unions de Consommateurs. The consumer case for EU legal restrictions on the use of artificial trans-fats in food. Position paper. Brussels: European Union, 2014. http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2014-010_the_consumer_case_for_eu_legal_restrictions_on_the_use_of_artificial_trans.pdf.
500. Webster J, Trieu K, Dunford E, Hawkes C. Target salt 2025: a global overview of national programs to encourage the food industry to reduce salt in foods. *Nutrients*. 2014;6:3274–87.
501. He FJ, Pombo-Rodriguez S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open*. 2014;4:e004549.
502. Romon M, Lommez A, Tafflet M, Basdevant A, Oppert JM, Bresson JL, Ducimetiere P, Charles MA, Borys JM. Downward trends in the prevalence of childhood overweight in the setting of 12-year school- and community-based programmes. *Public Health Nutr*. 2009;12:1735–42.
503. Veerman JL, Van Beeck EF, Barendregt JJ, Mackenbach JP. By how much would limiting TV food advertising reduce childhood obesity? *Eur J Public Health*. 2009;19:365–9.
504. Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond RA, Friel S, Thow AM, Kain J. Smart food policies for obesity prevention. *Lancet*. 2015;385:2410–21.
505. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet*. 2010;376:1261–71.
506. Grunert KG, Wills JM. A review of European research on consumer response to nutrition information on food labels. *J Public Health*. 2007;15:385–99.
507. Eyles H, Ni Mhurchu C, Nghiem N, Blakely T. Food pricing strategies, population diets, and non-communicable disease: a systematic review of simulation studies. *PLoS Med*. 2012;9:e1001353.
508. Powell LM, Chiqui JF, Khan T, Wada R, Chaloupka FJ. Assessing the potential effectiveness of food and beverage taxes and subsidies for improving public health: a systematic review of prices, demand and body weight outcomes. *Obesity Rev*. 2013;14:110–128.
509. Geaney F, Kelly C, Greiner BA, Harrington JM, Perry IJ, Beirne P. The effectiveness of workplace dietary modification interventions: a systematic review. *Prev Med*. 2013;57:438–47.
510. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet*. 2011;378:752–3.
511. Kriemler S, Zahner L, Schindler C, Meyer U, Hartmann T, Hebestreit H, Brunner-La Rocca HP, van Mechelen W, Puder JJ. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c785.
512. Global Advocacy Council for Physical Activity, International Society for Physical Activity and Health. The Toronto Charter for Physical Activity: a global call for action. *J Physical Activity Health*. 2010;7(Suppl 3):S370–85.
513. Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, Raine LB, Scudder MR, Drollette ES, Moore RD, Wu CT, Kamijo K. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics*. 2014;134:e1063–71.
514. Mendoza JA, Levinger DD, Johnston BD. Pilot evaluation of a walking school bus program in a low-income, urban community. *BMC Public Health*. 2009;9:122.
515. Patel MS, Asch DA, Volpp KG. Wearable devices as facilitators, not drivers, of health behavior change. *JAMA*. 2015;313:459–60.
516. Kerr J, Eves F, Carroll D. Six-month observational study of prompted stair climbing. *Prev Med*. 2001;33:422–7.
517. Exercise prescription for health—the green prescription. Dublin: RCSI House, 2013.
518. Mitchell MS, Goodman JM, Alter DA, John LK, Oh PI, Pakosh MT, Faulkner GE. Financial incentives for exercise adherence in adults: systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2013;45:658–67.
519. Huhman ME, Potter LD, Duke JC, Judkins DR, Heitzler CD, Wong FL. Evaluation of a national physical activity intervention for children: VERB campaign, 2002–2004. *Am J Prev Med*. 2007;32:38–43.
520. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott, 2014.
521. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:3316–21.
522. Leyk D, Rohde U, Hartmann ND, Preuss PA, Sievert A, Witzki A. Results of a workplace health campaign: what can be achieved? *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:320–7.
523. World Health Organization. Guidelines for implementation. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Articles 5.3, 8–14. Geneva:World Health Organization, 2011.
524. Lochen ML, Henrichsen SH, Grimsrud TK, Holmen TL, Gallefoss F. Use of snus during pregnancy is not without risk. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2012;132:932–3.
525. Arefalk G, Hambraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation*. 2014;130:325–32.
526. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Nilsson P, Pedersen N, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:771–9.
527. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. Personal Habits and Indoor Combustions. Smokeless Tobacco. 2012 [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf>].
528. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*. 2014;129:1972–86.
529. Iversen B, Jacobsen BK, Lochen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:659–67.
530. Gallefoss F, Holmen T, Grimsrud T, Henrichsen S, Løchen M-L. Snus under svangerskap er ikke ufarlig. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2012;132:932–3.
531. Lochen ML, Gram IT, Skattebo S, Kolstrup N. Tobacco images and texts in Norwegian magazines and newspapers. *Scand J Public Health*. 2007;35:31–8.
532. Anderson P. Global alcohol policy and the alcohol industry. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:253–7.
533. Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction*. 2009;104:179–90.
534. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
535. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: preventing the development of hazardous and harmful drinking. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph24>.
536. Her M, Giesbrecht N, Room R, Rehm J. Privatizing alcohol sales and alcohol consumption: evidence and implications. *Addiction*. 1999;94:1125–39.
537. Mann RE, Macdonald S, Stoduto LG, Bondy S, Jonah B, Shaikh A. The effects of introducing or lowering legal per se blood alcohol limits for driving: an international review. *Accid Anal Prev*. 2001;33:569–83.
538. Stockwell T. A review of research into the impacts of alcohol warning labels on attitudes and behaviour. British Columbia, Canada: Center for Addiction Research of BC, University of Victoria, 2006.
539. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD004148.
540. Brien SE, Ronsley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
541. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1328–35.
542. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1336–8.
543. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:328–32.
544. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoyalerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36:83–93b.
545. Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, Byrne M, Byrne MC, Newell J. Effect of tailored practice and patient care plans on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4220.
546. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, de Santiago A, Castellanos A, Diaz S, Obaya JC, Pedro-Botet J, Moral I, Lizarbe V, Moreno R, Pérez A, Cordero A, Fornes-Ubeda F, Serrano-Saiz B, Camafort-Babkowski M, Elosua R, Sans S, de Pablo C, Gil-Nunez A, de Alvaro-Moreno F, Armario P, Rico OC, Villar F, Lizcano A. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam Pract*. 2013;14:36.
547. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCOR-DOC survey. *Atherosclerosis*. 2010;213:598–603.
548. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G, Halcox JP, Masso-Gonzalez EL, Perk J, Szava O, Steg PG, Artalejo FR. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:541–50.
549. Byrne D, O'Connor L, Jennings S, Bennett K, Murphy AW. A survey of GPs awareness and use of risk assessment tools and cardiovascular disease prevention guidelines. *Irish Med J*. 2015;108:204–7.
550. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. 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.
551. 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.
 552. Allen JK, Dennison-Himmelfarb CR, Szanton SL, Bone L, Hill MN, Levine DM, West M, Barlow A, Lewis-Boyer L, Donnelly-Strozzo M, Curtis C, Anderson K. Community Outreach and Cardiovascular Health (COACH) Trial: a randomized, controlled trial of nurse practitioner/community health worker cardiovascular disease risk reduction in urban community health centers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:595-602.
 553. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:604-9.
 554. Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, Richter D, Pipilis A, Gotsis A, Tsaknakis T, Kartalis A, Kitsiou A, Toli K, Mantas I, Olympios C, Pras A, Lampropoulos S, Oikonomou K, Pappas C, Kranidis A, Anastasiou-Nana M, Triposkiadis F, Goudevenos I, Theodorakis G, Vardas P. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome—results from the countrywide TARGET study. *Int J Cardiol*. 2013;168:922-7.
 555. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD011273.
 556. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
 557. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:35-74.
 558. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007131.
 559. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ*. 2001;323:957-62.
 560. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2003;326:84.
 561. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart*. 2013;99:1421-30.
 562. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Hofer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, García-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:664-81.
 563. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrenghea D, Niebauer J, Mendes M. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:410-8.
 564. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:817-26.
 565. Gravely-Witte S, Leung YW, Nariani R, Tamim H, Oh P, Chan VM, Grace SL. Effects of cardiac rehabilitation referral strategies on referral and enrollment rates. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:87-96.
 566. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007130.
 567. Neubeck L, Redfern J, Fernandez R, Briffa T, Bauman A, Freedman SB. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:281-9.
 568. Piotrowicz E, Korzeniowska-Kubacka I, Chrapowicka A, Wolszakiewicz J, Dobraszkievicz-Wasilewska B, Batogowski M, Piotrowski W, Piotrowicz R. Feasibility of home-based cardiac telerehabilitation: results of TeleInterMed study. *Cardiol J*. 2014;21:539-46.
 569. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, Smith C, Walters DL. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100:1770-9.
 570. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. 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.

8. ANEXO WEB

En este epígrafe se recoge el anexo *web*, cuyo original está disponible en: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2016/05/23/ehw106.DC1/ehw106_Addenda.pdf.

3b. Cómo intervenir individualizadamente: intervención específica dirigida a una enfermedad: fibrilación auricular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica	71
3b.1. Fibrilación auricular.....	71
3b.1.1. Prevención de complicaciones cardiovasculares en fibrilación auricular	71
3b.1.2. Prevención de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular	71
3b.1.3. Fibrilación auricular sola	71
3b.2. Enfermedad coronaria.....	72
3b.3. Insuficiencia cardiaca crónica	73
3b.4. Enfermedad cerebrovascular	74
3b.5. Enfermedad arterial periférica	75
4. Figuras <i>web</i>	76
5. Tablas <i>web</i>	83
6. Bibliografía <i>web</i>	85

3b. CÓMO INTERVENIR INDIVIDUALIZADAMENTE: INTERVENCIÓN ESPECÍFICA DIRIGIDA A UNA ENFERMEDAD: FIBRILACIÓN AURICULAR, ENFERMEDAD CORONARIA, INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA, ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR, ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

3b.1. Fibrilación auricular

Mensaje clave

- La hipertensión en pacientes con fibrilación auricular (FA) duplica el riesgo de complicaciones CV y se debe tratar en todos sus grados.

Recomendaciones sobre fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular mediante los sistemas de puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc o CHADS ₂ y el riesgo de sangrado mediante el sistema de puntuación HAS-BLED y considerar el establecimiento de tratamiento antitrombótico	I	A	1,2
En pacientes de 65 o más años o con diabetes mellitus, se recomienda realizar un cribado por palpación del pulso, seguido por ECG cuando el pulso sea irregular, para detectar fibrilación auricular	I	B	1,2

ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

3b.1.1. Prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular

La FA es la arritmia más frecuente, con un riesgo calculado de por vida del 25%. La FA se asocia a un aumento del riesgo de muerte, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca (IC), tromboembolia, disfunción cognitiva, hospitalización y disminución de la calidad de vida¹. La FA se acompaña de un aumento del riesgo de IAM de aproximadamente 2 veces. El 20% de los accidentes cerebrovasculares están

causados por FA y el riesgo de accidente cerebrovascular es un 60% mayor en mujeres que en varones. La FA se puede detectar fácilmente. Se recomienda realizar un cribado oportunista de pacientes de 65 o más años o con diabetes mellitus (DM), mediante palpación del pulso durante al menos 30 s, seguido de un electrocardiograma (ECG) cuando se detecte pulso irregular^{2,3}.

El control de los pacientes con FA está dirigido a prevenir las complicaciones graves de la enfermedad cardiovascular (ECV) asociadas a la FA y se basa en el tratamiento antitrombótico con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K. Las recomendaciones sobre tratamiento antitrombótico deben basarse en los factores de riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia, además del riesgo de sangrado. La evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular con los sistemas de puntuación CHA₂DS₂-VASc o CHADS₂ incluye los factores de riesgo de accidente cerebrovascular más frecuentes. Se recomienda una evaluación del riesgo de sangrado mediante el sistema HAS-BLED para todos los pacientes con FA. La existencia de un alto riesgo residual de muerte en pacientes anticoagulados con FA sigue siendo un asunto importante en la prevención de la ECV. Para cuestiones relacionadas con el control de la frecuencia y el ritmo en pacientes con FA, se recomienda consultar las guías sobre el tratamiento de la fibrilación auricular^{2,3}.

3b.1.2. Prevención de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular

Muchos factores de riesgo de ECV clásicos son también factores de riesgo de FA, especialmente la edad, el tabaquismo, los hábitos de vida sedentarios, la obesidad, la hipertensión y la DM⁴. La hipertensión y la FA suelen coexistir, lo que conduce a duplicar todas las complicaciones CV y la mortalidad de los pacientes con FA. Otras condiciones clínicas asociadas a la FA son el hipertiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad renal crónica (ERC), la inflamación, el ácido úrico, la cirugía mayor, el consumo de alcohol y café y la AF de alto rendimiento³. La medición de la presión arterial (PA) de los pacientes con FA se debe realizar por monitorización auscultatoria estándar, ya que la monitorización automática de la PA es poco precisa en pacientes con FA. Además del tratamiento antitrombótico, el tratamiento antihipertensivo puede contribuir a reducir el riesgo de estos pacientes de alto riesgo. El objetivo principal es la reducción de la PA en sí misma, pero no hay datos suficientes para recomendar fármacos específicos⁵. No obstante, se debe considerar a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) fármacos de primera elección para pacientes con FA², seguidos por los bloqueadores beta y los antagonistas del receptor mineralocorticoideo. La obesidad y la DM en pacientes con FA aumentan el riesgo de ECV al crear un estado protrombótico. La DM está incluida en el índice de puntuación de riesgo para la evaluación del riesgo cerebrovascular, mientras que la obesidad no. No se conoce cuál es la intervención en la obesidad de los pacientes con FA con mejor relación coste-eficacia. Las intervenciones en los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida en pacientes con FA se han dirigido fundamentalmente a la AF, que probablemente se deba incentivar, pero los estudios no han mostrado un efecto de la AF en la ECV de pacientes con FA⁶. La presencia de cardiopatía isquémica y tabaquismo aumenta el riesgo de ECV a pesar del tratamiento antitrombótico. Por lo tanto, es fundamental que los pacientes dejen de fumar. Hay menos evidencia disponible sobre los efectos de las estatinas en los resultados clínicos CV mayores de los pacientes con FA. Se debe tratar a estos pacientes de acuerdo con las recomendaciones SCORE y no simplemente por tener FA.

3b.1.3. Fibrilación auricular sola

En sujetos con FA menores de 65 años, sin cardiopatía o hipertensión (FA sola) y sin factores de riesgo que precisen tratamiento anti-

trombótico, la FA no se asocia a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular o muerte y no se recomienda el tratamiento anti-trombótico. La FA sola es un diagnóstico de exclusión. El riesgo de accidente cerebrovascular de los pacientes jóvenes con FA sola aumenta a medida que se hacen mayores o se les desarrolla hipertensión, lo que subraya la importancia de realizar evaluaciones periódicas de los factores de riesgo^{2,3}.

3b.2. Enfermedad coronaria

Mensaje clave

- La prevención es crucial para los resultados a corto y largo plazo de la enfermedad coronaria (EC) y debe iniciarse lo antes posible, con un enfoque multidimensional que sea a la vez factible y eficaz. Se debe considerar un plan para el alta.

Recomendaciones sobre la enfermedad coronaria

	Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Evaluación del paciente	Se recomienda realizar una anamnesis que incluya los factores de riesgo de EC convencionales (p. ej., el estado glucémico) con revisión del curso clínico (complicado o no complicado) de SCA	I	A	7-9
	Se recomienda realizar un examen físico	I	C	9
	El ECG es un predictor de riesgo precoz: se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones que sea interpretado por un médico con experiencia. Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones adicional en caso de síntomas recurrentes o incertidumbre diagnóstica	I	B	9-11
	Se recomiendan derivaciones ECG adicionales (V3R,V4R,V7-V9) si hay sospecha de isquemia persistente cuando las derivaciones estándar no sean concluyentes	I	C	
	Se recomienda un ecocardiograma transtorácico en reposo de todos los pacientes para: a) excluir causas de angina alternativas; b) detectar anomalías regionales de la motilidad de la pared que indiquen EC; c) determinar la FEVI, para d) evaluar la función diastólica	I	B	9-11
	Se debe considerar la radiografía de tórax para pacientes con sospecha de IC	Ila	C	
	Se recomienda una evaluación de la carga arritmica (arritmias ventriculares, FA y otras taquiarritmias supraventriculares y bradicardia, bloqueo AV y defectos de la conducción intraventriculares)	I	A	7-9, 12,13
	Se debe considerar la monitorización ambulatoria de pacientes con sospecha de arritmias	Ila	C	
	Se debe considerar una prueba de esfuerzo para evaluar la eficacia del tratamiento médico o después de la revascularización o para ayudar a la prescripción de ejercicio después del control sintomático	Ila	B	9,14
	Se debe considerar la evaluación de la capacidad de esfuerzo y el umbral isquémico mediante una prueba de esfuerzo máximo (ergoespiometría si está disponible) para planificar el programa de entrenamiento físico	Ila	B	9,14
Se recomienda una prueba de esfuerzo con proyección de imagen para pacientes con anomalías del ECG en reposo que impidan la interpretación precisa de los cambios del ECG en esfuerzo	I	B	13	
Se debe considerar una prueba de esfuerzo con proyección de imagen para evaluar la gravedad funcional de las lesiones intermedias en la arteriografía coronaria	Ila	B	13	
Asesoramiento sobre actividad física	En presencia de una capacidad de esfuerzo > 5 MET sin síntomas, se recomienda volver a la actividad física habitual; en otro caso, el paciente debe retomar la actividad física al 50% de la capacidad máxima de esfuerzo e ir aumentando gradualmente. La actividad física debe consistir en una combinación de actividades como andar, subir escaleras, ir en bicicleta y entrenamiento físico aeróbico prescrito bajo supervisión médica	I	B	9,15, 16
Entrenamiento físico	Para pacientes en bajo riesgo, se recomienda realizar al menos 2 h/semana de ejercicio aeróbico al 55-70% de la capacidad máxima de trabajo (MET) o de la frecuencia cardiaca al inicio de los síntomas (≥ 1.500 kcal/semana). Para pacientes en riesgo moderado-alto, se recomienda un programa individualizado que debe empezar con menos del 50% de la capacidad máxima de trabajo (MET), ejercicios de resistencia durante al menos 1 h/semana, con 10-15 repeticiones por cada modalidad para moderar la fatiga (véase también la sección 3a.3)	I	B	9, 17-19
Asesoramiento nutricional/ dieta	Se recomienda que el consumo calórico esté equilibrado con el gasto energético (actividad física) para conseguir y mantener un IMC saludable. Se recomienda una dieta baja en colesterol y grasas saturadas (véase también la sección 3a.5)	I	C	9,15, 20
Control del peso	Se debe aconsejar a los pacientes con EC y peso normal que eviten ganar peso. Se recomienda insistir en cada visita médica en la necesidad de controlar el peso a través de un equilibrio adecuado de actividad física, ingesta calórica y programas conductuales formales cuando estén indicados para conseguir y mantener un IMC saludable. Si el perímetro de la cintura es ≥ 80 cm en mujeres o ≥ 94 cm en varones, se recomienda iniciar cambios en el estilo de vida y considerar estrategias terapéuticas de acuerdo con las indicaciones (véase también la sección 3a.6)	I	B	9,15, 20-23
Tratamiento lipídico	Se recomienda el tratamiento con estatinas de acuerdo con el perfil lipídico (véase también la sección 3a.7)	I	B	9,20, 21
	Se recomienda un control anual de lípidos, metabolismo de la glucosa y creatinina	I	C	
Monitorización de la PA	Se recomienda un enfoque estructurado (véase la sección 3a.9)	I	B	9,20, 24
Abandono del tabaco	Se recomienda un enfoque estructurado (véase la sección 3a.4)	I	B	9,20
Atención psicosocial	Se debe considerar un cribado de factores de riesgo psicosociales (véase la sección 2.4.2)	Ila	B	9,16, 20
	Se recomiendan las intervenciones conductuales multimodales (véase las secciones 3a.1 y 3a.2)	I	A	9,16, 20

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; MET: equivalentes metabólicos; PA: presión arterial; PCI: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

El control de las manifestaciones agudas de la EC y las complicaciones asociadas, así como el tratamiento y la vigilancia posteriores, deben realizarse de acuerdo con las guías^{7,8,10-14,25}.

Más allá de esto, los supervivientes necesitan un apoyo estructurado para restablecer su calidad de vida y mantener o mejorar su capacidad funcional²⁰. Se recomienda una intervención profesional e integral en el estilo de vida, basada en modelos conductuales de cambio, con diferentes estrategias, desde las modalidades más básicas, en la familia, hasta las más estructuradas y complejas, de acuerdo con la evaluación del riesgo CV y las enfermedades concomitantes^{9,10,20}. El control de los factores de riesgo, en términos de control eficaz del riesgo, asesoramiento sobre la AF, apoyo psicosocial y prescripción adecuada de (y adherencia a) fármacos cardioprotectores, es un aspecto esencial para ayudar a los pacientes a recuperar una vida lo más completa posible^{15-17,21-24,26,27}. A corto plazo, los pacientes coronarios tienen un riesgo elevado, por lo que las medidas preventivas son fundamentales.

La prescripción y la adherencia a las recomendaciones conductuales en la atención inmediatamente posterior al evento en pacientes con EC deben tener una prioridad tan alta como otras medicaciones preventivas y estrategias invasivas, y justifican la inversión dirigida a crear programas que mejoren sistemáticamente el grado de modificación precoz del estilo de vida y la prevención. En el estudio clínico aleatorizado OASIS-5, realizado a partir de una cohorte de gran tamaño de pacientes con EC de diversos países²⁶, la adherencia a los consejos conductuales (dieta, AF y abandono del consumo de tabaco) después de un evento agudo de EC se asoció a un riesgo de recurrencia significativamente menor. Los beneficios se observaron precozmente (< 6 meses) y cada modificación conductual tuvo un efecto aditivo. Por consiguiente, la evaluación clínica, el control de los factores de riesgo y las políticas conductuales deben iniciarse lo antes posible en el contexto agudo. Desafortunadamente, una gran proporción de pacientes siguen sin lograr los objetivos de estilo de vida, factores de riesgo y objetivos terapéuticos²⁸ y la participación en programas de prevención sigue siendo baja²⁹. Para conectar de manera adecuada la fase aguda y la posaguda y favorecer la continuidad en la atención y la prevención, es fundamental tener un plan de alta, ya que permite seleccionar y organizar el siguiente ámbito de atención de salud más adecuado, promueve los aspectos educativos y preventivos del paciente y su familia y permite organizar el seguimiento. Un informe de alta detallado puede contribuir a ello³⁰: más allá del diagnóstico primario y secundario, las descripciones de los procedimientos y el progreso clínico, se debe indicar claramente los conceptos relacionados con la prevención y las recomendaciones orientadas al control general e individual de los factores de riesgo, la intervención en el estilo de vida, el tratamiento farmacológico y el modo en que se va a realizar el seguimiento.

Lagunas en la evidencia

- A pesar de que los beneficios de las estrategias de prevención en pacientes con EC se han demostrado en los estudios observacionales, sigue sin definirse cuál es la mejor táctica general, en qué contexto y con qué duración.

3b.3. Insuficiencia cardiaca crónica

Mensaje clave

- La prevención de la ECV en pacientes con IC debe iniciarse lo antes posible y consistir en una estrategia integrada multifactorial.

La IC es una enfermedad frecuente, incapacitante y mortal que produce ingresos hospitalarios frecuentes debido a eventos CV³⁹. Los pacientes con IC tienen un riesgo elevado y merecen una atención especial a través de una intervención multifacética y multidisciplinaria, que debe iniciarse lo antes posible²⁶ y después³¹ del ingreso, para establecer una prevención estructurada a lo largo de la vida. Es funda-

mental iniciar el tratamiento clínico y la evaluación de riesgo durante el ingreso^{11,32} y la selección de una prueba en la práctica diaria debe tener en cuenta la disponibilidad, la experiencia del equipo y las ventajas/desventajas, y en caso de que haya varias preguntas, qué prueba es la que mejor puede responderlas. La prevención CV se debe extender también al asesoramiento sobre AF, apoyo psicológico e información sobre la relación paciente/cuidador³¹. La fase clínica puede tener impacto en las recomendaciones sobre medidas preventivas, ya que la IC avanzada puede asociarse a una disminución de la PA y el perfil lipídico, ECV concomitante y enfermedades no CV (como FA, arritmias ventriculares, EC no revascularizable, accidente cerebrovascular/AIT previo, DM, anemia, ferropenia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, disfunción hepática, apnea del sueño, disfunción cognitiva, depresión, etc.) y a estrategias futuras (terapia con dispositivo, trasplante cardiaco y apoyo circulatorio mecánico) que requieran intervenciones especializadas¹¹.

Aunque el tratamiento de la congestión es un aspecto esencial en la mejora de los síntomas y el riesgo de reingreso, el tratamiento debe extenderse más allá de la diuresis, ya que la prevención de eventos CV adversos exige también reducir el daño cardiaco inhibiendo las respuestas sistémicas maladaptativas y el control de las principales comorbilidades. Los tratamientos de la IC que salvan la vida se deben prescribir de acuerdo con las recomendaciones¹¹. Si bien el estado y el progreso clínico del paciente pueden tener valor informativo, los sistemas de monitorización que dependen menos del paciente también son interesantes⁴⁰. Debido a que la mayoría de los reingresos por empeoramiento de la IC se atribuyen, al menos en parte, a un mal autocuidado del paciente, la falta de adherencia a las medicaciones y los consejos dietéticos y no actuar contra el empeoramiento sintomático, el autocuidado es fundamental en la prevención CV⁴¹.

Antes del alta se debe considerar y comentar con el paciente y los cuidadores diversos temas. Hay que organizar un plan para el alta que permita establecer una estrategia de control adecuada orientada a prevenir los reingresos CV: no debe haber congestión y tiene que establecerse un régimen diurético oral estable durante al menos 48 h¹¹. Se tiene que optimizar todo lo posible el tratamiento a largo plazo y ofrecer instrucciones adecuadas al paciente y la familia/cuidadores. El tratamiento previo y posterior al alta debe seguir los estándares de atención y los objetivos terapéuticos recomendados en las guías de la ESC¹¹.

Se debe prescribir una pauta de entrenamiento con ejercicios físicos a los pacientes ambulatorios como parte fundamental de la prevención en la IC estable^{35,36}. Puesto que los pacientes con IC sufren intolerancia al ejercicio debido a cambios maladaptativos incluso cuando reciben tratamiento médico óptimo^{42,43}, el entrenamiento físico puede ayudar a mejorar los síntomas y el estado clínico. El estudio HF-ACTION ha demostrado una reducción del 7% de la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por cualquier causa, incluso después de ajustar por predictores de mortalidad preespecificados³⁶. No obstante, la adherencia es un aspecto esencial⁴⁴ y debe buscarse un equilibrio entre la eficacia y la seguridad al establecer la intensidad del ejercicio⁴⁵. Los protocolos de entrenamiento físico varían en la mayoría de estudios clínicos (véase también la sección 3a.3), aunque se suele emplear ejercicio entre moderado e intenso (50-60% del VO_{2máx}), que conduce a una mejora media del 17% en la captación de oxígeno máxima⁴⁶. En pacientes estables seleccionados, los intervalos de entrenamiento de alta intensidad pueden producir mejoras en la VO_{2máx} incluso mayores³⁷. Antes de iniciar cualquier programa de entrenamiento físico, es preciso realizar una evaluación de la estabilidad clínica y el estado funcional^{17,38}, para lo que se ha propuesto un diagrama de flujo integral³⁸.

Las recomendaciones sobre prevención y las modalidades de intervención en la IC con fracción de eyección del VI conservada son similares a las de la IC con fracción de eyección reducida; en concreto, el tratamiento con entrenamiento físico se ha demostrado eficaz, por lo que se debe recomendar⁴⁷⁻⁴⁹.

Recomendaciones sobre insuficiencia cardiaca crónica

	Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Evaluación del paciente	Se recomienda el control del estado de los fluidos mediante la evaluación de signos y síntomas	I	B	11,31
	Se recomienda la identificación de los factores precipitantes CV y no CV	I	B	11,31,32
	La ecocardiografía transtorácica es el método de elección para la evaluación de la función miocárdica sistólica y diastólica de los ventrículos izquierdo y derecho	I	A	11,31,33
	Se recomienda un ECG de 12 derivaciones de todos los pacientes con IC para determinar el ritmo cardiaco, la frecuencia cardiaca, la morfología y la duración del complejo QRS y detectar otras anomalías relevantes. Esta información es necesaria para planificar y monitorizar el tratamiento	I	C	
	Se recomiendan las siguientes pruebas diagnósticas para la evaluación inicial de un paciente con IC de nuevo diagnóstico con el fin de determinar la adecuación del paciente a un tratamiento particular, detectar causas reversibles/tratables de IC y comorbilidades que interfieran con la IC: análisis de sangre (péptidos natriuréticos, recuento sanguíneo completo –hemoglobina/hematocrito, recuento leucocitario y plaquetario– potasio, creatinina sérica con TFGe, proteína C reactiva, ácido úrico, pruebas de función renal y tolerancia a la glucosa, HbA _{1c} , perfil lipídico en ayunas, TSH, ferritina, saturación de transferrina, hierro/CTFH	I	B	11,31,33
	Se debe considerar pruebas de laboratorio adicionales para pacientes ingresados por IC aguda basándose en las indicaciones clínicas	IIa	C	
	Se recomienda radiografía de tórax de pacientes con IC para detectar/excluir enfermedades pulmonares alternativas u otras enfermedades que puedan contribuir a la disnea. También puede identificar congestión/edema y es más útil en pacientes con sospecha de IC aguda	I	C	
	Se debe considerar una prueba de esfuerzo (ergoespirometría si está disponible) para pacientes con IC, para prescribir un programa adecuado de entrenamiento físico y discriminar el origen de una disnea de causa desconocida	IIa	C	34
	Se debe considerar una prueba de esfuerzo (ergoespirometría si está disponible) para pacientes con IC para detectar isquemia miocárdica reversible	IIb	C	33
	Se recomienda una prueba de esfuerzo (ergoespirometría si está disponible) para pacientes con IC como parte de la evaluación para trasplante cardiaco o soporte circulatorio mecánico	I	C	–
Se debe considerar otras pruebas diagnósticas, de imagen o no, en situaciones clínicas seleccionadas	IIa	B	11,31,32	
Se recomienda asesoramiento sobre la actividad física	I	B	11,31,32	
Entrenamiento físico	Se recomienda entrenamiento físico aeróbico	I	A	35,36
	Se puede considerar un entrenamiento con intervalos de alta intensidad para pacientes seleccionados	IIb	B	37
	Se debe considerar un entrenamiento respiratorio	IIa	B	17,38
	Se puede considerar un entrenamiento de resistencia	IIb	C	17,38
Se recomienda manejar el control del peso, la caquexia y la obesidad (véase también la sección 3a.6)	I	C	11,31,32	
Se debe considerar un asesoramiento nutricional/dietético (véase también la sección 3a.5)	IIa	C	11,31,32	
Atención psicosocial	Se debe considerar el cribado psicosocial (véase la sección 2.4.2)	IIa	C	11,31,32
	Se recomienda la atención psicosocial (véase las secciones 3a.1 y 3a.2)	I	A	11,31,32
Se debe considerar el autocuidado	IIa	B	11,32	
Se debe considerar la monitorización domiciliaria	IIa	B	11,32	

CTFH: capacidad total de fijación del hierro; CV: cardiovascular; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardiaca; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TSH: tirotrópica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Lagunas en la evidencia

- Los biomarcadores pueden guiar el tratamiento de pacientes hospitalizados con IC, pero se necesita más evidencia.

3b.4. Enfermedad cerebrovascular**Mensaje clave**

- El control del riesgo CV de los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular isquémico previo es, en general, comparable al de los pacientes con otras complicaciones isquémicas de la aterosclerosis. No obstante, los tratamientos pueden diferir según el tipo de accidente cerebrovascular (isquémico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea o trombosis del seno venoso cerebral) y las causas.

Recomendaciones sobre la enfermedad cerebrovascular

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con AIT o accidente cerebrovascular, se recomienda investigar la causa del evento e instaurar un programa de prevención de enfermedad cardiovascular ajustado al tipo y la causa de accidente cerebrovascular (están disponibles las guías específicas)	I	A	2, 50-53

AIT: accidente isquémico transitorio.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

El control del riesgo CV de los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular isquémico previo es, en general, comparable al de los pacientes con otras complicaciones isquémicas de la aterosclerosis. No obstante, los tratamientos pueden diferir según el tipo de accidente cerebrovascular (isquémico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea o trombosis del seno venoso cerebral) y las causas (p. ej., cardioembolia, aterosclerosis de las grandes arterias o enfermedad de vaso pequeño son las más importantes entre las múltiples causas potenciales de enfermedad cerebral isquémica). Se puede encontrar los detalles en las guías recientes^{2,50-53}. En este apartado se comentan algunos aspectos específicos de los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular.

En los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular incluidos en el estudio clínico aleatorizado SPARCL, tanto 40 mg de simvastatina como 80 mg de atorvastatina redujeron el riesgo de eventos CV mayores a largo plazo, pero solo la atorvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente^{54,55}. La mayoría de los pacientes incluidos habían tenido un evento cerebral isquémico y el número de pacientes con hemorragia intracerebral o subaracnoidea previa incluidos en los estudios clínicos con estatinas era demasiado pequeño para recomendar el inicio de tratamiento con una estatina o retirar la estatina que el paciente estuviera tomando en el momento de la hemorragia⁵¹. Esto también se aplica a los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular isquémico de origen cardioembólico. A pesar de que previamente se había indicado lo contrario, no hay evidencia que demuestre que el uso de estatinas se asocie a un riesgo aumentado de hemorragia intracerebral⁵⁶. No hay datos suficientes sobre los efectos de otras estatinas u otros tratamientos reductores del colesterol en pacientes con AIT o accidente cerebrovascular y tampoco hay datos relevantes que apunten a beneficio con tratamientos dirigidos a un objetivo específico de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en esta población⁵⁰.

En general, iniciar la reducción de la PA en las primeras 48 h después del accidente cerebrovascular no mejora el resultado^{57,58} excepto, posiblemente, en pacientes que han tenido una hemorragia intracerebral espontánea en las 6 h previas y tienen una PA sistólica (PAS) ≥ 150 mmHg. En estos pacientes, es probable que la disminución intensiva de la PA (con un objetivo de PAS < 140 mmHg que alcanzar en la primera hora) tenga un beneficio moderado⁵⁹.

En los pacientes con accidente cerebrovascular o AIT ocurrido más de 1 semana antes, el uso de fármacos para reducir la PA disminuye el riesgo de EC o accidente cerebrovascular (recurrente)⁶⁰. No se conoce cuál es el régimen terapéutico óptimo para esta población debido a que se han probado muy pocas estrategias en ensayos clínicos suficientemente grandes. La mayor evidencia de beneficio es con los diuréticos solos o en combinación con un IECA^{50,61}. En el *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS), la reducción relativa del riesgo de accidente cerebrovascular recurrente con la combinación de indapamida y perindopril fue independiente de la PA basal⁶² y la reducción del riesgo fue mayor cuando la disminución de la PAS era más pronunciada⁶³. Sin embargo, los datos son escasos y la evidencia no es concluyente. Por este motivo, parece razonable basar la elección del fármaco específico y el objetivo de PA en las características individuales del paciente, tal y como se describe en otros apartados de esta guía.

En los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular isquémico de origen presumiblemente aterosclerótico, la combinación de 30-300 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS) con 200 mg de dipiridamol 2 veces al día se ha asociado a una mayor reducción del riesgo de eventos CV mayores que el AAS solo⁶⁴. La administración de 75 mg diarios de clopidogrel es tan eficaz como la combinación de AAS y dipiridamol, pero tiene menos efectos secundarios⁶⁵. A los pacientes con AIT o accidente cerebrovascular isquémico de origen presumiblemente cardioembólico o por estenosis carotídea o de arteria vertebral se los debe tratar de acuerdo con las guías pertinentes^{2,50}.

Hay una considerable falta de evidencia sobre la prevención de ECV en pacientes con aneurisma intracraneal sin rotura y sobre la pre-

vencción secundaria después de una hemorragia intracraneal durante el tratamiento con anticoagulantes orales o de una hemorragia subaracnoidea, por lo que es imprescindible realizar estudios clínicos aleatorizados en estas condiciones.

Lagunas en la evidencia

- No se sabe si los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K reducen más eficazmente que los fármacos antiplaquetarios el riesgo de eventos CV futuros en los pacientes con accidente cerebrovascular de causa desconocida.
- Se desconoce cuál es la estrategia de prevención secundaria óptima después de una hemorragia subaracnoidea.

3b.5. Enfermedad arterial periférica

Mensajes clave

- La enfermedad arterial periférica (EAP) es asintomática en una gran cohorte de pacientes.
- El tratamiento preventivo es idéntico al tratamiento preventivo coronario y carotídeo, pero no hay estudios específicos sobre la población con EAP ni sobre los objetivos terapéuticos específicos.

Recomendaciones sobre enfermedad arterial periférica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda que todos los pacientes con EAP tengan unos valores controlados de PA $< 140/90$ mmHg	I	A	66-68
Se recomienda el tratamiento antiplaquetario	I	A	69
Se recomienda el tratamiento con estatinas	I	A	70
Se recomienda tratamiento con IECA para pacientes con EAP sintomática e hipertensión	I	A	66
Se recomienda el entrenamiento físico a todos los pacientes con EAP	I	A	71
Se debe aconsejar el abandono tabáquico a todos los pacientes con EAP fumadores	I	B	72
Se debe considerar el tratamiento con un IECA para pacientes con EAP sintomática sin hipertensión	Ila	A	66
Se debe considerar los bloqueadores beta	Ila	B	73

EAP: enfermedad arterial periférica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

La principal prueba no invasiva para el diagnóstico de la EAP de extremidades inferiores es el ITB. En personas sanas, el ITB es $> 1,0$. Normalmente se usa un ITB $< 0,90$ para definir la EAP. La sensibilidad y la especificidad actuales están en torno al 79 y el 96% respectivamente⁷⁴. Para el diagnóstico en el contexto de la atención primaria, un ITB $< 0,8$ o la media de 3 ITB $< 0,90$ han tenido un valor predictivo positivo $\geq 95\%$; un ITB $> 1,10$ o la media de 3 ITB $> 1,00$ han tenido un valor predictivo negativo $\geq 99\%$ ⁷⁵.

El estudio alemán *German Epidemiologic Trial on Ankle Brachial Index* ha incluido a 6.880 pacientes de 65 o más años y ha demostrado que el 21% de la cohorte tenía EAP asintomática o EAP sintomática⁷⁶.

El valor del ITB también se correlaciona con la gravedad de la EAP, con alto riesgo de amputación cuando el ITB es $< 0,50$. En general, se requiere un cambio del ITB $> 0,15$ para considerar que se ha producido un empeoramiento de la perfusión de la extremidad inferior con el paso del tiempo o una mejora de la perfusión de la extremidad inferior después de la revascularización.

El consumo de tabaco es un importante factor de riesgo de EAP. En la población general, fumar ha aumentado el riesgo de EAP entre 2 y 6 veces⁷².

Las estatinas reducen el riesgo de mortalidad, eventos CV y accidentes cerebrovasculares en pacientes con EAP con o sin EC⁷⁰. El metanálisis *Antithrombotic Trialists' Collaboration*⁶⁹ ha combinado los resultados procedentes de 42 estudios clínicos aleatorizados que habían incluido a 9.706 pacientes con claudicación intermitente o cirugía de revascularización arterial o angioplastia. La incidencia de muerte vascular, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en el seguimiento disminuyó entre los que recibieron tratamiento con fármacos antiplaquetarios significativamente, un 23% respecto al placebo. La eficacia del clopidogrel comparado con AAS se ha estudiado en el ensayo clínico aleatorizado *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events* (CAPRIE), que ha incluido un subgrupo de 6.452 pacientes con EAP⁷⁷. Después de 1,9 años de seguimiento, la incidencia anual combinada de muerte vascular, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en el grupo de EAP fue del 3,7 y el 4,9% en los grupos de clopidogrel y AAS respectivamente, con una disminución significativa del 23,8% en el grupo de clopidogrel y sin diferencias mayores en cuanto a seguridad.

El tratamiento con IECA tiene un efecto beneficioso más allá de la reducción de la PA en grupos de alto riesgo. En el estudio HOPE, el ramipril redujo significativamente en un 25% los eventos CV en pacientes con EAP sintomática sin fracción de eyección baja conocida o IC⁶⁶. El estudio ONTARGET ha demostrado la equivalencia del telmisartán respecto al ramipril en estos pacientes⁶⁷.

Es importante señalar que los bloqueadores beta no están contraindicados para pacientes con EAP. Un metanálisis de 11 estudios clínicos controlados y aleatorizados ha encontrado que los bloqueadores beta no afectaban de modo adverso a la capacidad para caminar o los síntomas de claudicación intermitente de los pacientes con EAP de leve a moderada⁷³.

Se puede tratar los síntomas de manera conservadora o invasiva. Para los pacientes con EAP, la terapia de entrenamiento físico es eficaz para mejorar los síntomas y aumentar la capacidad de esfuerzo. En un metanálisis⁷¹ se ha demostrado que el ejercicio mejora significativamente el tiempo máximo de marcha, comparado con el tratamiento habitual o placebo, con una mejora general de la capacidad para andar. Los tipos de ejercicios variaban desde el entrenamiento de fuerza a la marcha con bastones (*pole striding*) y ejercicios de las extremidades inferiores y superiores, normalmente en sesiones supervisadas, al menos 2 veces por semana. El cilostazol, el naftidrofuril y la pentoxifilina mejoraron la distancia máxima sin dolor. Para otras opciones, se puede consultar la guía de la ESC sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad arterial periférica⁷⁰.

Lagunas en la evidencia

- Hay pocos estudios específicos sobre la población con EAP. La mayor parte de los resultados proceden de pacientes con EC y EAP concomitantes. Se requieren datos más específicos sobre la población con EAP.

4. FIGURAS WEB

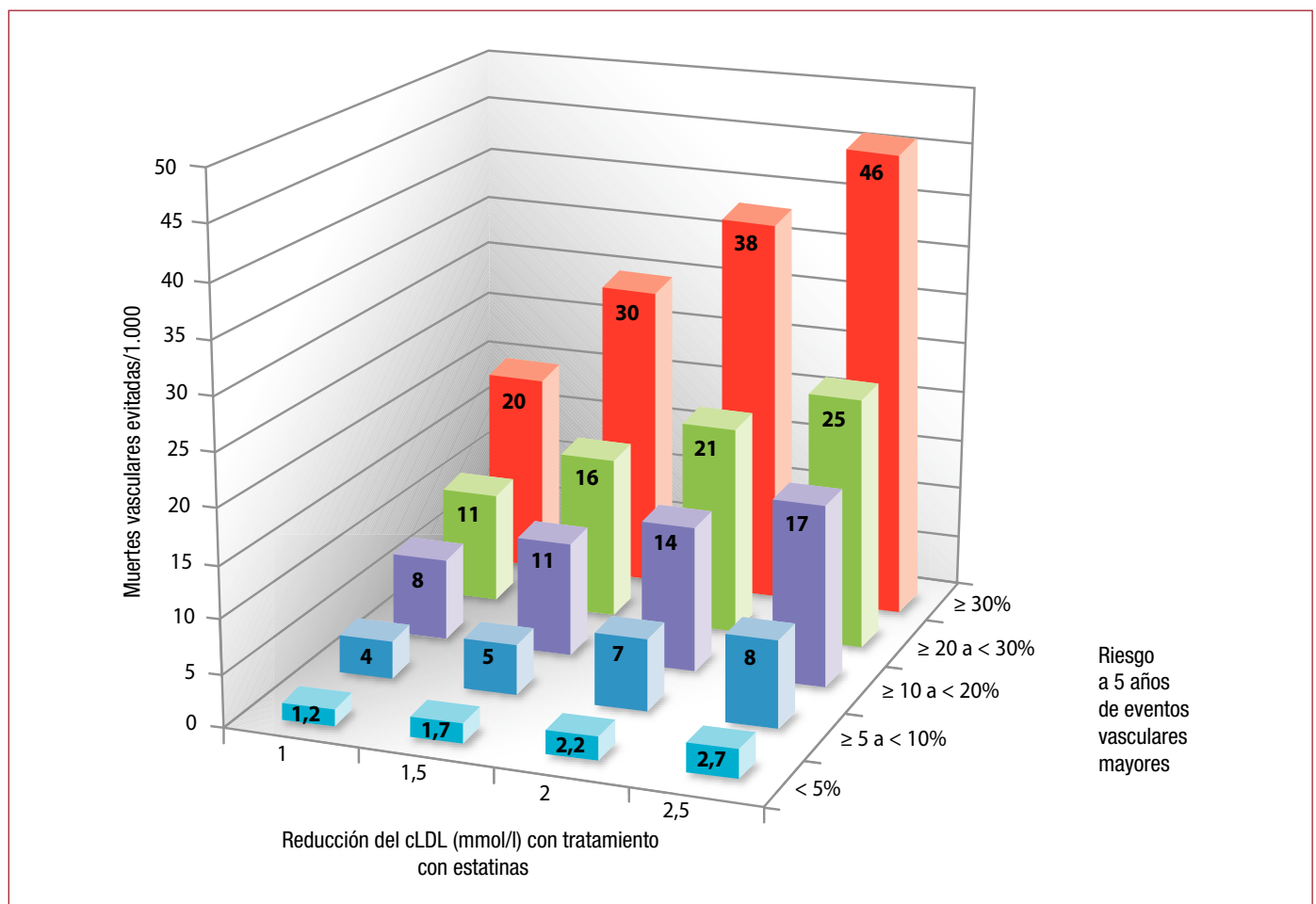


Figura A web. Muertes vasculares predichas evitadas en 5 años reduciendo el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad mediante tratamiento con estatinas en los diferentes niveles de riesgo de enfermedad cardiovascular; cuanto mayor es el riesgo basal, más alto es el número de muertes evitadas por una intervención adecuada (Jackson R, Kerr A, Wells S. Vascular risk calculators essential but flawed clinical tools? *Circulation*. 2013;127:1929-31). cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

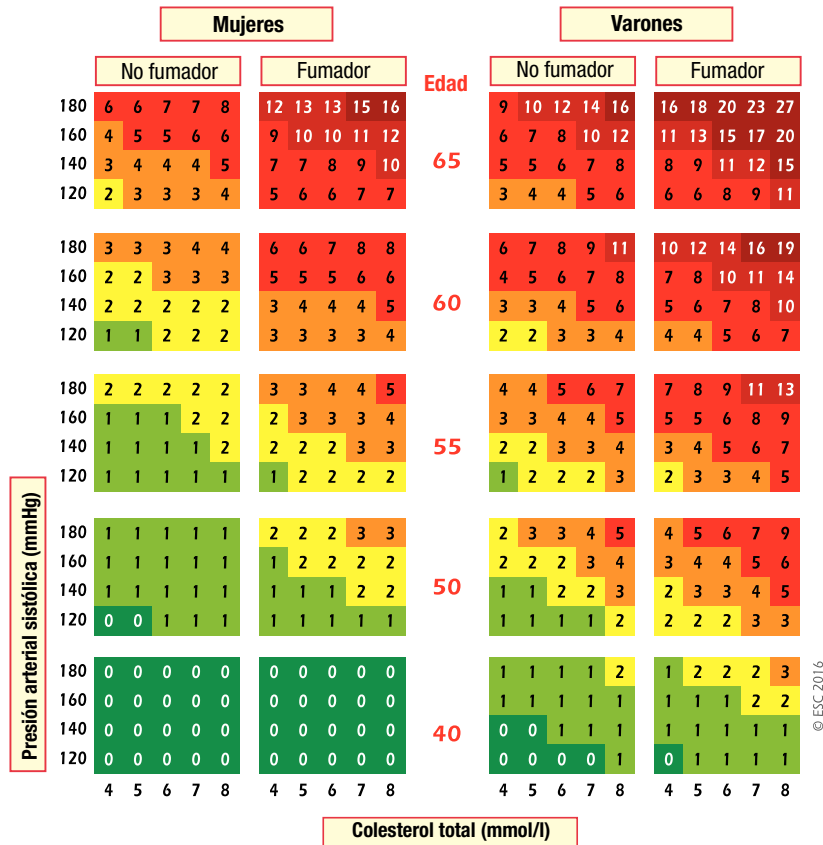


Figura B web. Tabla SCORE para usar en áreas de bajo riesgo: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 0,8 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

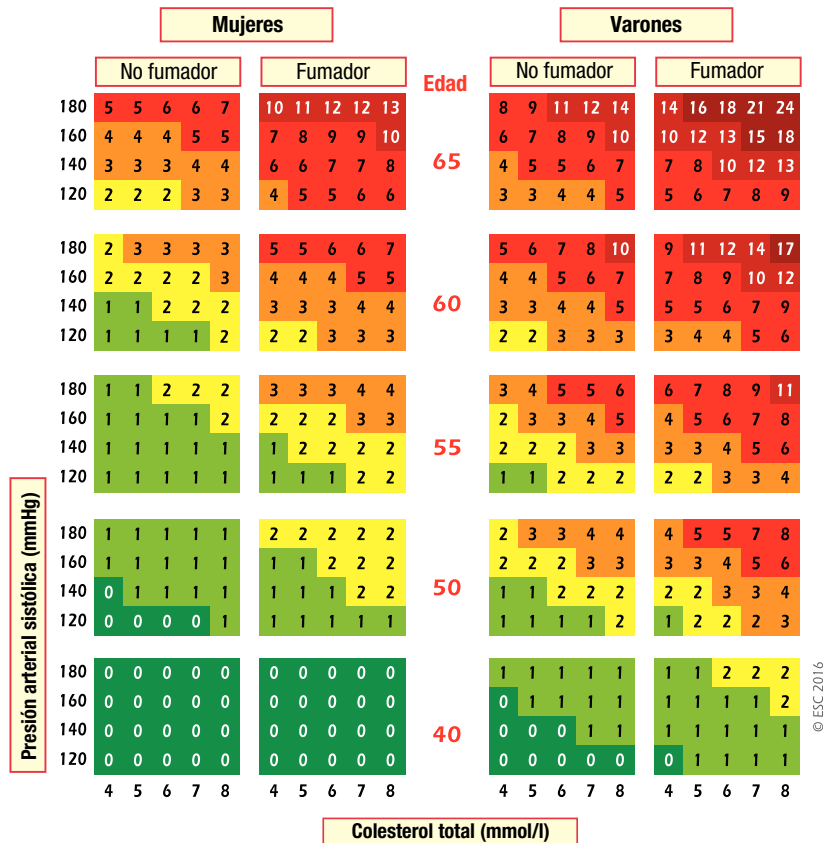


Figura C web. Tabla SCORE para usar en áreas de bajo riesgo: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 1,0 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

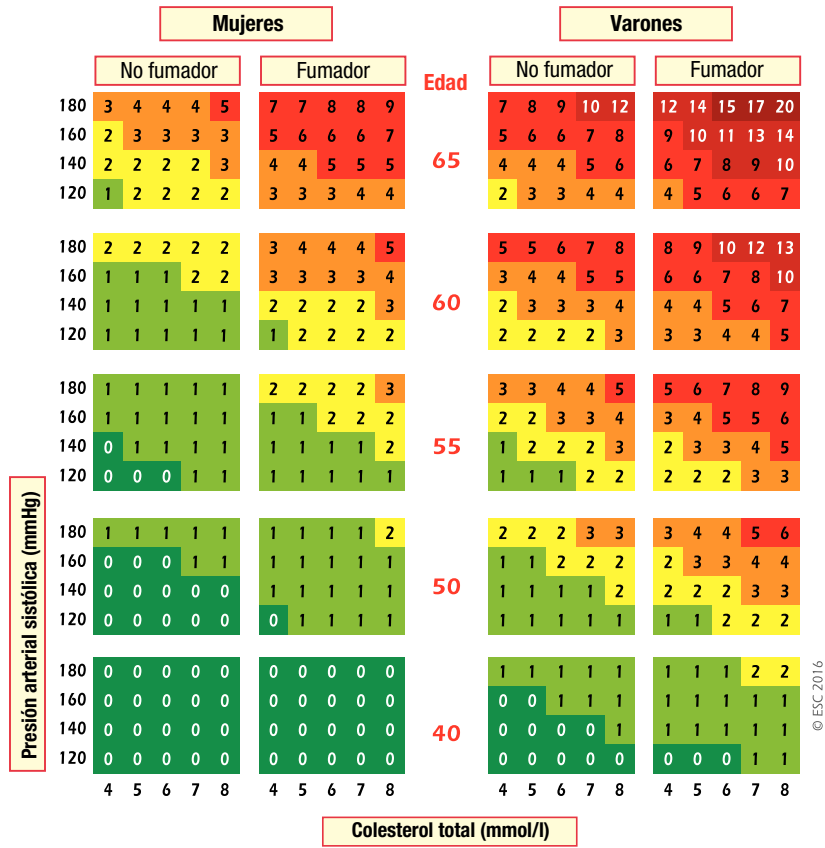


Figura D web. Tabla SCORE para usar en áreas de bajo riesgo: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 1,4 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

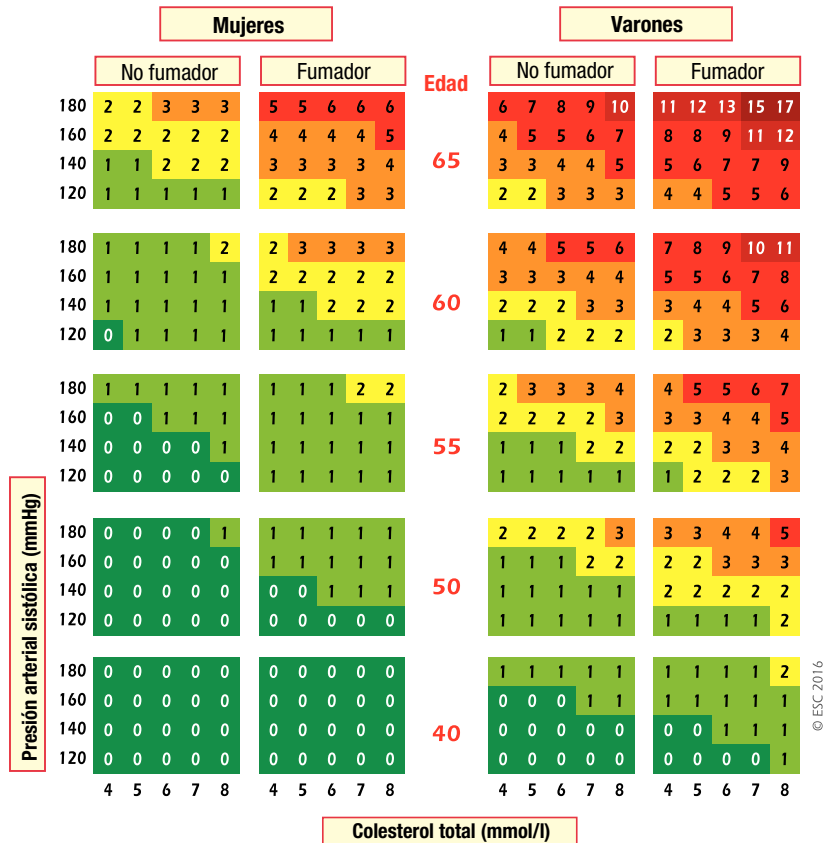


Figura E web. Tabla SCORE para usar en áreas de bajo riesgo: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 1,8 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

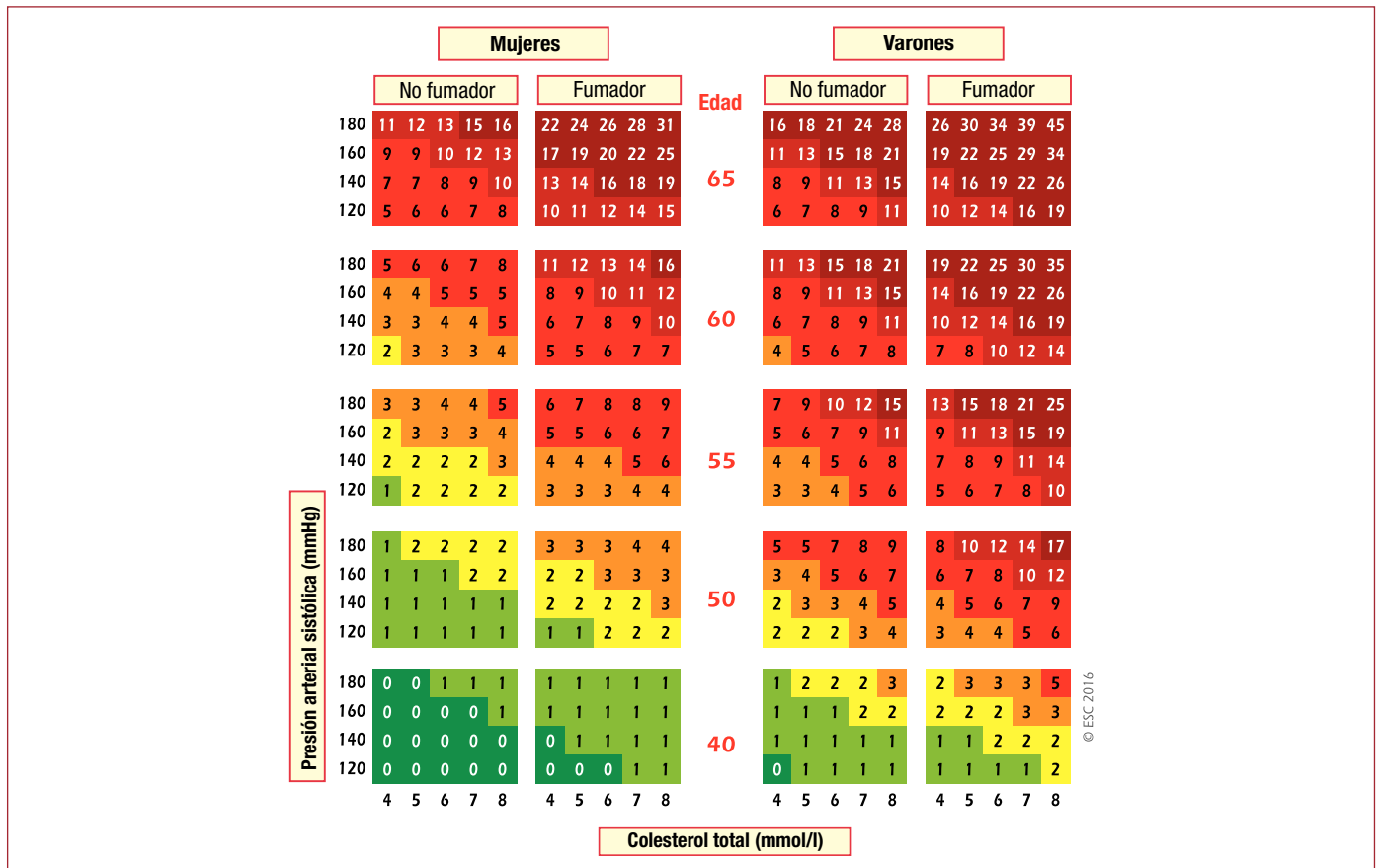


Figura F web. Tabla SCORE para usar en áreas de riesgo alto: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 0,8 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

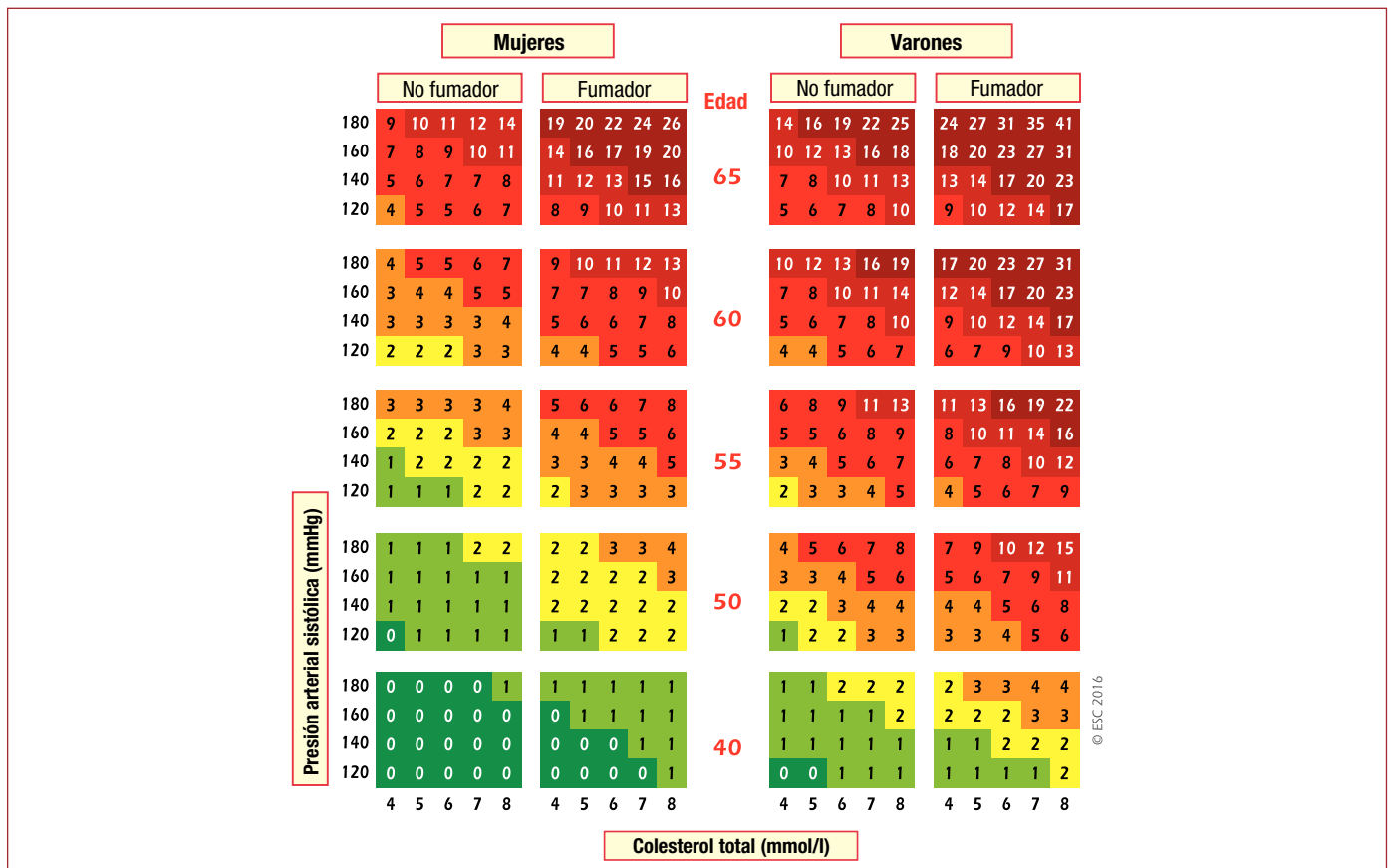


Figura G web. Tabla SCORE para usar en áreas de riesgo alto: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 1,0 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

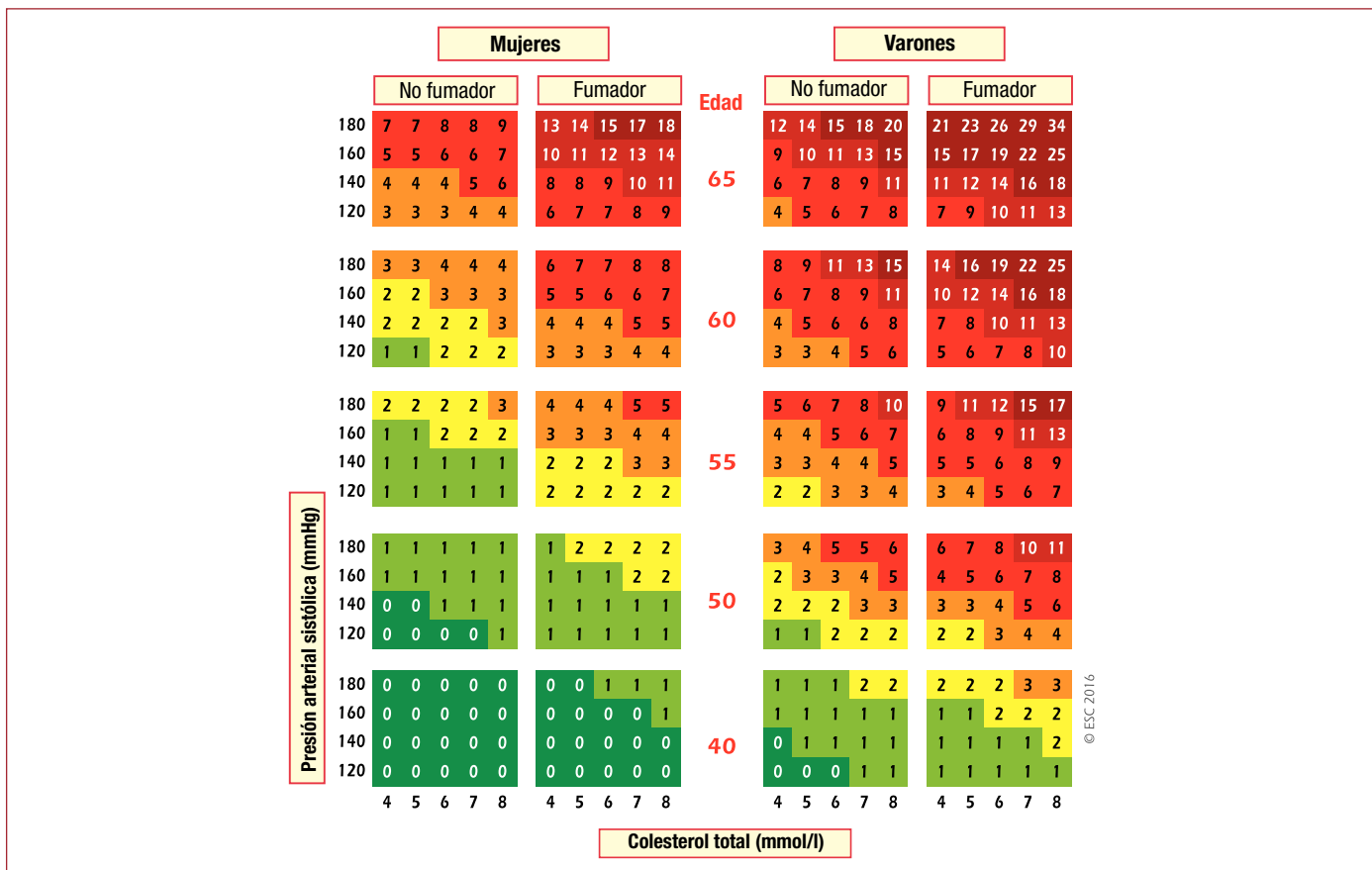


Figura H web. Tabla SCORE para usar en áreas de riesgo alto: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 1,4 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

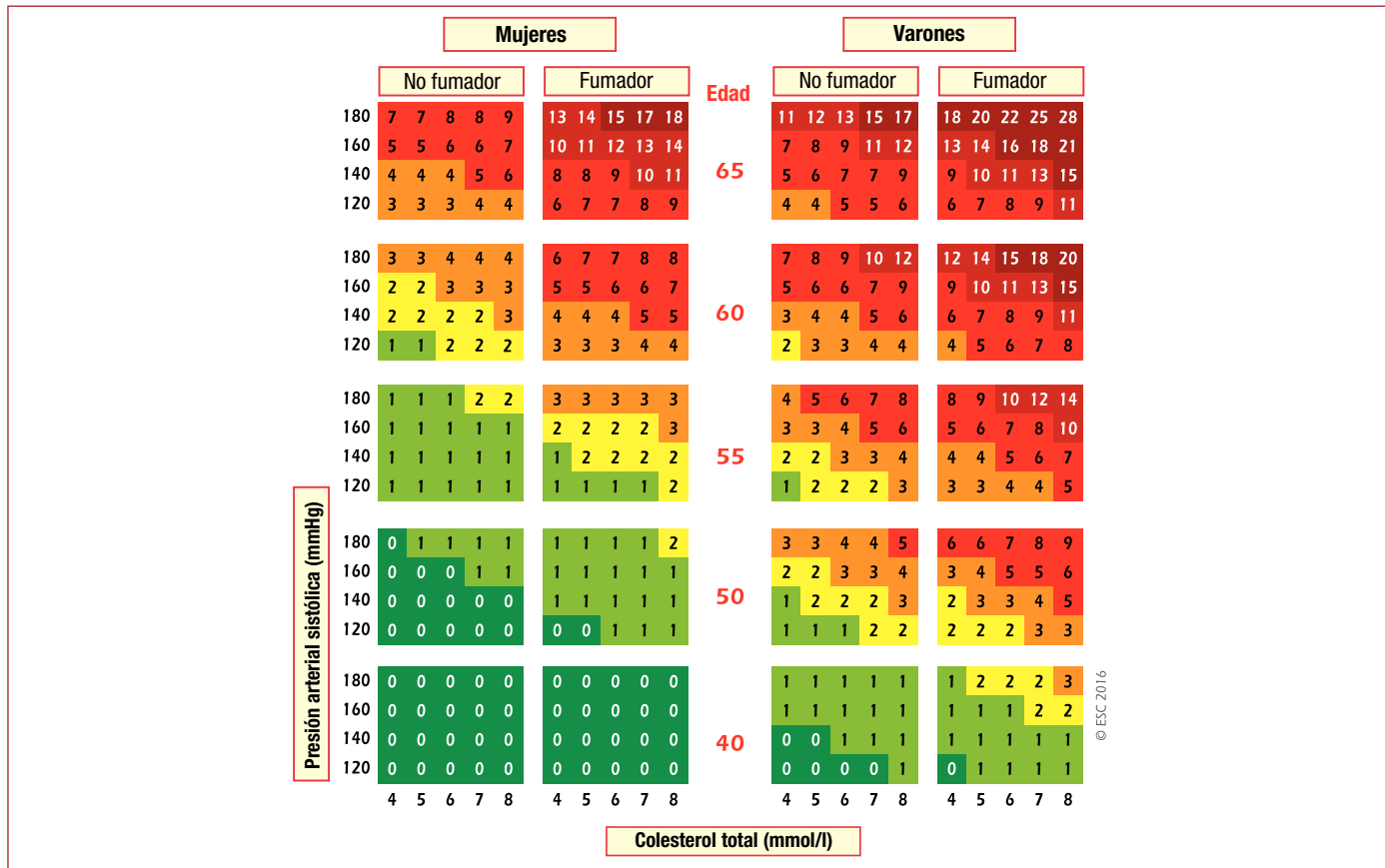


Figura I web. Tabla SCORE para usar en áreas de riesgo alto: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, 1,8 mmol/l. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

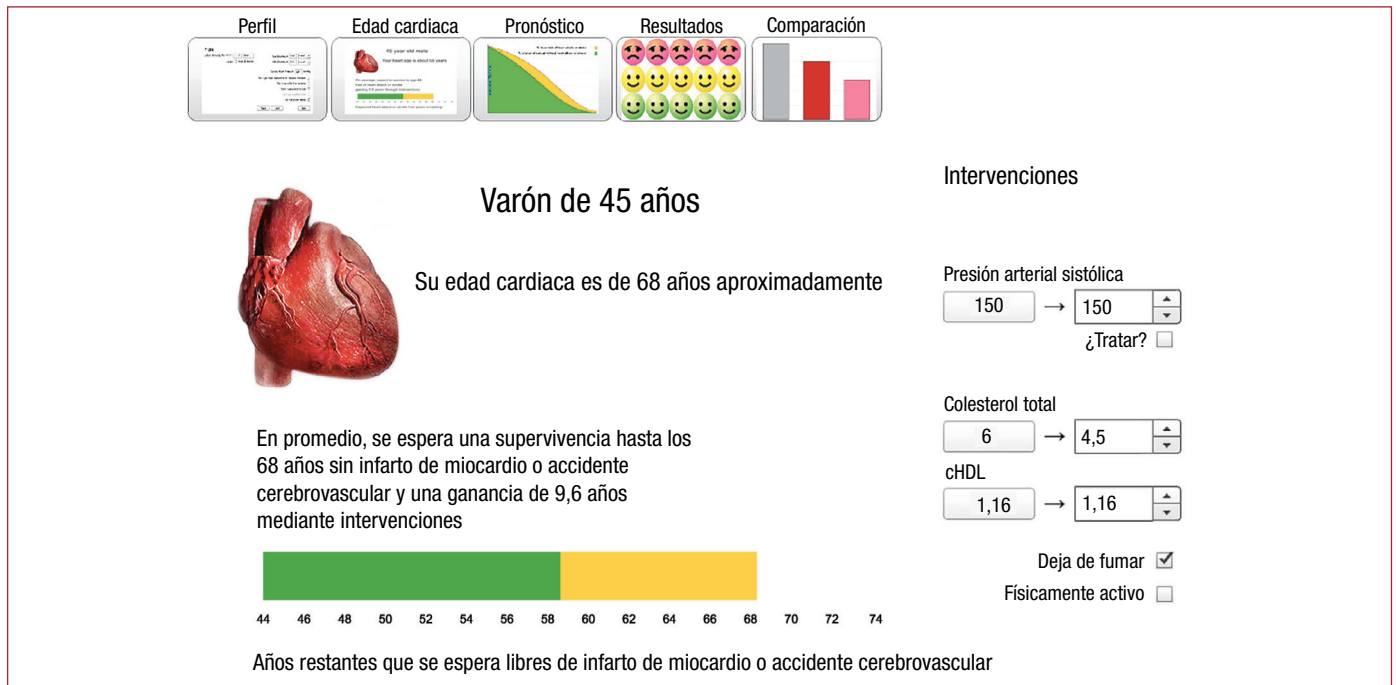


Figura J web. Calculadora del riesgo de por vida basada en la herramienta online de las *Joint British Societies recommendations on the prevention of cardiovascular disease (JBS3)*. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

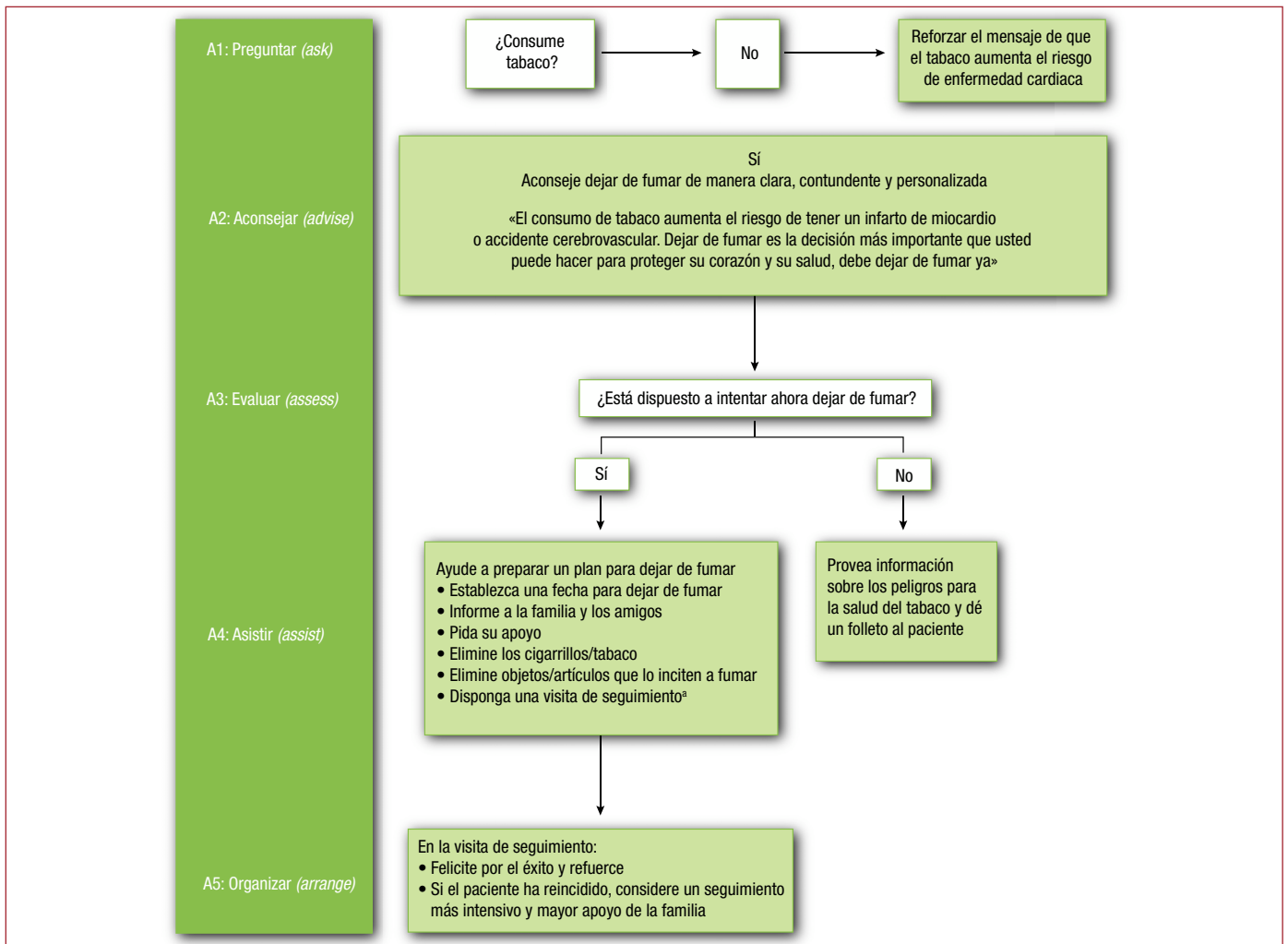


Figura K web. Algoritmo para dejar de fumar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificado. *Idealmente, se recomienda una segunda visita en el mismo mes y, posteriormente, 1 vez al mes durante 4 meses y 1 evaluación después de 1 año. Si no es factible, insista en la recomendación de dejar de fumar cada vez que el paciente vaya a la consulta para la medición de la presión arterial. Reproducido con permiso del paquete de control del riesgo de ECV de la OMS.

¿Cómo pueden los gobiernos respaldar la preferencia por alimentos saludables?

El sistema alimentario es una red interconectada de productores, industria e instituciones. Pero en su núcleo se encuentran las personas. Las políticas que se aplican pueden afectar a cualquier elemento de esta red y favorecer un cambio cultural hacia preferir alimentos más saludables

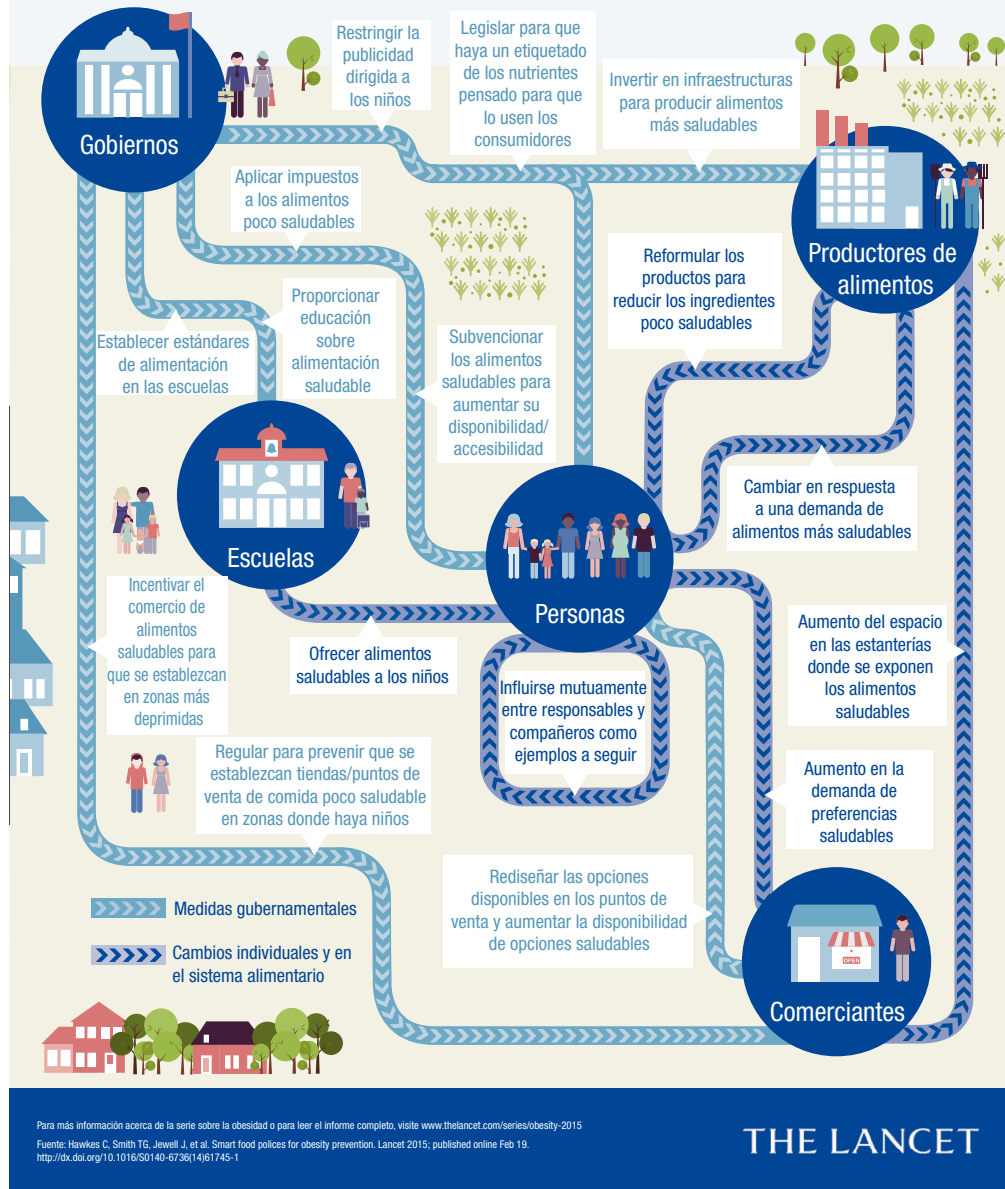


Figura L web. ¿Cómo pueden los gobiernos respaldar la preferencia por alimentos saludables? Reproducido con permiso de The Lancet.

Tabla A web
Distintas combinaciones de factores de riesgo para un cálculo más preciso de las edades de riesgo

Presión arterial sistólica (mmHg)	Mujeres						Varones																				
	No fumadores			Fumadores			Edad	No fumadores			Fumadores																
	180	160	140	120	180	160		140	120	180	160	140	120														
	78	73	69	65	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	78	73	69	65	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	80	75	70	66	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	79	74	70	66	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	82	77	72	68	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	81	76	71	67	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	84	79	74	70	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	83	78	73	69	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	86	81	76	72	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	85	80	75	71	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	88	83	78	74	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	87	82	77	73	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	90	85	80	76	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	89	84	79	75	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	92	87	82	78	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	91	86	81	77	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	94	89	84	80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	93	88	83	79	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	96	91	86	82	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	95	90	85	81	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	98	93	88	84	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	97	92	87	83	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	100	95	90	86	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	99	94	89	85	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80

Tabla B web

Cuestionario de autoevaluación PAR-Q & YOU

Cuestionario sobre el Grado de Disposición para la Actividad Física PAR-Q (revisado en 2002)

PAR-Q & YOU

(cuestionario para personas de 15 a 69 años)

Practicar ejercicio físico regularmente es divertido y saludable y cada vez más gente empieza a llevar una vida diaria más activa. Ser más activo es muy seguro para la mayoría de las personas. No obstante, algunas personas deben consultar con su médico antes de empezar a practicar ejercicio activamente.

Si usted está planeando empezar a practicar mucha más actividad física de la que practica actualmente, empiece por responder a las 7 preguntas del siguiente cuestionario. Si tiene entre 15 y 69 años, el cuestionario PAR-Q le indicará si debe consultar con su médico antes de iniciar su programa de actividad física. Si tiene más de 69 años y no está acostumbrado a llevar una vida muy activa, consulte con su médico.

Guíese por su sentido común a la hora de responder a estas preguntas. Por favor, lea las preguntas atentamente y responda con sinceridad a cada una de ellas. Marque en la casilla SÍ o NO.

Sí	No	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. ¿Alguna vez le ha dicho su médico que tiene un problema cardíaco y que solo debe practicar ejercicio físico por prescripción médica?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. ¿Siente dolor en el pecho cuando practica ejercicio físico?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. ¿Ha sentido dolor en el pecho en el último mes cuando no hacía ejercicio físico?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. ¿Pierde el equilibrio debido a mareos o ha perdido el conocimiento alguna vez?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. ¿Tiene algún problema óseo o articular (por ejemplo, en espalda, rodillas o caderas) que pueda empeorar por un cambio en su actividad física?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. ¿Está tomando actualmente alguna medicación que le haya recetado su médico (por ejemplo, diuréticos) para la presión arterial o el corazón?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. ¿Cree que hay alguna otra razón por la que no debería practicar ejercicio físico?

Si usted ha contestado**Sí a una o más preguntas**

Hable con su médico por teléfono o en persona ANTES de empezar una vida físicamente mucho más activa o ANTES de realizarse una valoración de su aptitud física. Hable a su médico sobre el cuestionario PAR-Q y explíquelo a qué preguntas ha respondido SÍ.

- Usted puede realizar cualquier actividad que desee siempre que empiece poco a poco y aumente de intensidad de manera gradual. O puede ser que necesite restringir su actividad física a ejercicios que sean seguros para usted. Hable con su médico sobre el tipo de actividades en las que le gustaría participar y siga su consejo.
- Averigüe qué programas de grupo pueden ser seguros y útiles para usted.

NO a todas las preguntas

Si usted ha contestado sinceramente NO a todas las preguntas del cuestionario PAR-Q, puede estar razonablemente seguro de que puede:

- Iniciar una vida mucho más activa, empezando despacio y aumentando gradualmente la intensidad. Esta es la forma más segura y fácil de proceder.
- Participar en una valoración de aptitud física: esta es una manera excelente de determinar su forma física para planificar la mejor manera de vivir más activamente. También es muy conveniente que se mida la presión arterial. Si su presión arterial está por encima de 144/94, hable con su médico antes de iniciar una vida mucho más activa físicamente.

RETRASE EL INICIO DE UNA VIDA MUCHO MÁS ACTIVA:

- Si no se encuentra bien debido a una enfermedad pasajera, como un resfriado, espere hasta encontrarse mejor; o
- Si está (o cree que podría estar) embarazada, hable con su médico antes de iniciar una vida mucho más activa.

TENGA EN CUENTA: Si su salud cambia de forma que deba contestar SÍ a alguna de las preguntas anteriores, hable con su monitor de deportes o profesional sanitario.

Pregunte si debe modificar su plan de actividad física.

Consentimiento informado del PAR-Q: La Canadian Society for Exercise Physiology, Health Canada y sus miembros no son responsables de las personas que realizan un programa de actividad física; si tiene dudas después de responder a este cuestionario, consulte con su médico antes de empezar la actividad física.

No están permitidos los cambios. Le animamos a que haga una fotocopia del PAR-Q pero solo si utiliza el cuestionario entero.

NOTA: Si el cuestionario PAR-Q se entrega a una persona antes de que participe en un programa de actividad física o evaluación de aptitud física, esta sección puede usarse con fines legales o administrativos.

«He leído, comprendido y respondido a este cuestionario. Todas mis dudas han sido respondidas satisfactoriamente»

NOMBRE _____

FIRMA _____

FECHA _____

FIRMA DEL PADRE/MADRE O RESPONSABLE _____
(en caso de ser menor de edad)

TESTIGO _____

Nota: Esta autorización de actividad física es válida hasta un máximo de 12 meses a partir de la fecha en la que se completa y deja de ser válida si su estado cambia de forma que respondería SÍ a alguna de las 7 preguntas.

Tabla C web

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del peso corporal de los adultos según el índice de masa corporal

Adultos (> 18 años)	IMC (kg/m ²)
Peso bajo	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obeso	≥ 30
Clase 1	30-34,9
Clase 2	35-39,9
Clase 3	≥ 40

IMC: índice de masa corporal.

Tabla D web

Mediciones de obesidad general y adiposidad abdominal

<i>A. Mediciones de obesidad general</i>
Índice de masa corporal
<i>B. Mediciones de adiposidad abdominal</i>
Perímetro de la cintura
Cociente cintura/cadera
Cociente cintura/estatura
<i>C. Mediciones directas de la masa grasa</i>
Análisis bioeléctrico de la impedancia
Grosor del pliegue cutáneo
<i>D. Mediciones de obesidad general y adiposidad abdominal</i>
Absorciometría de rayos X de energía dual
Ultrasonidos
Tomografía computarizada
Imagen de resonancia magnética

Tabla E web

Fármacos seleccionados que pueden aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis cuando se usan en combinación con una estatina (inhibidores/sustratos de CYP3A4 u otros mecanismos)

Inhibidores/sustratos de CYP3A4	Otros
Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	Digoxina
Macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina)	Fibratos (gemfibrozilo)
Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol)	Niacina
Antagonistas del calcio (mibefradil, diltiazem, verapamilo)	
Nefazodona	
Inhibidores de la proteasa del VIH (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	
Fármacos para la hepatitis C (boceprevir, telaprevir)	
Danazol	
Amiodarona	
Zumo de pomelo	
Sildenafil	
Warfarina	

Tabla F web

Motivos de la falta de adherencia farmacológica según la Organización Mundial de la Salud

Categoría	Ejemplo
Sistema de salud	Mala relación médico-paciente; conocimiento escaso de la medicación y/o baja aceptación de las recomendaciones; mala comunicación (p. ej., dispositivo limitado, complejo o confuso); falta de acceso al sistema de salud; falta de continuidad en la atención médica
Estado clínico	Enfermedad crónica asintomática (falta de señales físicas); trastornos concomitantes de la salud mental (p. ej., depresión)
Paciente	Alteraciones físicas (p. ej., problemas de visión o destreza deteriorada); deterioro cognitivo; factores psicológicos/conductuales (p. ej., falta de motivación, baja autonomía, impulsividad); edad joven
Tratamiento	Complejidad del régimen terapéutico; efectos secundarios
Socioeconómico	Educación deficiente; costes de la medicación altos; apoyo social escaso

6. BIBLIOGRAFÍA WEB

- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blömstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbüchel H, Heldal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrikakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FWA. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21.
- Nyrnes A, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Lochen ML. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromso Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:729-36.
- Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52.
- Lowres N, Neubeck L, Freedman SB, Briffa T, Bauman A, Redfern J. Lifestyle risk reduction interventions in atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1091-100.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernández-Avilés F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach A, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen S, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJM, Widimsky P. 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.
- Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Höfer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, García-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components,

- standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:664-81.
10. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabatè M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, González-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel A, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
 11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gómez-Sánchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwertner J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.
 12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellnor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-e76.
 13. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114:e385-e484.
 14. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastner A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
 15. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesús JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S76-S99.
 16. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Hofer S, Doyle F, Schmid JP, von Känel R. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1290-306.
 17. European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee for Science Guidelines, Corrà U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcov J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2010;31:1967-74.
 18. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kübler W, Schuler G. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:468-77.
 19. Schairer JR, Keteyian SJ, Ehrman JK, Brawner CA, Berkebile ND. Leisure time physical activity of patients in maintenance cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab.* 2003;23:260-5.
 20. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Rydén L, Scherer M, Syväanne M, Scholtz Op, Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
 21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Baïrey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, SellkeFW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomasselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
 22. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
 23. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD), Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34:3035-87.
 24. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, LawrenceW, Williams KA, Sánchez E. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension.* 2014;63:878-85.
 25. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-329.
 26. 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.
 27. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä 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.
 28. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrenghea D, Niebauer J, Mendes M; Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:410-8.
 29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:817-26.
 30. Piepoli MF, Corra U, Abreu A, Cupples M, Davos C, Doherty P, Höfer S, García-Porrero E, Rauch B, Vigorito C, Völler H, Schmid JP. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol.* 2015;180:114-9.
 31. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. 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.
 32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240-e327.
 33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
 34. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:929-41.
 35. 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.
 36. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA,

- McKelvie RS, Zannad F, Pinˆa IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1439–50.
37. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjærpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115:3086–94.
38. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:347–57.
39. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360:1418–28.
40. Kociol RD, McNulty SE, Hernández AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, Braunwald E, O'Connor CM, Felker GM. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:240–5.
41. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, Rosen DL, Sista P, Lohr KN. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157:785–95.
42. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Ciccoira M, Corra U, DallaLibera L, Emdin M, Mele D, Passino C, Vescovo G, Vigorito C, Villani GQ, Agostoni P. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2010;17:637–42.
43. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Ciccoira M, Corra U, DallaLibera L, Emdin M, Mele D, Passino C, Vescovo G, Vigorito C, Villani G, Agostoni P. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part II. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2010;17:643–648.
44. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santaularia N, Tierney S, Piepoli MF, Pieske B, Schmid JP, Dickstein K, Ponikowski PP, Jaarsma T. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:451–8.
45. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, Urhausen A, Williams MA. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:442–67.
46. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013;111:1466–9.
47. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124:e540–3.
48. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CS, Maggioni AP, Tschöpe C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghide M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35:2797–815.
49. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD003331.
50. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–236.
51. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJM, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840–55.
52. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93–112.
53. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158–92.
54. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757–67.
55. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–59.
56. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, Donner A, Mamdani M, Douketis JD, Arima H, Chalmers J, MacMahon S, Tirschwell DL, Psaty BM, Bushnell CD, Aguilar MI, Capampangan DJ, Werring DJ, De Rango P, Viswanathan A, Danchin N, Cheng CL, Yang YH, Verdel BM, Lai MS, Kennedy J, Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Mrkobrada M. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233–42.
57. Bath PM, Houlton A, Woodhouse L, Sprigg N, Wardlaw J, Pocock S. Statistical analysis plan for the 'Efficacy of Nitric Oxide in Stroke' (ENOS) trial. *Int J Stroke*. 2014;9:372–4.
58. Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, Wardlaw JM, Bereczki D, Sprigg N, Berge E, Beridze M, Caso V, Chen C, Christensen H, Collins R, El Etribi A, Laska AC, Lees KR, Ozturk S, Phillips S, Pocock S, Asita de Silva H, Szatmari S, Utton S. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:617–28.
59. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Liu Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J. Rapid bloodpressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355–65.
60. 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.
61. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.
62. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201–8.
63. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Boussier MG, Tzourio C, Harrap S, Liu L, Neal B, Chalmers J. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1284–5.
64. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665–73.
65. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BPL, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hillbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238–51.
66. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–53.
67. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59.
68. Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD003075.
69. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
70. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FGR, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu D, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Kolh P, Torbicki A, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsäter A, Gulba D, Guzik TJ, Jönsson B, Késmárky G, Kitsiou A, Kuczmarski W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJV, Micari A, Mosseri M, Müller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BGM, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. 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.
71. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD000990.
72. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135:331–40.
73. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991;151:1769–1776.
74. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JF, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22:391–8.
75. Stoffers H, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knotterus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1401–5.
76. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009;120:2053–61.
77. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–39.