

Prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca

Carmen de Pablo y Zarzosa^a, Alberto Grima-Serrano^b, Emilio Luengo-Pérez^c y Pilar Mazón-Ramos^d

^aUnidad de Rehabilitación Cardíaca. Instituto de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología Preventiva. Asepeyo. Valencia. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Militar. Zaragoza. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. La Coruña. España.

En este artículo se revisan los principales avances publicados recientemente en prevención cardiovascular. La prevención comienza con el diagnóstico de los factores de riesgo cardiovascular. El conocimiento de los nuevos factores de riesgo puede ayudar a una mejor la estratificación del riesgo y aumentar la eficacia de las medidas preventivas. Cambios en el estilo de vida y el desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y mejor tolerados han demostrado prevenir la aterosclerosis y aumentar la supervivencia.

Palabras clave: Prevención cardiovascular. Rehabilitación cardíaca. Riesgo cardiovascular.

Cardiovascular Disease Prevention and Cardiac Rehabilitation

This article reviews the main developments in cardiovascular disease prevention reported in recent publications. The prevention of coronary heart disease often begins with the identification of risk factors. Better understanding of emerging risk factors could help to improve risk assessment and increase the efficacy of preventative measures. Lifestyle modification and the introduction of better-tolerated and effective new drugs have been shown to prevent atherosclerosis and prolong survival.

Key words: Cardiovascular disease prevention. Cardiac rehabilitation. Cardiovascular risk.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La prevención de las enfermedades cardiovasculares continúa siendo uno de los aspectos fundamentales, si no el más importante, de la cardiología. Prevenir la aparición de la enfermedad es uno de los objetivos. Con el paso de los años, los países desarrollados han conseguido prevenir en gran medida la presencia de algunas cardiopatías, como la enfermedad reumática. Otras, sin embargo, aumentan de forma llamativa, como la obesidad, la diabetes mellitus (DM) o el síndrome metabólico (SM). Este aumento se debe en unos casos al desarrollo de malos hábitos de vida y, en otros, a una mejoría en el diagnóstico.

Aunque en las últimas décadas se han hecho significativos avances en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, ésta, con sus diferentes manifestaciones y consecuencias, continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental. La valoración correcta del riesgo sigue siendo un pilar fundamental y nos permite aplicar las medidas preven-

tivas a la población diana, pero se continúan buscando mejores formas de prevención, mediante el hallazgo de marcadores más precoces de enfermedad, que permitan aplicar estrategias terapéuticas más tempranas. Por otro lado, no debemos olvidar la importancia de insistir en el correcto cumplimiento terapéutico que, como se ha demostrado en ocasiones, es bajo.

El ejercicio físico y la dieta continúan siendo los pilares básicos de la prevención, recomendándose la adquisición de hábitos saludables desde la primera infancia como método de lucha contra la obesidad, la DM, el SM, el tabaquismo, etc., y secundariamente, la enfermedad aterosclerótica.

El tratamiento farmacológico también avanza, con la investigación de nuevas moléculas y la demostración en amplios ensayos de los efectos beneficiosos de otras.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: NOVEDADES EN LAS GUÍAS DE PREVENCIÓN

Desde hace años, el elemento básico para realizar una eficiente prevención cardiovascular en pacientes sin enfermedad conocida es la estimación de riesgo de forma individual, basada en la presencia de factores de riesgo (FR) tradicionales.

Correspondencia: Dra. C. de Pablo y Zarzosa.
Unidad de Rehabilitación Cardíaca. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid. España.

ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus.
 FR: factores de riesgo.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 SM: síndrome metabólico.
 PRC: programas de rehabilitación cardíaca.

Numerosos estudios habían demostrado que la ecuación de Framingham, habitualmente utilizada para la valoración de riesgo en sujetos no cardiopatas, sobreestimaba dicho riesgo en algunos países europeos, por lo que se intentó su adaptación a la situación real de países como España^{1,2}. Surgió la tabla de Framingham calibrada con los datos del estudio REGICOR para el riesgo coronario³.

Tras la publicación en el año 2003 de las guías europeas para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica^{4,5}, realizadas conjuntamente y consensuadas por varias sociedades científicas europeas, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) adaptó esta guía europea a la situación española⁶. En estas guías se utilizaba el modelo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) para la valoración del riesgo cardiovascular⁷ y, en el caso español, las tablas de bajo riesgo (utilizadas en los países del sur de Europa). Este modelo de valoración de riesgo difería de los anteriores en varios aspectos: *a*) valoraba el riesgo de presentar cualquier evento cardiovascular aterotrombótico, no sólo coronario; *b*) incluía exclusivamente el riesgo de eventos mortales; *c*) la población evaluada estaba constituida por individuos de 40 a 65 años, frente a las otras tablas, que alcanzaban los 74 años; *d*) se basaba sólo en población europea, diferenciándola en la del norte y del sur de Europa. El modelo SCORE fue la respuesta europea a la sobreestimación de riesgo observada al aplicar la escala de Framingham en muchos países como el nuestro.

Por desgracia, el poder predictivo de las ecuaciones o tablas de riesgo no siempre ha demostrado ser excelente. Por un lado, hay discrepancias según la tabla aplicada⁸⁻¹¹, y por otro, realmente algunos de los sujetos que desarrollan eventos cardiovasculares no están clasificados como individuos de alto riesgo.

El estudio INTERHEART¹² confirmó que más del 90% de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio (IAM) tenía uno o más FR que podían ser modificables. Sin embargo, todavía hay casos de IAM o muerte súbita en los que, por desgracia, ésta es la primera manifestación de enfermedad. Está claro, pues, que no todos los pacientes de alto riesgo están correctamente clasificados, o están clasificados pero no correctamente tratados, o bien el cumplimiento terapéutico del paciente es malo.

Frente a este planteamiento basado en el control de los FR, y tras la demostración de que distintas técnicas no cruentas son capaces de detectar la presencia de aterosclerosis subclínica¹³⁻¹⁹, diferentes autores han propuesto estimar el riesgo mediante la detección directa de la aterosclerosis con pruebas de imagen. Se han publicado incluso algunos estudios que comparan ambos planteamientos^{20,21}, y recientemente se ha propuesto una nueva guía basada en estas técnicas.

El Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force se organizó con la finalidad de identificar y tratar al «paciente vulnerable», y se acaba de publicar la guía SHAPE²², con sus recomendaciones. Esta Task Force está formada por diferentes especialistas cardiovasculares de reconocido prestigio. Su propuesta, realmente provocativa, sería realizar un cribado cardiovascular no invasivo a todos los varones asintomáticos de 45 a 75 años de edad y a todas las mujeres asintomáticas entre 55 y 75 años, y excluir sólo a los definidos como de muy bajo riesgo, para la detección de enfermedad aterosclerótica subclínica severa. Los tests realizados podrían variar según la relación coste-efectividad, que debería ser validada. Sus propuestas serían: la medición de la calcificación coronaria por tomografía computarizada y del grosor íntima-medial de la arteria carótida junto con la detección de placas mediante ultrasonidos. Consideran ambas técnicas ampliamente avaladas y capaces de detectar la presencia y la extensión de la aterosclerosis. Otras técnicas, como la resonancia magnética de las grandes arterias o las alteraciones en la función endotelial, deben ser más ampliamente validadas.

Los resultados obtenidos por estas técnicas, combinados con la presencia o no de FR tradicionales, se utilizarían para estratificar a los sujetos, identificar a los pacientes vulnerables e iniciar el tratamiento apropiado (fig. 1). Se establecerían 6 grados de riesgo: muy bajo riesgo, compuesto por los sujetos con una concentración de colesterol < 200 mg/dl, presión arterial < 120/80 mmHg, sin hábito tabáquico y sin DM, SM ni antecedentes familiares, a los que no sería necesario realizar pruebas de detección; bajo riesgo, formado por los pacientes sin aterosclerosis detectada y sin FR; moderado riesgo, constituido por los pacientes sin aterosclerosis detectada pero con FR, y moderado-alto riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo, con pacientes en los que se habrían detectado diferentes grados de afectación arterial coronaria o carotídea por aterosclerosis. Los objetivos terapéuticos, así como las revisiones periódicas, variarían según el grado de riesgo, aunque a todos ellos se les deberían hacer recomendaciones sobre dieta, ejercicio y hábitos de vida.

Con este nuevo abordaje, los autores consideran que se va a conseguir una mejor evaluación del riesgo y, por tanto, una mejor prevención cardiovascular en los pacientes asintomáticos. Sin embargo, aunque este planteamiento pueda parecer prometedor, no pa-

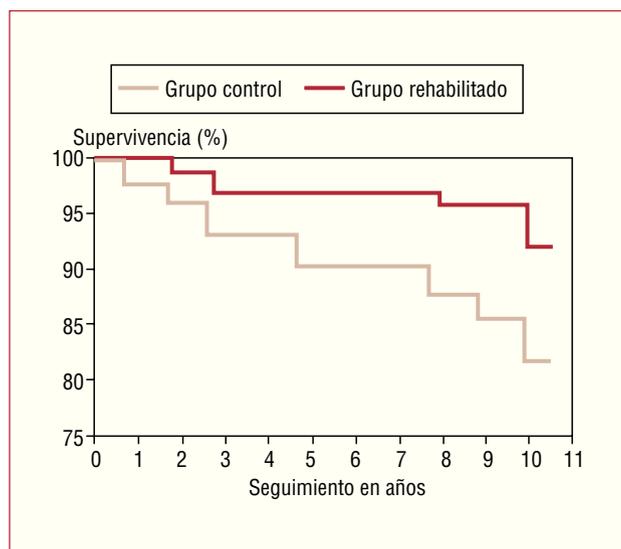


Fig. 1. Mortalidad a los 10 años (curvas de Kaplan-Meier): se observa una disminución significativa de la mortalidad en el grupo rehabilitado. Tomada de Maroto Monteró JM et al⁶³.

rece practicable de forma inmediata. Estas técnicas de imagen todavía son poco accesibles, algunas tienen un elevado coste y, sobre todo, necesitan disponer de personal especializado. Por otro lado, aunque se consiga una mejor estratificación del riesgo y se plantee un tratamiento más correcto, éste ha de ser cumplido, tanto por el especialista que lo prescriba, como por el sujeto «asintomático» que lo reciba. Aunque en la guía SHAPE se remite a un reciente estudio publicado por Kalia et al²³, en el cual la demostración de calcio en las coronarias aumentaba el cumplimiento con el tratamiento hipolipidemiante, la experiencia general publicada no ya sólo en pacientes asintomáticos, sino en pacientes con cardiopatía demostrada, ha sido tradicionalmente mala²⁴⁻²⁶. Y no parece estar mejorando mucho: un reciente estudio español²⁷ encontró que el 75% de los parámetros de riesgo en sujetos con cardiopatía isquémica o diabetes no está bien controlado por los médicos de atención primaria ni por los especialistas, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales.

Esperamos que los resultados del EUROASPIRE III, cuyos datos se han recogido recientemente, sean mejores.

La anterior Guía de la Sociedad Europea de Cardiología^{4,5} ya había introducido el concepto de detectar aterosclerosis subclínica mediante técnicas de imagen, pero no como primer escalón. Sí especificaba que los pacientes con evidencia subclínica de aterosclerosis podían ser considerados como de mayor riesgo que el indicado por la tabla de riesgo correspondiente. Debemos esperar a la publicación de las nuevas guías europeas, actualmente en revisión y discusión por los expertos, para conocer qué grado de recomendación y qué papel van a tener estas nuevas técnicas de imagen en nuestro futuro más inmediato.

Pacientes con enfermedad cardiovascular

En los últimos años, las guías europeas y americanas de prevención secundaria han publicado documentos de actualización en los que se han modificado algunos aspectos de las anteriores recomendaciones, a la luz de los resultados de algunos importantes estudios.

El NCEP ATP-III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) confirmó, en un documento publicado en 2005²⁸, algunas de las modificaciones introducidas el año anterior²⁹. Sus recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia se centran en 8 puntos (tabla 1). Además de los consejos sobre niveles de colesterol y su tratamiento farmacológico, se insiste en los beneficios de la dieta, el ejercicio físico y el control del peso. Estas recomendaciones resultan muy evidentes al hablar del tratamiento del SM y se considera muy efectivo el consejo individualizado sobre el peso, la actividad física regular y la dieta.

En el año 2006, la American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) han publicado un documento³⁰ en el que se hacen también algunas modificaciones, basándose en las nuevas recomendaciones del National Heart Lung and Blood Institute's Adults Treatment Panel (ATP) III²⁹, así como en el resultado de los estudios TNT (Treating New

TABLA 1. Recomendaciones del NCEP ATP-III para el control de la hipercolesterolemia

1. Realizar un cálculo global del riesgo
2. Insistir en los beneficios de la dieta, el ejercicio físico y el control del peso
3. Utilizar las estatinas como primer medicamento para reducir el riesgo de enfermedad coronaria o cerebrovascular en pacientes de moderado-alto riesgo
4. Usar moderadas dosis de estatinas, que reduzcan el cLDL > 30-40%
5. Considerar el uso de estatinas en los diabéticos (excepto en hipertriglicéridemias severas)
6. Considerar el tratamiento farmacológico en ancianos con hipercolesterolemia
7. Añadir fibratos o ácido nicotínico en pacientes de alto riesgo con hipertriglicéridemia o concentraciones bajas de cHDL
8. Continuar con las anteriores recomendaciones terapéuticas en los pacientes de bajo riesgo

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

Targets Investigators)³¹ e IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study)³². Los cambios se refieren a un mayor descenso del nivel de colesterol en los pacientes de muy alto riesgo coronario, especialmente en los que tienen un síndrome coronario agudo, y también se amplían las indicaciones del tratamiento con fármacos.

Se define como «razonable» conseguir concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 70 mg/dl en todos los pacientes con enfermedad coronaria y con otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica mediante tratamiento farmacológico: con el incremento de las dosis de estatinas si es preciso (tras valorar la respuesta y la tolerancia), mediante el cambio de estatina, o con la utilización de tratamientos combinados.

No modifica, sin embargo, las recomendaciones en los pacientes sin enfermedad aterosclerótica que tengan diabetes o múltiples factores de riesgo, y en ellos los objetivos de cLDL continúan siendo < 100 mg/dl. Por el contrario, la revisión del NCEP ATP-III de 2005 sí incluye como pacientes de muy alto riesgo a todos los que presentan enfermedad cardiovascular y tengan DM o SM, así como el síndrome coronario agudo y los casos de persistencia de FR (p. ej., tabaquismo). En todos ellos se considera, aunque de forma opcional, la disminución de las cifras de cLDL a 70 mg/dl o menos (tabla 2).

Las guías de la AHA/ACC para la prevención secundaria³⁰ insisten también en la actividad física regular y recomiendan la realización de 30-60 min de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada, como caminar rápido, preferiblemente todos los días de la semana, suplementado con un aumento en la actividad física diaria habitual: jardinería, trabajos caseros, etc. y realizar entrenamiento aeróbico 2 días a la semana. Se recomienda realizar programas supervisados médicamente en los pacientes de alto riesgo.

Dejar de fumar, mantener cifras de presión arterial < 140/90 mmHg o < 130/80 mmHg en diabéticos o pacientes con insuficiencia renal crónica, mantener la Hb_{A1C} en cifras < 7%, conseguir un índice de masa corporal (IMC) de 18,5-24,9 y un perímetro abdominal < 102 cm en los varones y < 88 cm en las mujeres, continúan siendo recomendaciones firmes.

Respecto a los fármacos, se incluyen recomendaciones específicas sobre el uso del clopidogrel tras un síndrome coronario agudo y un intervencionismo coronario percutáneo. También se recomienda la aspirina a dosis baja en el tratamiento crónico. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) reafirman sus indicaciones en pacientes con enfermedad coronaria estable y buena función ventricular izquierda, tras el estudio PEACE³³, y se confirman los beneficios de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

TABLA 2. Categorías de riesgo clínico, concentraciones de cLDL y límites terapéuticos

Riesgo	Objetivo cLDL (mg/dl)	Punto de corte de cLDL, (mg/dL) ^a
Muy alto		
Enfermedad CV establecida y uno de los siguientes:	Objetivo opcional < 70	
DM	También: si TG > 200	
SM	A pesar de cLDL < 100,	≥ 70
Persistencia de FR (como fumar cigarrillos)	objetivo de	
Síndrome coronario agudo	no cHDL es > 100	
Alto		
Enfermedad coronaria o equivalente en riesgo (> 20% riesgo)	< 100	≥ 100
Moderado-alto	< 130	> 130
2 o más FR (riesgo a 10 años del 10-20%)		Si cLDL: 100-129, considerar opciones de tratamiento ^b
Moderado	< 130	≥ 160
2 o más FR (riesgo a 10 años: < 10%)		
Bajo	< 160	≥ 190
Uno o ningún FR		

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; FR: factores de riesgo; TG: triglicéridos; SM: síndrome metabólico.

^aConcentración de cLDL en la que se debe considerar tratamiento farmacológico.

^bFactores a favor del uso de fármacos, incluso en ancianos; > 2 factores de riesgo de peso, como continuar fumando, o importantes antecedentes familiares de aterosclerosis prematura; valores elevados de triglicéridos (≥ 200 mg/dl) junto con valores elevados de no-cHDL (≥ 160 mg/dl); concentraciones bajas de cHDL (< 40 mg/dl), síndrome metabólico, y/o la presencia de factores de riesgo emergentes, como proteína C reactiva ultrasensible (> 3 mg/l) o puntuaciones de calcio en las coronarias mayores del percentil 75.

Adaptada de NCEP ATP III.

FACTORES DE RIESGO CORONARIO

La prevención comienza en la infancia

Es cada vez mayor la alarma sobre la aparición de FR desde la infancia y la adolescencia, en especial la obesidad³⁴⁻³⁶ y la inactividad física³⁷. Durante esos años de la vida se adquieren ciertos hábitos que incluyen el tipo de dieta, el sedentarismo o el tabaquismo, cuya modificación posterior es difícil.

El sobrepeso y la obesidad son ya una verdadera «epidemia» en los países occidentales. En España la situación es similar. Los datos publicados muestran en adultos una prevalencia de obesidad y sobrepeso del 14,5 y el 38,5%, respectivamente, y en los niños y adolescentes del 13,9 y el 26,3%^{35,36}. Incluso algún estudio ha publicado ya la prevalencia del SM en niños españoles, con una incidencia del 18% de los niños con obesidad³⁸. Los investigadores del estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes)³⁷ han estudiado la condición física de los adolescentes españoles y su riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Encontraron que uno de cada 5 adolescentes españoles (más del 17%, tanto de varones como de mujeres) presentaba riesgo cardiovascular futuro en función de su capacidad aeróbica.

Distintos estudios³⁵ han encontrado múltiples factores relacionados con la obesidad en la infancia y la adolescencia. Varían desde factores demográficos, como la edad o el sexo (la obesidad es más frecuente en niños), hasta factores socioeconómicos (nivel socioeconómico y nivel cultural del entorno familiar), factores geográficos (región en la vive el niño, medio rural o urbano), dietéticos (exceso de grasa saturada, exceso de bebidas azucaradas), uso del tiempo libre (horas de televisión o videojuegos), etc. La obesidad es el resultado de la suma de estos diferentes factores; por ello, las estrategias de control deben ser multifactoriales.

Ante estos datos, el Ministerio de Sanidad y Consumo español inició, ya en febrero de 2005, la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y prevención de la Obesidad) con el objeto de mejorar la dieta y la práctica regular de ejercicio físico, dirigida a todos los individuos, pero especialmente a los niños.

En su lucha contra la obesidad, la AHA ha publicado un documento³⁹ cuya finalidad es promover la actividad física en niños y jóvenes, con especial énfasis en el papel que desempeñan las escuelas. Entre otras medidas, recomiendan participar en actividades físicas durante no menos de 60 min al día, repartidos en distintas momentos de la jornada escolar: clases de educación física, recreos y programas deportivos antes y después de las clases. Consideran que la escuela debe asegurar suficientemente la participación de los estudiantes en actividades físicas que desarrollen estilos de vida saludables.

En la literatura médica se encuentran muy pocos estudios españoles sobre la evolución de los FR en los

adultos jóvenes. En este sentido, se ha publicado datos del estudio AGEMZA (Academia Militar General de Zaragoza)⁴⁰. Conocer los FR cardiovascular modificables de la población joven española y su evolución a lo largo de la primera década de la vida adulta puede ser útil para planificar intervenciones preventivas.

La cohorte AGEMZA esta formada por varones militares cuyos FR fueron estudiados en 1985 a la edad de 20 años. A la edad de 35 años se volvieron a estudiar los datos antropométricos, los lípidos y la presión arterial, con el objetivo de valorar los cambios y la interdependencia en su evolución. Se analizaron los datos de 250 sujetos y se observó un aumento significativo de los siguientes factores: peso, índice de masa corporal (IMC), colesterol, cLDL y triglicéridos, junto con un descenso significativo en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El perfil de lípidos estuvo influido por el incremento del IMC experimentado y los valores de presión arterial, por el IMC alcanzado. Ser fumador activo también se asoció con peores valores de las fracciones de colesterol y triglicéridos. Estos cambios suponen un empeoramiento del riesgo cardiovascular durante la tercera década de la vida.

Aunque al inicio del estudio más del 90% tenía un IMC normal, al finalizar más del 60% tenía sobrepeso o era obeso. Este cambio tan importante es atribuido por los autores a modificaciones en la alimentación y a una importante disminución de la actividad física.

Síndrome metabólico

Son numerosos los estudios recientes publicados sobre el SM. Convendría recordar que, en el año 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estableció unos nuevos criterios de definición del síndrome⁴¹. Consideraron que debía crearse una herramienta sencilla, fácil de aplicar en la práctica clínica. En la nueva propuesta, la obesidad central representada por el aumento del perímetro de la cintura se establece como un requisito necesario (tabla 3). En la definición se han incorporado los valores umbral del perímetro abdominal referidos a los distintos grupos étnicos, ya que se ha demostrado que los grados de obesidad a partir de los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población.

También la AHA y el National Heart, Lung and Blood Institute han publicado, por su parte, una clasificación ATP-III actualizada⁴². En ella no se considera necesario el criterio del incremento del perímetro abdominal en los pacientes que tengan otros 3 FR. Lo que sí contempla es un descenso del valor umbral del perímetro abdominal para algunas etnias. Realmente, los criterios y las recomendaciones propuestos por ambos estamentos son muy similares (tabla 3).

En España se ha creado el Grupo CONVERGE (Grupo de Trabajo Multidisciplinario para el Control

TABLA 3. Definición del síndrome metabólico según criterios de la International Diabetes Federation y según la propuesta del ATP-III en 2005

	Internacional Diabetes Federation	ATP-III
	Obesidad central ^a : Perímetro de la cintura: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos en Europa: Varones > 94 cm Mujeres > 80 cm Más dos de los factores siguientes:	La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico: Valores umbral categóricos: – Incremento del perímetro de la cintura ^b : 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
Aumento de los triglicéridos	> 150 mg/dl o tratamiento específico de esta alteración lipídica	> 150 mg/dl o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos
Disminución del cHDL	< 40 mg/dl en los varones y < 50 mg/dl en las mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica	< 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL
Aumento de la presión arterial	PAS > 130 mmHg o bien PAD > 85 mmHg o bien tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente	> 130 mmHg la PAS y > 85 mmHg la PAD, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
Incremento de la glucemia	Glucemia en ayunas > 100 mg/dl o bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente Si la glucemia en ayunas es > 100 mg/dl se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome	Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.

^aSi el índice de masa corporal (IMC) es > 30, se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.

^bAlgunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

Tomada de Laclaustra-Gimeno et al⁴⁰ y Alberti et al⁴¹.

de Riesgo Cardiometaabólico en el Paciente con Obesidad Abdominal), formado por especialistas de distintas sociedades científicas implicadas (entre ellas la Sociedad Española de Cardiología). Próximamente se publicará el primer documento del grupo, sobre la identificación, el diagnóstico y el control de los FR cardiovascular y metabólico con obesidad abdominal.

Insistiendo en la importancia del SM como factor de riesgo independiente, un grupo francés⁴³ ha comunicado un estudio realizado en 3.441 participantes en el que se demuestra la asociación de dicho síndrome con la enfermedad cardiovascular prematura familiar. Esta relación era independiente de los FR clásicos.

Los investigadores del registro MESYAS (MEtabolic SYndrome in Active Subjects) publicaron en 2005⁴⁴ datos sobre la prevalencia del SM en una población laboral activa española y analizaron sus diferencias según las categorías laborales. Recogieron datos de más de 7.000 trabajadores activos (82% varones) con una edad media de 45 ± 10 años. Siguieron los criterios diagnósticos modificados del ATP-III pero utilizaron

el IMC en lugar del perímetro abdominal. La prevalencia fue del 10,2% y aumentaba con la edad y el sexo masculino, la obesidad, la hipertensión y la DM. Los trabajadores manuales presentaban mayor prevalencia de SM (11,8%), seguidos por los trabajadores de oficina (9,3%) y los directivos (7,7%).

Según datos publicados este año, con más de 19.000 trabajadores incluidos, la prevalencia de SM ha sido del 11,8%⁴⁵.

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR Y TRATAMIENTO

Dieta y suplementos dietéticos

El tratamiento con ácido fólico y vitamina B reduce las concentraciones de homocisteína. Sin embargo, este hecho no ha demostrado disminuir el número de eventos cardiovasculares adversos. El estudio HOPE-2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁴⁶ evaluó a largo plazo los efectos de estas vitaminas en 5.522 pa-

cientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada y/o diabéticos. El objetivo principal fue la incidencia combinada de muerte de origen cardiovascular, IAM e ictus. Aunque la cifras de homocisteína se redujeron el 25% tras 5 años de tratamiento, no hubo un aparente beneficio, salvo en el caso del ictus. Estos resultados son similares a los del estudio NORVIT⁴⁷, que tampoco mostró efectos significativos en los eventos cardiovasculares tras reducir las concentraciones de homocisteína en pacientes con IAM.

Se han publicado también los resultados del estudio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study)⁴⁸. En este ensayo clínico prospectivo y aleatorizado se incluyó a más de 18.000 sujetos con y sin enfermedad cardiovascular. Se comparaba el tratamiento con estatinas frente al tratamiento combinado con estatinas y ácido eicosapentaenoico (EPA) purificado (ácido graso poliinsaturados n-3). El objetivo primario fue el compuesto por la incidencia de muerte súbita, infarto agudo de miocardio fatal o no fatal y angina inestable que requiriese hospitalización. Tras un seguimiento medio de $4,6 \pm 1,1$ años se observó una reducción del cLDL del 26% en ambos grupos, y un ascenso del 5% del cHDL en el grupo con EPA y estatinas frente a un 3% en el grupo que recibía una estatina aislada. La incidencia de eventos, objetivo primario, fue significativamente menor en el grupo de EPA más estatina que en el grupo de estatina sola. Los beneficios fueron mayores en el grupo de prevención secundaria, aunque en los pacientes sin enfermedad también se observó un efecto positivo que no alcanzó significación estadística.

Deshabitación tabáquica

La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos y potencialmente puede evitar la dependencia de la nicotina y minimizar los síntomas de la deshabitación. Se han publicado en los últimos meses varios estudios sobre su eficacia y seguridad. Gonzales et al⁴⁹ han realizado un ensayo multicéntrico aleatorizado y doble ciego en más de 1.000 fumadores, en el que se comparó el tratamiento con vareniclina con el de bupropión y con placebo durante 12 semanas, seguido de un período de 40 semanas de observación sin tratamiento. El objetivo primario fue la tasa de abandono en las semanas 9 y 52, y el beneficio de 12 semanas adicionales de tratamiento se analizó en un segundo estudio de mantenimiento. La vareniclina no presentó efectos secundarios y fue bien tolerada, con tasas de suspensión de la medicación similares a las de placebo. Las tasas de abandono del tabaco en las semanas 9-12 (objetivo primario) fueron, en los pacientes que recibieron vareniclina, del 44,0%, respectivamente, frente al 29,5% en los pacientes que recibieron bupropión y el 17,7% en los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,0001$).

Las tasas de abandono del tabaco en las semanas 9-52 para los estudios 1 y 2 en los pacientes que recibieron vareniclina fueron del 21,9 frente al 16,1% y al 8,4% en los pacientes que recibieron bupropión y placebo, respectivamente ($p < 0,0001$).

Los datos disponibles demuestran que vareniclina es un fármaco eficaz y bien tolerado, que puede ayudar a los fumadores a abandonar el hábito.

Rehabilitación cardíaca

La AHA, en colaboración con la American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), publicó en 2005 un suplemento de las anteriores recomendaciones sobre los programas de rehabilitación cardíaca/prevención secundaria (PRC)⁵⁰. En estos programas deben estar incluidos el entrenamiento físico, el tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, las recomendaciones dietéticas, el consejo psicosocial, laboral y sobre la actividad física, junto con el uso de todos los fármacos cardioprotectores con eficacia demostrada en prevención secundaria.

Además de los candidatos habituales (IAM y cirugía de revascularización miocárdica), insisten en la inclusión de los pacientes tras intervencionismo coronario percutáneo, de los sujetos con trasplante cardíaco o candidatos a ello, así como de pacientes con insuficiencia cardíaca estable, enfermedad arterial periférica con claudicación intermitente y con otras formas de enfermedad cardiovascular.

Se continúa recomendando la realización de entrenamiento aeróbico y de resistencia, suplementado con actividades físicas en la vida diaria. El entrenamiento supervisado de los PRC durante 3-6 meses consigue aumentar el consumo pico de oxígeno entre un 11 y un 36% con mayor ganancia en los pacientes con una peor condición, lo que permite mejorar de forma importante la calidad de vida y ayuda a los ancianos a ser más independientes en sus actividades diarias. La mejoría de los parámetros cardiorrespiratorios se asocia con reducciones significativas en la morbimortalidad, independientemente de otros FR^{51,52}.

La seguridad de estos PRC supervisados es ya conocida y se debe a la correcta estratificación del riesgo, que permitiría prescribir el entrenamiento de forma individualizada y valorar el grado de supervisión que se debería realizar durante el programa.

El entrenamiento ha demostrado enlentecer o reducir parcialmente la progresión de la aterosclerosis, y los factores que intervienen en este proceso son diversos: a) mejoría en la función endotelial, atribuida al aumento en la síntesis y la actividad del óxido nítrico provocado por el entrenamiento; b) disminución de la proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios; c) reducción del peso y la adiposidad; d) disminución de la presión arterial y las concentraciones de triglicéridos, aumento de las concentraciones de cHDL y me-

jora de la sensibilidad a la insulina, y e) modificación favorable de todos los componentes del SM.

El entrenamiento tiene efecto antiisquémico, al reducir las resistencias periféricas y la demanda miocárdica de oxígeno, además de mejorar el flujo coronario (mejoría de la elasticidad coronaria y la vasodilatación, aumento de la luz arterial e incremento de la densidad capilar por angiogénesis). También disminuye la muerte súbita al reducir la actividad simpática y aumentar la actividad vagal, elevando la variabilidad de la frecuencia cardíaca y disminuyendo la sensibilidad de barorreceptores. Tiene efecto favorable en la coagulación, ya que disminuye el riesgo de oclusión trombótica: aumenta volumen plasmático circulante, reduce la viscosidad plasmática, disminuye la agregación planetaria y mejora la actividad trombolítica.

Respecto al control energético de los FR, realizados en los PRC, está totalmente demostrado el beneficio producido al reducir la mortalidad. La intervención psicológica tiene gran importancia, en especial el tratamiento de la depresión.

Un estudio español recientemente publicado⁵³ demuestra que estos programas disminuyen la morbimortalidad. Se incluyó a 180 varones < 65 años diagnosticados de IAM y clasificados de bajo riesgo (curso hospitalario sin complicaciones, ausencia de signos de isquemia miocárdica, capacidad funcional > 7 equivalentes metabólicos [MET], fracción de eyección > 50% y ausencia de arritmias ventriculares severas) según los criterios de la AACVPR. Los 180 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, uno realizó un PRC (GR) y el otro recibió tratamiento convencional (GC). A los 10 años de seguimiento, la mortalidad total en el GR fue de 7 pacientes (7,7%) y en el GC de 16 pacientes (17,7%), con unas supervivencias que siguen curvas con diferencias estadísticas ($p = 0,04$), del 91,8 y el 81,7%, respectivamente (fig. 1). Todos los pacientes fallecidos en el GR lo hicieron por causa cardiovascular. En el GC, 2 pacientes murieron por otras causas, con una mortalidad cardiovascular del 15,5%. Durante el seguimiento medio de 10 años, la proporción de pacientes con complicaciones no mortales fue superior en el GC (63,2%) que en el GR (35,2%) ($p = 0,03$). Se apreció un descenso significativo en la angina inestable ($p = 0,02$), la insuficiencia cardíaca ($p = 0,02$) y la necesidad de practicar cirugía de revascularización ($p = 0,02$). Los reinfartos no fatales y la necesidad de angioplastia coronaria se presentaron también en menor cuantía, pero sin significación estadística.

Hay muy pocos estudios que analicen los resultados de los PRC sobre la supervivencia a largo plazo. Maroto Monteró et al⁵³ plantean que parte del beneficio de estos PRC se debe a los hábitos de vida saludables que el paciente «aprende» durante su realización (abandono del tabaco, cambios en la dieta, realización habitual de ejercicio) y que, si se mantienen durante

los primeros años tras el IAM, tienen una alta probabilidad de perdurar a largo plazo.

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que un PRC multifactorial con medidas de prevención secundaria mantenidas a largo plazo incide favorablemente en el pronóstico en pacientes que han presentado un IAM.

Novedades farmacológicas

Uno de los ensayos con estatinas publicados recientemente fue el estudio IDEAL (Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering)³². Su objetivo fue comparar la eficacia de 2 estrategias de reducción del colesterol sobre el riesgo cardiovascular de pacientes con un infarto de miocardio previo. Es un estudio prospectivo, aleatorizado, realizado en el norte de Europa. Se incluyó a 8.888 pacientes < 80 años con historia previa de infarto que fueron aleatorizados para recibir una dosis alta de atorvastatina (80 mg/día; $n = 4.439$) o la dosis usual de simvastatina (20 mg/día; $n = 4.449$). El seguimiento medio fue de 4,8 años.

El objetivo principal del estudio fue la incidencia de eventos coronarios mayores (muerte coronaria, IAM no fatal o muerte súbita extrahospitalaria reanimada). Durante el tratamiento, los valores medios de cLDL fueron de $104 \pm 0,3$ mg/dl en el grupo de simvastatina y de $81 \pm 0,3$ mg/dl en el grupo de atorvastatina. Se registraron eventos cardiovasculares mayores en el 10,4% de los pacientes del grupo de simvastatina y en el 9,3% en el grupo de atorvastatina, lo que no alcanzó la significación esperada ($p = 0,07$). La incidencia de reinfarto de miocardio no fatal fue del 7,2 y el 6,0%, respectivamente ($p = 0,02$). No hubo diferencias en los otros objetivos primarios. La incidencia total de cualquier evento coronario sí mostró diferencias significativas ($p < 0,001$), pero no se observaron diferencias en la mortalidad cardíaca ni tampoco en la mortalidad debida a otras causas.

Los pacientes que tomaron atorvastatina tuvieron una mayor tasa de abandonos de tratamiento, aunque la incidencia en ambos grupos fue baja.

Un subestudio del TNT (Treating to New Targets study)⁵⁴ ha valorado la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes incluidos que presentaban, además de enfermedad coronaria, SM. El estudio comparaba los resultados de 2 dosis diferentes de atorvastatina (10 y 80 mg al día). Los resultados muestran un mayor número de eventos en los pacientes con SM en ambos grupos (11,3%) frente al 8,0% en los enfermos sin SM ($p < 0,0001$). Las altas dosis de atorvastatina disminuyeron en mayor medida los eventos cardiovasculares: un 9,5% en el grupo con 80 mg frente a un 13% en el grupo de 10 mg ($p < 0,0001$). Esto que confirma que los pacientes coronarios con SM precisa medidas terapéuticas intensas.

Respecto al uso de estatinas en prevención primaria, se ha publicado el diseño del estudio JUPITER (Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatina)⁵⁵, cuyo objetivo primario es determinar si una dosis de 20 mg de rosuvastatina al día disminuye la frecuencia de eventos cardiovasculares combinados: muerte, infarto, ictus, angina inestable o revascularización. Los sujetos que se incluirán deben presentar una concentración baja de colesterol (130 mg/dl), pero valores elevados de proteína C reactiva (≤ 2 mg/l), y no deberán tener antecedentes de enfermedad cardiovascular. El objetivo secundario será evaluar si el tratamiento con rosuvastatina disminuye la incidencia de diabetes de tipo 2, fracturas óseas y tromboembolismo venoso.

La proteína C reactiva se utilizará para la selección de pacientes, mientras que la variación de sus valores evolutivos servirá para evaluar la acción de rosuvastatina.

Respecto al tratamiento con fibratos, se ha publicado el estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study) en pacientes con DM tipo 2 con hipercolesterolemia que estaban tratados con estatinas⁵⁶. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos: uno recibió fenofibrato y el otro, placebo. Aunque la tasa total de eventos cardiovasculares se redujo significativamente del 13,9 al 12,5% ($p = 0,035$), la incidencia de eventos coronarios fue del 5,9% en los pacientes que recibieron placebo frente al 5,2% en los que recibieron fenofibrato (reducción relativa del 11%; $p = 0,16$). La mortalidad total fue del 6,6% en el grupo placebo frente al 7,3% en el grupo de fenofibrato ($p = 0,18$). Es decir, el fenofibrato no redujo de manera significativa el riesgo de eventos del objetivo primario, aunque sí redujo la tasa total de eventos cardiovasculares, especialmente por una menor incidencia de IAM no fatales y procedimientos de revascularización.

Otra de las novedades terapéuticas en los últimos años procede de los ensayos para elevar las cifras de cHDL mediante fármacos nuevos: desde transfusiones directas de cHDL o agentes HDL-miméticos hasta fármacos como el torcetrapid. Sin embargo, este último fármaco que prometía aumentar los niveles de cHDL entre un 40 y un 60%^{57,58}, ha sido recientemente desestimado y suspendidos los ensayos clínicos en marcha.

Se han publicado recientemente los resultados de un ensayo con un inhibidor de la enzima acyl-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT), la pactamiba, con el que se había demostrado una disminución de la aterosclerosis en animales de experimentación. En el estudio ACTIVATE (ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation)⁵⁹ se valoraba, mediante ultrasonidos intracoronarios, la regresión de la placa de aterosclerosis en pacientes con enfermedad coronaria que fueron aleatorizados a 2 grupos: uno con 100 mg de pactamiba y otro con placebo. Todos los pacientes recibieron los cuidados estipulados en prevención secun-

daria, incluido el uso de estatinas cuando estaba indicado. Sin embargo, al valorar el porcentaje de volumen de ateroma no se demostró ningún beneficio en el grupo tratado, incluso se encontró una mayor progresión de la placa en este grupo.

BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, D'Agostino RB, Sullivan I, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function in European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-8.
- Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the Monica Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003;24:937-45.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan I, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- De Baker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
- De Baker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10 Suppl 1:1-78.
- Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Adaptación española de las Guías de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:435-8.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Mostaza JM, Vicente I, Tabeada M, Laguna F, Echániz A, García-Iglesias F, et al. La aplicación de las tablas del SCORE a valores de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:487-90.
- González C, Rodilla E, Costa JA, Justicia J, Pascual JM. Comparación entre el algoritmo de Framingham y el de SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos de 40-65 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:527-31.
- Buitrago F, Canon L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:368-73.
- Brindle PM, Beswick AD, Fahey T, Ebrahim SB. The accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. Published online.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, and INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.

13. Bisoendial RJ, Hovingh GK, De Groot E, Kastelein JJ, Lansberg PJ, Stroes ES. Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:595-603.
14. Bellasi A, Raggi P. Diagnostic and prognostic value of coronary artery calcium screening. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:375-80.
15. Taylor AJ, Bindeman J, Feurerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:807-14.
16. Stork S, Van den Beld AW, Von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation.* 2004;110:344-8.
17. Riley WA. Cardiovascular risk assessment in individual patients from carotid intimal-medial thickness measurements. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:225-31.
18. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1209-18.
19. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;2:149-60.
20. Raggi P, Michos ED, Blumenthal RS, Nasir K. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1931-6.
21. Goessens BM, Visseren FL, Algra A, Banga JD, Van der Graaf Y, Smart Study Group. Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: the SMART study. *J Vasc Surg.* 2006;43:525-32.
22. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al, SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE). *Am J Cardiol.* 2006;98:H2-15.
23. Kalia NK, Miller LG, Nasir K, Blumenthal RS, Agrawal N, Budoff MJ. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy. *Atherosclerosis* 2006;185: 394-9.
24. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J.* 1997;18:1569-82.
25. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet.* 2001;357:995-1001.
26. De Velasco JA, Cosin J, López-Sendon JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G. Nuevos datos sobre prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.
27. González-Juanatey JR, Alegría E, Aznar J, Bertomeu V, Franch J, Palma JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:801-6.
28. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol.* 2005;96:53E-9E.
29. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:720-32.
30. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006;113:2363-72.
31. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437-45.
33. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
34. Martínez V, Salcedo F, Franquelo R, Torrijos R, Morant A, Soleira M, et al. Prevalencia de obesidad y tendencia de los factores de riesgo cardiovascular en escolares de 1992 a 2004: estudio de Cuenca. *Med Clin (Barc).* 2006;126:681-5.
35. Neira M, De Onis M. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 1:S8-11.
36. Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 1:S67-72.
37. Ortega F, Ruiz JR, Castillo M, Moreno LA, González-Gross M, Wärnberg J, et al, y Grupo AVENA. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:898-909
38. López-Capape M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbaton J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:313-9.
39. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, Stone EJ, McKenzie TL, Young JC; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee); Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing. Promoting physical activity in children and youth: a leadership role for schools: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee) in collaboration with the Councils on Cardiovascular Disease in the Young and Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2006;114:1214-24.
40. Laclaustra-Gimeno M, González-García MP, Casasnovas-Lenguas JA, Luengo-Fernández E, León-Latre M, Portero-Pérez P, et al. Evolución de los factores de riesgo cardiovascular en jóvenes varones tras 15 años de seguimiento en el estudio Academia General Militar de Zaragoza (AGEMZA). *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:671-8.
41. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
42. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation.* 2005;112:e285-90.
43. Dallongeville J, Gruppo MC, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A, et al. Association between the metabolic syndrome and parental history of premature cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2006;27:722-8.
44. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima, León M, Casasnovas JA, et al, en representación de los investigadores del registro

- MESYAS. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:797-806.
45. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. *Am J Hypertens.* 2006;19:189-96.
 46. Lonn E, Held C, Arnold JM, Probstfield J, McQueen M, Micks M, et al; HOPE-2 Investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B6 and B12 in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. *Can J Cardiol.* 2006;22:47-53.
 47. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578-88.
 48. Jacobson TA. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.* 98:i61-70.
 49. González D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:47-55.
 50. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention); Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005;111:369-76.
 51. Mark DB, Lauer MS. Exercise capacity: the prognostic variable that doesn't get enough respect. *Circulation.* 2003;108:1534-6.
 52. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42: 2139-43.
 53. Maroto Montero JM, Artigao Ramírez R, Morales Durán MD, De Pablo Zarzosa C, Abraira V. Rehabilitación cardíaca en pacientes con infarto de miocardio. Resultados tras 10 años de seguimiento. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1181-7.
 54. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al; Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet.* 2006;368:919-28.
 55. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER): can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol.* 2006;97:33A-41A.
 56. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
 57. Tardif JC. Prevention challenges: The era of atherosclerosis regression. *Can J Cardiol.* 2006;22 Suppl C:27-30.
 58. Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther.* 2006;111:893-908.
 59. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, et al; ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:1253-63.