

## Artículo especial

## Temas de actualidad en cardiología: riesgo vascular y rehabilitación cardiaca



Enrique Galve<sup>a,\*</sup>, Eduardo Alegría<sup>b</sup>, Alberto Cordero<sup>c</sup>, Lorenzo Fácila<sup>d</sup>, Jaime Fernández de Bobadilla<sup>e</sup>, Carla Lluís-Ganella<sup>f</sup>, Pilar Mazón<sup>g</sup>, Carmen de Pablo Zarzosa<sup>h</sup> y José Ramón González-Juanatey<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>c</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General de Valencia, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>f</sup> Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

## Historia del artículo:

On-line el 31 de enero de 2014

## Palabras clave:

Puesta al día  
Factores de riesgo  
Ejercicio físico  
Tabaco  
Hipertensión arterial  
Diabetes mellitus

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular se establece de manera lenta y subclínica durante décadas, para a menudo manifestarse de modo abrupto e inesperado. El papel de la prevención, antes y después de la aparición de la clínica, es capital y existen numerosas pruebas de la eficacia y la eficiencia de las medidas dirigidas a detectar precozmente a los sujetos en riesgo y actuar mediante modificaciones en el estilo de vida o medidas farmacológicas, pero ello exige tiempo, constancia y actualización permanente. Este artículo resume las novedades de 2013 en los aspectos epidemiológicos relacionados con la prevención, incorpora relevantes contribuciones en materias como la dieta, las formas de control del peso (la obesidad ha pasado a ser considerada una enfermedad) y las recomendaciones sobre la actividad física (con advertencias sobre el riesgo del ejercicio extenuante), aborda los factores psicosociales tan relacionados con hábitos como el tabaquismo, actualiza aspectos emergentes como la genética, trata el ligamen de la enfermedad cardiovascular con otras como la renal, resume la aportación de nuevas guías que actualizan las previas (han visto la luz muy recientemente tres de ellas sobre aspectos de gran peso clínico: hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica) y analiza los avances farmacológicos, ciertamente no espectaculares, pero algunos, como en lípidos, prometedores, para acabar poniendo al día el siempre olvidado campo de la rehabilitación cardiaca. La lectura de esta actualización pone al día temas controvertidos, aporta novedades de interés y algunas sorprendentes, sedimenta viejos conocimientos de indudable aplicación en el ejercicio clínico y abre las puertas a aportaciones de futuro.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Update in Cardiology: Vascular Risk and Cardiac Rehabilitation

## ABSTRACT

Cardiovascular disease develops in a slow and subclinical manner over decades, only to manifest suddenly and unexpectedly. The role of prevention is crucial, both before and after clinical appearance, and there is ample evidence of the effectiveness and usefulness of the early detection of at-risk individuals and lifestyle modifications or pharmacological approaches. However, these approaches require time, perseverance, and continuous development. The present article reviews the developments in 2013 in epidemiological aspects related to prevention, includes relevant contributions in areas such as diet, weight control methods (obesity is now considered a disease), and physical activity recommendations (with warnings about the risk of strenuous exercise), deals with habit-related psychosocial factors such as smoking, provides an update on emerging issues such as genetics, addresses the links between cardiovascular disease and other pathologies such as kidney disease, summarizes the contributions of new, updated guidelines (3 of which have recently been released on topics of considerable clinical importance: hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease), analyzes the pharmacological advances (largely mediocre except for promising lipid-related results), and finishes by outlining developments in the oft-neglected field of cardiac rehabilitation. This article provides a briefing on controversial issues, presents interesting and somewhat surprising developments, updates established knowledge with undoubted application in clinical practice, and sheds light on potential future contributions.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Update  
Risk factors  
Physical exercise  
Tobacco  
Hypertension  
Diabetes mellitus

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: [egalve@vhebron.net](mailto:egalve@vhebron.net) (E. Galve).

## Abreviaturas

CV: cardiovascular  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad  
 PA: presión arterial

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una causa fundamental de incapacidad, contribuye sustancialmente a incrementar los costes de la atención sanitaria y es la causa más común de muerte en los países desarrollados. La prevención cardiovascular (CV), sea primaria o secundaria (esta, íntimamente ligada con la rehabilitación cardíaca), es una de las actividades más importantes en el cuidado de la salud, y sus beneficios son evidentes, pues se ha demostrado una reducción notable de la morbimortalidad CV en los países desarrollados durante las últimas décadas. Pese a ello, el camino que queda por recorrer en estos temas es largo, como demuestran los datos del denominado riesgo residual, y los logros alcanzados no esconden los déficits patentes en numerosos campos<sup>1–3</sup>.

El presente artículo examina en profundidad las novedades sobresalientes del último año, efectuando a la vez un análisis crítico para elaborar un resumen actualizado que, aunque no exhaustivo, sirva de puesta al día en estas materias.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las ECV ateroscleróticas representan la primera causa de muerte en todo el mundo<sup>2</sup>; sin embargo, se trata de enfermedades con factores de riesgo identificados sobre los que se puede actuar preventivamente.

En 2012 se han publicado las últimas guías europeas de prevención CV<sup>3</sup>, que siguen aconsejando el uso de la escala SCORE para la estratificación del riesgo, aunque incluyen algunas novedades y establecen diversas recomendaciones para conseguir los objetivos dirigidos a controlar los distintos factores de riesgo, que se concretan en actuaciones sobre los estilos de vida y el uso de fármacos cardioprotectores. Aunque todos los pacientes deberían alcanzar dichos objetivos, eso está lejos de la realidad, por lo que es preciso conocer el grado de implementación de las guías. En este sentido, en el reciente congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se presentaron los resultados del estudio EUROASPIRE IV, realizado en 24 países europeos y con el objetivo de determinar si se cumplen las recomendaciones de las últimas guías en pacientes con enfermedad coronaria establecida y si ha mejorado la práctica de la prevención respecto a las encuestas EUROASPIRE I, II y III<sup>1</sup>.

Se recogieron informes de 13.500 pacientes coronarios menores de 80 años —y se entrevistó al 49%— que habían tenido el evento entre 3 años y 6 meses antes de la entrevista. Solo el 51% de los fumadores dejaron de fumar, aunque en España fue el 73%; el 82% tiene sobrepeso, un tercio, obesidad y la mitad, obesidad abdominal. Además, solo el 41% participó en algún programa de prevención, aunque esta cifra se eleva al 81% entre aquellos a los que se advirtió de su existencia, que fueron la mitad.

El 43% de los pacientes (el 40% en España) tiene la presión arterial (PA) por encima de lo recomendado, el 25% no sabe que es hipertenso y solo el 53% de los que están en tratamiento alcanzan los objetivos de las cifras de PA. Por lo que se refiere a los lípidos, dos de cada tres pacientes no están controlados y el 81% tienen el

colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) por encima de 70 mg/dl, aunque cabe resaltar que España, con el 59%, es el país con mejor control; en cualquier caso, el 87% de los pacientes están tratados con hipolipemiantes pero, de estos, solo el 21% está controlado. El 27% de los pacientes (el 33% en España) son diabéticos y otro 13% tiene glucemias en ayunas > 126 mg/dl y, de ellos, el 47% tiene la glucohemoglobina por encima del 7%.

Por tanto, según este estudio, la mayoría de los pacientes coronarios no alcanzan los objetivos de control de sus factores de riesgo (tabla 1), incluso los sometidos a tratamiento, y en torno a la mitad de ellos no son conscientes de la presencia de estos factores de riesgo ni de sus niveles, lo cual puede determinar un inadecuado tratamiento y control. Sin embargo, sí es elevado el porcentaje de pacientes con los tratamientos recomendados: el 94% toma antiagregantes; el 86%, estatinas; el 83%, bloqueadores beta, y el 75%, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En definitiva, no solo es pobre el control de los factores de riesgo, sino que no se observa una evolución favorable.

En el estudio PURE<sup>4</sup>, realizado en una cohorte de 154.000 pacientes de 17 países y con antecedentes de enfermedad coronaria o ictus, también se evidenció una baja prevalencia de los estilos de vida saludables, pues solo la mitad dejó de fumar y sigue fumando el 19% y tienen una dieta adecuada y realizan actividad física el 39 y el 35%, respectivamente; y aunque en los países desarrollados estos porcentajes aumentan, no alcanzan el 50%.

En España, el estudio ENRICA<sup>5</sup> evidenció que el control de la colesterolemia era del 43% de los pacientes con ECV previa; en un registro del grupo Barbanza<sup>6</sup>, de 1.108 pacientes con cardiopatía isquémica crónica, también se constató un pobre control de los factores de riesgo, con datos incluso peores que los vistos en el estudio EUROASPIRE y también con menores porcentajes de fármacos cardioprotectores, excepto los hipolipemiantes, que alcanzaban el 88%.

Parece evidente que todos estos datos indican la necesidad de reforzar programas integrales y multidisciplinarios de prevención, en los que participen tanto los pacientes como sus familiares y, fundamentalmente, insistir en el modelo organizativo integrado de atención primaria y especializada.

**Tabla 1**

Objetivos alcanzados en cada una de las recomendaciones de las guías para pacientes con enfermedad coronaria, según el estudio EUROASPIRE IV

Recomendaciones de las guías	Objetivos alcanzados (%)
Fumadores que abandonan tabaquismo	51
Índice de masa corporal	
< 25	18
< 30	62
Perímetro abdominal	
Varones < 102 cm	47
Mujeres < 88 cm	25
Presión arterial	
< 140/90 mmHg	57
(< 140/80 mmHg en DM)	
cLDL < 70 mg/dl	19
DM-HbA <sub>1c</sub> < 7%	53
Antiagregantes plaquetarios	94
Bloqueadores beta	83
Estatinas	86
IECA/ARA-II	75

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

## ALIMENTACIÓN, PESO Y ACTIVIDAD FÍSICA

La contribución más relevante en relación con la dieta ha sido el estudio PREDIMED. Autores españoles han demostrado que la dieta mediterránea con aceite de oliva redujo un 30% la incidencia de complicaciones CV graves en sujetos con riesgo CV alto<sup>7</sup>. Otro estudio español (HELENA) ha mostrado que el consumo de lácteos en la dieta se asocia a menores grados de adiposidad y mejor capacidad cardiorrespiratoria en adolescentes<sup>8</sup>. Un metanálisis parece exonerar el consumo de huevos de su contribución al riesgo CV<sup>9</sup>. Finalmente, se insiste en la grave influencia de los edulcorantes artificiales y las bebidas que los contienen en el riesgo CV<sup>10</sup>.

En cuanto a la obesidad, la decisión de la *American Medical Association* de considerarla una enfermedad (junio de 2013) ha suscitado una viva polémica<sup>11</sup>. Se confirma que la distribución de la grasa influye más en el riesgo CV que el propio peso<sup>12</sup>. Se ha constatado una vez más la carencia de fármacos contra la obesidad eficaces y seguros<sup>13,14</sup>. Por ello, se ha vuelto la mirada a los alimentos funcionales (los enriquecidos con sustancias al objeto de mejorar la salud)<sup>15</sup> y se amplían las indicaciones de la cirugía bariátrica (tabla 2), al hilo de sus mejoras técnicas y de resultados<sup>16-18</sup>. Como lógica consecuencia de su magnitud y su importancia, se han puesto en marcha numerosas iniciativas, varias de ellas en nuestro país<sup>19</sup>, para luchar contra la obesidad.

En cuanto al ejercicio, hay nuevas comprobaciones de su eficacia contra las complicaciones CV. Por ejemplo, sobre el ictus: las personas que realizan ejercicio que las haga sudar al menos cuatro veces por semana tienen un riesgo el 20% menor que los sedentarios<sup>20</sup>. También hay advertencias sobre los riesgos del ejercicio extenuante<sup>21</sup>. Llama la atención que apenas la mitad de los médicos catalanes hagan ejercicio adecuado (además de que el 20% fuma); peor es que el 60% de los médicos varones tiene exceso de peso (solo el 18% de las médicas)<sup>22</sup>.

## TABAQUISMO Y FACTORES PSICOSOCIALES

Los grupos sociales más vulnerables son los más afectados por el consumo de tabaco. En el último año, el número de personas sin hogar, cuya prevalencia de tabaquismo supera el 75%, ha aumentado debido a la crisis económica: por ejemplo, en Estados Unidos superan ya los 2 millones. Por su alta prevalencia de enfermedades psiquiátricas y factores psicológicos en los que el valor de lo inmediato supera el de las recompensas diferidas, resulta difícil que dejen de fumar<sup>23</sup>; igual ocurre con los ancianos, otro grupo social creciente<sup>24</sup>.

**Tabla 2**

Indicaciones de la cirugía bariátrica (2013)

<i>IMC</i> $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>
• Si el riesgo quirúrgico es aceptable
<i>BMI</i> $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>
• Si hay más de una circunstancia vinculada con la obesidad:
DM tipo 2, HTA, dislipemia
Síndromes de apnea del sueño, obesidad-hipoventilación y Pickwick
Esteatohepatitis no alcohólica
Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor <i>cerebri</i> )
Reflujo gastroesofágico
Asma
Insuficiencia venosa de extremidades inferiores
Incontinencia urinaria importante
Artropatía limitante
<i>IMC</i> 30-34,9 kg/m <sup>2</sup>
Con DM o síndrome metabólico (datos a largo plazo insuficientes)

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

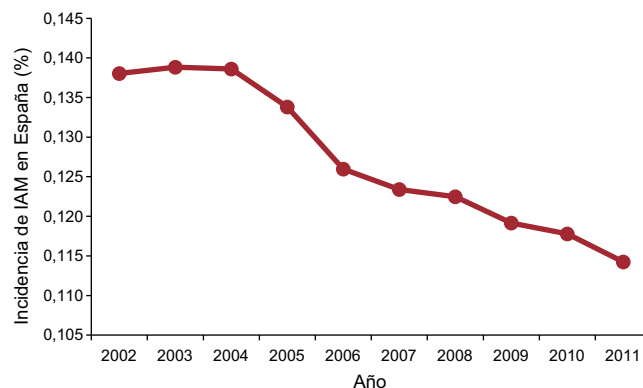
En cuanto a los avances tecnológicos, las aplicaciones para teléfonos móviles<sup>25</sup> y grupos en internet<sup>26</sup> son útiles para dejar de fumar. El cigarrillo electrónico ha conquistado el mercado en Estados Unidos, pero su regulador no tiene competencias porque los fabricantes no han reclamado un efecto terapéutico, igual que ocurrió con los cigarrillos convencionales a principios del siglo xx. Debe ser la naturaleza del producto y no el fabricante lo que determine qué organismo lo regula. Por lo tanto, el cigarrillo electrónico debería someterse a la Agencia Europea del Medicamento en Europa y a la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos<sup>27</sup>. Mientras tanto, los profesionales sanitarios deben desaconsejarlos.

La vareniclina es el medicamento más eficaz para dejar de fumar, tanto junto con consejo como con terapia conductual<sup>28</sup>, pero se había relacionado con depresión. Un reciente estudio muestra que puede usarse con seguridad incluso cuando hay antecedentes de depresión<sup>29</sup>.

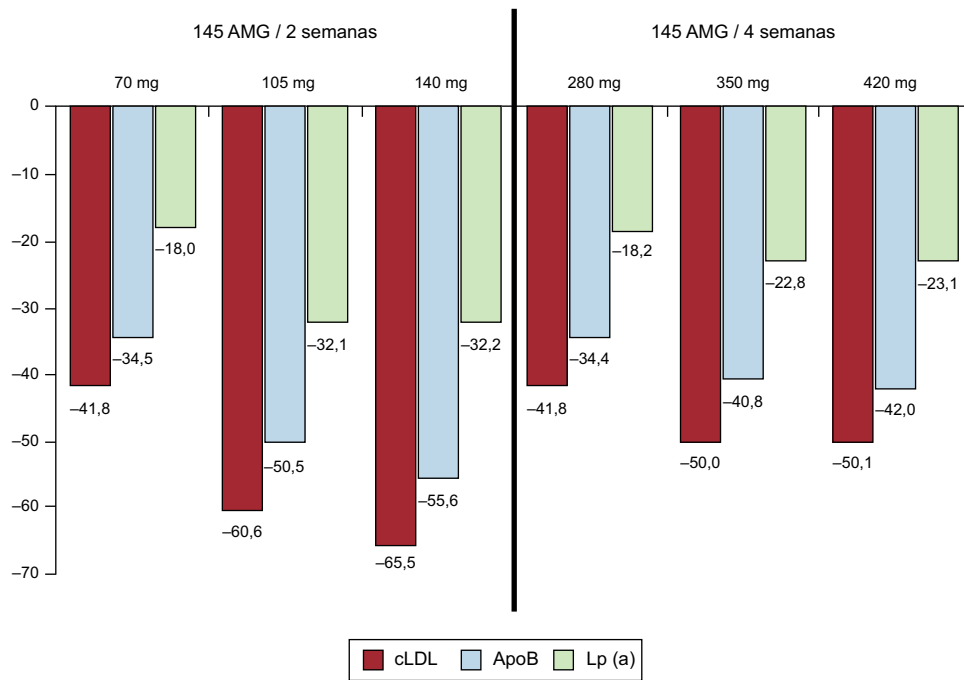
La influencia social es clave en los jóvenes. Tener amigos o pareja fumadora es la variable más determinante para iniciar el consumo<sup>30</sup>. Conseguir que dejen de ver el tabaco como algo cotidiano evitará que muchos se conviertan en adictos. La Comisión de Salud Pública del Parlamento Europeo aprobó en julio de 2013 una resolución destinada a evitar que la industria del tabaco reclute fumadores entre los jóvenes. La ESC y la Sociedad Española de Cardiología apoyan estas iniciativas, pero la implicación de los cardiólogos en el tabaquismo aún es escasa<sup>31</sup>. Estas medidas no son estériles: en el primer año de aplicación de las leyes antitabaco en España se ha producido una llamativa caída de incidencia de infarto agudo de miocardio (figura 1)<sup>32</sup>.

## LÍPIDOS

Las novedades en lípidos han girado en torno a dos puntos clave: la suspensión del estudio HPS2-THRIVE<sup>33</sup>, con la consiguiente retirada del ácido nicotínico, y la gran expectativa generada por los fármacos que inhiben la PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9). En primer lugar, en diciembre de 2012 el comité de seguridad del estudio HPS2-THRIVE1 decidió suspender precozmente este ensayo por la falta de eficacia y, lo más alarmante, un aumento en la incidencia de efectos secundarios graves. El estudio había distribuido aleatoriamente a pacientes con historia de ECV sintomática (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) y tratamiento activo con estatinas a recibir ácido nicotínico más laropirant (2 g + 40 mg/24 h) frente a placebo. La suspensión del



**Figura 1.** Evolución de la incidencia de infarto agudo de miocardio en España durante el periodo 2002-2011. Dentro de una tendencia descendente general, cabe resaltar la disminución producida entre los años 2005-2006 y 2010-2011, cuando se aplicaron sendas leyes antitabaco. IAM: infarto agudo de miocardio. Reproducido con permiso de Fernández de Bobadilla et al<sup>32</sup>.



**Figura 2.** Reducción de los valores séricos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína B con la administración de diferentes dosis y pautas de anticuerpos monoclonales contra PCSK9. ApoB: apolipoproteína B; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp (a): lipoproteína (a).

estudio a los 3,6 años de seguimiento medio se basó fundamentalmente en la mayor tasa de interrupción del tratamiento en la rama de ácido nicotínico (el 25,4 frente al 16,6%;  $p < 0,01$ ) por motivos médicos, aumento de la incidencia de diabetes mellitus (el 0,9 frente al 0,4%;  $p < 0,01$ ) y miopatías (el 1,8 frente al 1,0%;  $p < 0,01$ ). El cese del estudio se acompañó de la retirada de la comercialización de este fármaco, lo que reavivó el debate sobre cuál es la mejor estrategia adyuvante al tratamiento con estatinas. En febrero de 2013 se publicó una actualización de las guías canadienses para el tratamiento de la dislipemia, que siguen reforzando el tratamiento en monoterapia con estatinas, a la dosis más alta tolerada, y no recomienda ninguna combinación específica con estatinas<sup>34</sup>.

Pero otra estrategia farmacológica ha cobrado gran interés: los anticuerpos monoclonales contra PCSK9, una proteasa que se une al receptor hepático de las LDL y facilita su degradación; por lo tanto, los anticuerpos monoclonales inhiben esta acción y facilitan la permanencia de receptores hepáticos de LDL, lo que conlleva mayor captación y eliminación y, finalmente, reducción de la concentración sérica de LDL. Esta estrategia terapéutica tiene tres puntos novedosos clave frente a las estatinas: a) su mecanismo de acción no implica la síntesis de colesterol, por lo que no presenta los efectos secundarios hepáticos y musculares de las estatinas; b) se aplica por vía subcutánea, y c) se administra cada 2-4 semanas. En la reunión anual del *American College of Cardiology*, en marzo de 2013, se comunicaron más de siete estudios que demuestran la eficacia en la reducción de LDL en un 40-60% (figura 2); algunos de ellos ya se han publicado<sup>35,36</sup>. A mediados de 2013 se han iniciado los ensayos clínicos que aleatorizan a pacientes de alto riesgo CV a estos tratamientos frente a placebo, y permitirán conocer el beneficio clínico real de esta estrategia hipolipemiente tan atractiva.

## ENFERMEDAD RENAL

Destacan dos novedades, la publicación de un *score* de predicción de la nefropatía inducida por contraste<sup>37</sup> que, partiendo de un total de 46 variables en sujetos sometidos a intervencionismo, selecciona

las 15 más vinculadas con el desarrollo de nefropatía inducida por contraste<sup>37,38</sup> (se encuentra disponible online: <https://bmc2.org/calculators/cin>), lo que ayuda a seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de la profilaxis. También han aparecido las nuevas guías KDIGO de enfermedad renal crónica<sup>39</sup> que continúan con las tasas de filtrado glomerular como el indicador fundamental para medir la función renal. El principal cambio ha sido la modificación de la clasificación de enfermedad renal; manteniendo los cinco niveles, se ha subdividido el 3 en 3 a y 3 b (mayor o menor de 45 ml/min) y se ha añadido niveles según la microalbuminuria (A1, A2 y A3). Se recomienda sustituir el término microalbuminuria por albuminuria y remitir al especialista cuando la tasa de filtrado glomerular sea  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la albuminuria sea  $> 300$  mg/día, el cociente albumina/creatinina en orina sea  $> 300$  mg/g o la proteinuria  $> 500$  mg/día.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La novedad más importante ha sido la aparición de las nuevas guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y la ESC<sup>40</sup>. Aunque son escasos los cambios respecto a las de 2007-2009, conviene destacar alguno. Por un lado, simplifica el objetivo terapéutico, homogeneizando la PA sistólica para toda la población a  $< 140$  mmHg. Se hacen algunas excepciones para la diabetes mellitus, la enfermedad renal y las personas mayores. Respecto al diagnóstico, se destaca la importancia creciente que se da a la medición ambulatoria de la PA frente a la medición clínica en consulta. Con respecto a los grupos terapéuticos, se considera que se puede utilizar los cinco, intentando adecuarlos a las comorbilidades, incluidos los bloqueadores beta, a los que en ocasiones se había puesto en entredicho. Respecto a las combinaciones, se prefieren las de diuréticos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o antagonistas del calcio y, por otro lado, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II con antagonistas del calcio, lo que modifica la figura clásica<sup>40</sup>.

Se han publicado dos metanálisis<sup>41,42</sup> sobre efectos de la reducción del consumo de sal. Se concluye que reducir la ingesta se asocia con una disminución de la PA, pero sin reducción en morbilidad CV, por lo que la recomendación del clínico sobre dieta hiposódica al sujeto hipertenso probablemente deba ser menos enérgica.

En España, destacan dos estudios. Uno sobre denervación renal concluye que dicha técnica, implementada mediante un programa multidisciplinario y un protocolo adecuado de selección, ofrece una mejora en la PA similar a la de estudios previos, con mayor reducción de fármacos antihipertensivos y mayor eficiencia<sup>43</sup>. El segundo se refiere a los datos del estudio PRESCAP, que muestran que en España el control de la hipertensión arterial ha mejorado notoriamente entre 2002 y 2010, coincidiendo con el mayor uso de combinaciones farmacológicas<sup>44</sup>.

## DIABETES MELLITUS

Recientes ensayos han demostrado que diversas estrategias hipoglucemiantes han sido seguras pero no más eficaces en la reducción de eventos CV. Así, en el estudio del Look AHEAD Research Group<sup>45</sup>, una intervención intensiva para adelgazar no demostró diferencias en eventos, a pesar de que logró reducir el peso, la PA y la glucohemoglobina. En el estudio ORIGIN<sup>46</sup>, la insulina glargina tuvo un efecto neutro en eventos CV y aparición de cáncer, aunque causó más hipoglucemias y un ligero aumento de peso. En los estudios SAVOR-TIMI 53<sup>47</sup> y EXAMINE<sup>48</sup>, con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 saxagliptina y alogliptina respectivamente, hubo no inferioridad en eventos CV, pero tampoco se redujeron. Hubo mayor hospitalización por insuficiencia cardiaca con saxagliptina ( $p = 0,007$ ). Aunque la diferencia de glucohemoglobina entre los grupos fue significativa, el descenso fue escaso. Hay varios ensayos en marcha con análogos del péptido similar al glucagón-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, que se resumen en la tabla 3.

En cambio, se han detenido los ensayos con aleglitazar, un hipoglucemiante agonista receptores alfa y gamma activados por proliferadores de peroxisomas, por cuestiones de seguridad del tratamiento, aunque aún no se han publicado los resultados definitivos.

La ESC y la Sociedad Europea de Diabetes han publicado nuevas guías sobre diabetes, prediabetes y ECV, y en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ha publicado la traducción íntegra<sup>49</sup> y los comentarios desde la visión de la cardiología española, por lo que aquí únicamente resumiremos lo más relevante: a) se mantiene un algoritmo de actuación tanto en los pacientes con ECV, diabéticos o no, como en los diagnosticados de diabetes mellitus con y sin cardiopatía; pero no se trata de indicaciones con grado de recomendación ni nivel de evidencia, sino de una visión general

que se debe individualizar en cada caso; b) la detección de isquemia en diabéticos asintomáticos es indicación IIb C; c) el diagnóstico de diabetes mellitus se basa en la glucohemoglobina o en la glucemia basal en ayunas, y se reserva el test de sobrecarga oral de glucosa para casos dudosos; d) se desaconseja utilizar escalas clásicas para calcular el riesgo, pues se considera de alto riesgo CV a todos los diabéticos; e) los objetivos de control de factores de riesgo y las estrategias de revascularización coronaria son los de otras guías recientes de la ESC, y se desaconseja el ácido acetilsalicílico en prevención primaria, y f) el objetivo de glucohemoglobina es más laxo (en general,  $< 7\%$ ), pero hay poca información sobre el empleo de los fármacos hipoglucemiantes en la ECV.

## GENÉTICA

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la genética de las enfermedades monogénicas, en las que la presencia de ciertas variantes genéticas en uno o pocos genes suele bastar para que la enfermedad se presente, e incluso existen pruebas genéticas usadas en la práctica clínica habitual<sup>50</sup>. En cambio, para las enfermedades complejas como la cardiopatía isquémica, más frecuentes y asociadas con muchas variantes genéticas (polimorfismos) además de factores ambientales, la identificación no ha sido tan fructífera. Estudios de asociación de genoma completo<sup>51</sup> han identificado 45 polimorfismos asociados con esta enfermedad, algunos asociados también con el colesterol unido a LDL, la hipertensión y la inflamación, lo que confirma la relevancia de estos factores en la patogenia de la cardiopatía isquémica<sup>52</sup>.

La traslación de este conocimiento a la práctica clínica y la prevención no es sencilla (figura 3), pero puede tener varias aplicaciones<sup>53</sup>: a) la identificación de nuevas dianas terapéuticas como los anticuerpos contra la proteína PCSK9 en el tratamiento de la hipercolesterolemia<sup>54</sup>; b) el análisis de la causalidad de la asociación entre un biomarcador y una enfermedad mediante estudios de aleatorización mendeliana, que han cuestionado la relación causal entre concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y cardiopatía isquémica<sup>55</sup>; c) la mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo usando información genética; se señala su potencial utilidad clínica para sujetos con riesgo intermedio<sup>56,57</sup>, y d) la farmacogenómica CV<sup>58</sup>, aunque todavía sus resultados no son concluyentes. Un buen ejemplo es el caso del clopidogrel, un fármaco con elevada variabilidad interindividual en su eficacia, asociada en algunos estudios con variantes genéticas en el gen CYP2C19. Aunque la *Food and Drug Administration* avisó de que su eficacia puede depender de las características genéticas del paciente, las sociedades científicas americanas publicaron un consenso en el que afirmaban que la

**Tabla 3**  
Ensayos clínicos en marcha con terapias basadas en incretinas

Fármaco (ensayo)	Objetivo primario	Pacientes (n)	Inicio-fin
<i>Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4</i>			
Sitagliptina (TECOS)	Muerte cardiovascular, infarto, ictus u hospitalización por angina inestable	14.000	12/2008-12/2014
Linagliptina (CARMELINA)	Muerte cardiovascular, infarto, ictus u hospitalización por angina inestable	8.300	7/2013-1/2018
Linagliptina frente a gliempirida (CAROLINA)	Muerte cardiovascular, infarto, ictus u hospitalización por angina inestable	6.000	10/2010-9/2018
<i>Análogos del péptido similar al glucagón-1</i>			
Lixisenatida diaria (ELIXA)	Muerte cardiovascular, infarto, ictus u hospitalización por angina inestable	6.000	6/2010-8/2014
Liraglutida diaria (LEADER)	Muerte cardiovascular, infarto o ictus	9.340	8/2010-1/2016
Exenatida semanal (EXSCEL)	Muerte cardiovascular, infarto o ictus	9.500	6/2010-3/2017
Dulaglutida semanal (REWIND)	Muerte cardiovascular, infarto o ictus	9.622	6/2011-4/2019
Taspoglutida semanal	Muerte cardiovascular, infarto o ictus	2.118	1/2010-?



### 1. Determinar la *heredabilidad* de la enfermedad

---

Donde

$$H^2 = \frac{V_g}{V_p}$$

–  $H^2$  es la heredabilidad  
 –  $V_g$  es la variabilidad genética  
 –  $V_p$  es la variancia fenotípica

### 2. Establecer la *arquitectura genética* de la enfermedad

---

- Estudios de genotipificación (o en regiones específicas o global) del genoma
- Estudios de secuenciación (o en regiones específicas o global) del genoma
- Estudios de metilación (o en regiones específicas o global) del genoma

### 3. *Aplicaciones* de las variantes genéticas asociadas con la enfermedad

---

- Implicaciones biológicas
  - Conocimiento de nuevas vías metabólicas
  - Análisis de la causalidad de la asociación entre un biomarcador y una enfermedad
- Implicaciones clínicas
  - Mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo
  - Mejora de las estrategias de prevención de las enfermedades
- Implicaciones farmacológicas
  - Identificación de nuevas dianas terapéuticas
  - Tratamientos farmacológicos personalizados (farmacogenómica)

**Figura 3.** Pasos del estudio de variantes genéticas y algunas de sus aplicaciones.

utilidad clínica de las pruebas genéticas tenía que establecerse<sup>59</sup>. Metanálisis recientes han demostrado que la asociación se observa en estudios de pequeño tamaño muestral<sup>60</sup> y concluyen que la evidencia no respalda el uso de dosis individualizadas del medicamento según el genotipo del *CYP2C19*.

## REHABILITACIÓN CARDIACA

La última guía europea de prevención CV<sup>3</sup> presenta por vez primera un apartado específico sobre los programas de rehabilitación cardiaca, que se considera una actuación coste-efectiva en la reducción del riesgo tras un evento coronario agudo, pues mejora el pronóstico y reduce las hospitalizaciones y los gastos de atención médica, además de prolongar la vida. La rehabilitación cardiaca tras un episodio CV es una recomendación de clase I de la ESC, la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology*<sup>61,62</sup>. Asimismo, la nueva guía de práctica clínica de la ESC en el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST<sup>63</sup> insiste en la indicación de clase I de estos programas, dando gran importancia al inicio precoz de las medidas de prevención secundaria como forma de mantener la adherencia a largo plazo. En ambas guías se hace referencia al control temprano de los factores psicológicos como el estrés, la ansiedad y la depresión, y se recomienda la valoración y el tratamiento necesario antes del alta hospitalaria.

Nuevas publicaciones y un metanálisis reciente continúan demostrando la disminución de la morbimortalidad obtenida mediante estos programas<sup>64,65</sup>. Pero la tasa de participación es baja por motivos variados, y se han diseñado estrategias para mejorar el acceso. Una reciente revisión insiste en la necesidad de mecanismos para remitir automáticamente a los pacientes a rehabilitación tras el alta hospitalaria. Se insiste también en la necesidad de enseñar a los profesionales de la salud, médicos y no médicos, los aspectos clínicos y los beneficios de estos programas<sup>66,67</sup>. El número de programas de prevención y rehabilitación cardiaca en España continúa siendo escaso y mal distribuido en

las distintas zonas geográficas. En los últimos años, algunas comunidades autónomas, como Andalucía, el País Vasco o la Comunidad de Madrid, han hecho un esfuerzo creando unidades o aumentando el número de las ya existentes para mejorar el acceso de la población. Sin embargo, en otras no existe ningún programa de rehabilitación cardiaca en el ámbito de la sanidad pública. La causa de esta falta de desarrollo es múltiple. Por un lado, el mínimo apoyo de las Administraciones; por otro, la situación económica y por otro, quizás lo más doloroso, el escaso interés demostrado por los cardiólogos en algunos aspectos de la prevención CV. Desde la Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología se está realizando un registro de las unidades de rehabilitación cardiaca existentes, tanto públicas como privadas. Ese registro servirá para conocer la situación actual y las diferencias regionales e impulsar la creación de nuevas unidades que mejoren el acceso de los pacientes a estos programas de prevención secundaria, de eficacia demostrada.

Desde hace años, los componentes básicos y los objetivos de la rehabilitación cardiaca están estandarizados, aunque su estructura varía de un país a otro. Existen programas residenciales, hospitalarios y en unidades especializadas, en centros de atención primaria y domiciliarios<sup>68</sup>, con diferentes grados de supervisión<sup>69</sup>. Una reciente revisión confirma los beneficios de estos últimos, con resultados similares que los programas tradicionales, en pacientes de bajo riesgo. Se valora también el uso de nuevas tecnologías (telefonía, *web*, videoconferencias) para mejorar el acceso de los pacientes, solventando los problemas de distancia, tiempo y compatibilización con el trabajo.

Es necesario también dedicar esfuerzos para mantener el cumplimiento a largo plazo. Se ha señalado que la duración y la intensidad de la intervención, además de la motivación del participante, se correlacionan con la mejora pronóstica. La posibilidad de reforzar la intervención a largo plazo tras un programa de rehabilitación estándar conseguiría mejorar la adherencia. Las nuevas tecnologías pueden tener un destacado papel en este aspecto.

## CONCLUSIONES

La atención a los factores que conforman el riesgo vascular reviste interés en todos los niveles de la atención sanitaria y tiene repercusión social, pues afecta asimismo al conjunto de la población general. La presente actualización indica que, en tiempos en que los grandes ensayos con fármacos ofrecen resultados de escaso valor añadido, la atención se está desplazando hacia aspectos clásicos, como los cambios en el estilo de vida, pues en ellos queda un inmenso trabajo que realizar, los médicos tenemos capacidad de influir en todos los segmentos de la población y en las autoridades reguladoras, y ya disponemos de datos, como está ocurriendo con la legislación antitabaco. Recabar la ayuda del personal de enfermería en estas tareas es crucial, pues puede aportar conocimiento y disponibilidad, especialmente en la educación sanitaria, y con la incorporación de la telemedicina puede ofrecer un cociente coste-eficacia superior.

En otro orden de cosas, los documentos de consenso siguen apareciendo y actualizándose, pero los objetivos que señalan distan mucho de cumplirse, lo que invita a la reflexión. Si las novedades en terapia farmacológica se ralentizan, crecen formas de intervencionismo alternativo, desde la denervación renal a la cirugía bariátrica, mientras nuevos enfoques como los ligados al complejo mundo de la genética pugnan por encontrar un hueco. En todo el entorno sanitario, las nuevas tecnologías de comunicación entre médico, dispositivo y paciente emergen imparablemente. La traslación de todo ello en una mejora de la prevención general sigue siendo el desafío de futuro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;14:929-40.
- World Health Statistics 2013. Ginebra: WHO; 2013.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Quinto grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados). Desarrollada con la contribución especial de la Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:e1-66.
- Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, et al. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *JAMA*. 2013;309:1613-21.
- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.
- Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Franco M, Rodríguez García JM, Liñares Stolle R, Esteban Alvarez R, et al; BARBANZA investigators. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. *Int J Cardiol*. 2013;167:442-50.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
- Bel-Serrat S, Mouratidou T, Jiménez-Pavón D, Huybrechts I, Cuenca-García M, Mistura L, et al; HELENA study group. Is dairy consumption associated with low cardiovascular disease risk in European adolescents? Results from the HELENA study. *Pediatr Obes*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00187.x>.
- Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
- Bray GA, Popkin BM. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later. *Pediatr Obes*. 2013;8:242-8.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71-82.
- Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kregar BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.027>.
- Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Siering U, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD007654.
- Wyatt HR. Update on treatment strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1299-306.
- Trigueros L, Peña S, Ugidos AV, Sayas-Barberá E, Pérez-Álvarez JA, Sendra E. Food ingredients as anti-obesity agents: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53:929-42.
- Neff KJ, Le Roux CW. Bariatric surgery: the indications in metabolic disease. *Dig Surg*. 2013;30:183-9.
- Fort JM, Vilallonga R, Lecube A, Gonzalez O, Caubet E, Mesa J, et al. Bariatric surgery outcomes in a European Centre of Excellence (CoE). *Obes Surg*. 2013;23:1324-32.
- Mechanicck JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19:337-72.
- Martínez-Vizcaíno V, Sánchez-López M, Salcedo-Aguilar F, Notario-Pacheco B, Solera-Martínez M, Moya-Martínez P, et al; grupo MOVI-2. Protocolo de un ensayo aleatorizado de clusters para evaluar la efectividad del programa grupo MOVI-2. en la prevención del sobrepeso en escolares. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:427-33.
- McDonnell MN, Hillier SL, Hooker SP, Le A, Judd SE, Howard VJ. Physical activity frequency and risk of incident stroke in a national US study of blacks and whites. *Stroke*. 2013;44:2519-24.
- Dangardt FJ, McKenna WJ, Lüscher TF, Deanfield JE. Exercise: friend or foe? *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:495-507.
- Pardo A, McKenna J, Mitjans A, Camps B, Aranda-García S, García-Gil J, et al. Physical activity level and lifestyle-related risk factors from Catalan physicians. *J Phys Act Health*. 2013 Jun 24 [Epub ahead of print].
- Baggett TP, Tobey ML, Rigotti NA. Tobacco use among homeless people—Addressing the neglected addiction. *N Engl J Med*. 2013;369:201-4.
- Kwapisz U, Baczyk G. Psycho-social context of health self-esteem in elderly ex-smokers. *Przegl Lek*. 2012;69:947-52.
- Valdivieso-López E, Flores-Mateo G, Molina-Gómez, Rey-Reñones C, Barreira Uriarte ML, Duch J, et al. Efficacy of a mobile application for smoking cessation in young people: study protocol for a clustered, randomized trial. *BMC Public Health*. 2013;13:704.
- Vambheim SM, Wangberg SC, Johnsen JA, Wynn R. Language use in an internet support group for smoking cessation: development of sense of community. *Inform Health Soc Care*. 2013;38:67-78.
- Rankin KV. E-cigarettes: What's known, what's unknown. *Tex Dent J*. 2013;130:446-52.
- Kralikova E, Kmetova A, Stepankova L, Zvolaska K, Davis R, West R. Fifty-two-week continuous abstinence rates of smokers being treated with varenicline versus nicotine replacement therapy. *Addiction*. 2013;108:1497-502.
- Anthenelli RM. Varenicline increases smoking cessation in subjects with depression: a randomized, placebo-controlled trial. Poster presented at the 166th Annual Meeting American Psychiatric Association; May 18-22. San Francisco, California: Estados Unidos; 2013.
- García-Rodríguez O, Suárez-Vázquez R, Santonja-Gómez FJ, Secades-Villa R, Sánchez-Hervás E. Psychosocial risk factors for adolescent smoking: A school-based study. *Int J Clin Health Psychol*. 2010;11:23-33.
- Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Cosín J, Galve E, Lekuona I, et al. Actitud y eficacia de los cardiólogos frente al tabaquismo de los pacientes tras un síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:719-25.
- Fernández de Bobadilla J, Regina D, Galve E; grupo «Legislación del Tabaco y Síndrome Coronario Agudo en España». Impacto de la legislación que prohíbe fumar en lugares públicos en la reducción de la incidencia de síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.08.018>
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-91.
- Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29:151-67.
- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108-18.
- Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, et al. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C assessment with proprotein convertase subtilisin kexin type 9 monoclonal antibody inhibition

- combined with statin therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation*. 2013;128:962–9.
37. Hitinder SG, Milan S, Kooiman J, Share D. A novel tool for reliable and accurate prediction of renal complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2242–8.
  38. Blue Cross and Blue Shield Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). CIN Calculator. Michigan: Universidad de Michigan; 2009 [consultado 10 Sept 2013]. Disponible en: <https://bmc2.org/calculators/cin>.
  39. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–163.
  40. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
  41. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
  42. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326.
  43. Fontenla A, García-Donaire JA, Hernández F, Segura J, Salgado R, Cerezo C, et al. Manejo de la hipertensión resistente en una unidad multidisciplinaria de derivación renal: protocolo y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:364–70.
  44. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002–2010. *J Hypertens*. 2012;30:2425–31.
  45. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–54.
  46. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319–28.
  47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.
  48. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
  49. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berna C, Cosentino F, Danchin N, et al. Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la *European Society for the Study of Diabetes*. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:136.e1–e56.
  50. Cobo-Marcos M, Cuenca S, Gámez Martínez JM, Bornstein B, Ripoll VT, García-Pavía P. Utilidad del análisis genético de la miocardiopatía hipertrófica en la práctica real. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:746–7.
  51. Compagnoni O, Rodríguez EF, Fernández-Aceituno AM, Rodríguez Pérez JC. Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:509–14.
  52. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45:25–33.
  53. Manolio TA. Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nat Rev Genet*. 2013;14:549–58.
  54. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012;367:1891–900.
  55. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–80.
  56. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomas M, Munoz D, Senti M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222:456–63.
  57. 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.
  58. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, De Maat MP, Simoons ML, et al. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? *Eur Heart J*. 2012;33:165–75.
  59. Holmes Jr DR, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:537–57.
  60. Zabalza M, Subirana I, Sala J, Lluís-Ganella C, Lucas G, Tomas M, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*. 2012;98:100–8.
  61. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1–17.
  62. Smith S, Benjamin E, Bonow R, Braun L, Creager M, Franklin B, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2432–46.
  63. Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí A, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:5–11.
  64. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001800.
  65. Rauch B, Riemer T, Schwaab B, Schneider S, Diller F, Gohlke H, et al; OMEGA study group. Short-term comprehensive cardiac rehabilitation after AMI is associated with reduced 1-year mortality: results from the OMEGA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1177/2047487313486040>.
  66. Clark AM, King-Shier KM, Duncan A, Spaling M, Stone JA, Jaglal S, et al. Factors influencing referral to cardiac rehabilitation and secondary prevention programs: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:692–700.
  67. Grace SL, Leung YW, Reid R, Oh P, Wu G, Alter DA; CRCARE Investigators. The role of systematic inpatient cardiac rehabilitation referral in increasing equitable access and utilization. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32:41–7.
  68. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1177/2047487313501093>.
  69. Piotrowicz E, Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2 Suppl):12–6.