



# Documento de consenso

## Comentario del CEIPV a la actualización de las Guías Europeas de Prevención Vascul ar en la Práctica Clínica

Pedro Armario<sup>a</sup>, Carlos Brotons<sup>b</sup>, Roberto Elosua<sup>c</sup>, María Alonso de Leciñana<sup>d</sup>, Almudena Castro<sup>e</sup>, Albert Clarà<sup>f</sup>, Olga Cortés<sup>g</sup>, Ángel Díaz Rodríguez<sup>h</sup>, María Herranz<sup>i</sup>, Soledad Justo<sup>j</sup>, Carlos Lahoz<sup>k</sup>, Juan Pedro Botet<sup>l</sup>, Antonio Pérez Pérez<sup>m</sup>, Rafael Santamaria<sup>n</sup>, Ricard Tresserras<sup>o</sup>, Susana Aznar Lain<sup>p</sup>, Miguel Ángel Royo Bordonada<sup>q</sup>

Publicado en Internet:  
14-diciembre-2020

Pedro Armario:  
parmario@csi.cat

<sup>a</sup>Sociedad Española-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial • <sup>b</sup>Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) • <sup>c</sup>Sociedad Española de Epidemiología (SEE) • <sup>d</sup>Sociedad Española de Neurología (SEN) • <sup>e</sup>Sociedad Española de Cardiología-Coordinadora Nacional Sección de Prevención • <sup>f</sup>Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar • <sup>g</sup>Asociación Española Pediatría de Atención Primaria (AEPap) • <sup>h</sup>Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Semergen) • <sup>i</sup>Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP) • <sup>j</sup>Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. España • <sup>k</sup>Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) • <sup>l</sup>Sociedad Española de Arteriosclerosis • <sup>m</sup>Sociedad Española de Diabetes • <sup>n</sup>Sociedad Española de Nefrología • <sup>o</sup>Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) • <sup>p</sup>Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad Castilla La Mancha. Toledo. Grupo de Investigación PAFS (Promoción de la Actividad Física para la Salud) • <sup>q</sup>Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

- Palabras clave:**
- Control de lípidos
    - Diabetes
  - Dieta saludable
  - Enfermedades vasculares
  - Guías de Práctica Clínica
  - Hipertensión arterial
  - Prevención y control
    - Tabaco

Presentamos la adaptación para España de la actualización de las *Guías Europeas de Prevención Vascul ar*. En esta actualización se hace mayor énfasis en el abordaje poblacional, especialmente en la promoción de la actividad física y de una dieta saludable mediante políticas alimentarias y de ocio y transporte activo en España. Para estimar el riesgo vascul ar, se destaca la importancia de recalibrar las tablas que se utilicen, adaptándolas a los cambios poblacionales en la prevalencia de los factores de riesgo y en la incidencia de enfermedades vasculares, con particular atención al papel de la enfermedad renal crónica. A nivel individual resulta clave el apoyo personalizado para el cambio de conducta, la adherencia a la medicación en los individuos de alto riesgo y pacientes con enfermedad vascul ar, la promoción de la actividad física y el abandono del hábito tabáquico. Además, se revisan los ensayos clínicos recientes con inhibidores de PCSK9, la necesidad de simplificar el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial para mejorar su control y la adherencia al tratamiento. En los pacientes con diabetes *mellitus* 2 y enfermedad vascul ar o riesgo vascul ar alto, cuando los cambios de estilo de vida y la metformina resultan insuficientes, deben priorizarse los fármacos con demostrado beneficio vascul ar. Por último, se incluyen pautas sobre enfermedad arterial periférica y otras enfermedades específicas, y se recomienda no prescribir antiagregantes en prevención primaria.

Publicación simultánea en las revistas órgano de expresión de las 15 sociedades científicas del CEIPV en soporte papel o electrónico en línea y en la *Revista Española de Salud Pública*.

**Cómo citar este artículo:** Armario P, Brotons C, Elosua R, Alonso de Leciñana M, Castro A, Clarà A, *et al*. Comentario del CEIPV a la actualización de las Guías Europeas de Prevención Vascul ar en la Práctica Clínica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2020;22:e153-e185.

## Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines

### Abstract

#### Key words:

- Arterial hypertension
  - Clinical practice guidelines
  - Diabetes
  - Healthy diet
  - Lipid control
- Prevention and control
  - Smoking
- Vascular diseases

We present the adaptation for Spain of the updated European Cardiovascular Prevention Guidelines. In this update, greater stress is laid on the population approach, and especially on the promotion of physical activity and healthy diet through dietary, leisure and active transport policies in Spain. To estimate vascular risk, note should be made of the importance of recalibrating the tables used, by adapting them to population shifts in the prevalence of risk factors and incidence of vascular diseases, with particular attention to the role of chronic kidney disease. At an individual level, the key element is personalized support for changes in behaviour, adherence to medication in high-risk individuals and patients with vascular disease, the fostering of physical activity, and cessation of smoking habit. Furthermore, recent clinical trials with PCSK9 inhibitors are reviewed, along with the need to simplify pharmacological treatment of arterial hypertension to improve control and adherence to treatment. In the case of patients with type 2 diabetes mellitus and vascular disease or high vascular disease risk, when lifestyle changes and metformin are inadequate, the use of drugs with proven vascular benefit should be prioritised. Lastly, guidelines on peripheral arterial disease and other specific diseases are included, as it is recommended not to prescribe antiaggregants in primary prevention.

## INTRODUCCIÓN

Las Guías Europeas de Prevención Vascular de 2016 fueron adaptadas en España por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular (CEIPV)<sup>1,2</sup>. Adaptamos aquí la actualización de 2020 de esas guías<sup>3</sup>, que hacen mayor énfasis en el abordaje poblacional y en intervenciones sobre enfermedades específicas.

El estudio sobre la carga global de enfermedad de 2015 puso de manifiesto que las enfermedades vasculares (EV) continúan representando un gran problema de salud pública en el mundo<sup>4</sup>, causando un tercio de las muertes, con predominio de las de origen aterosclerótico (enfermedad coronaria e ictus) y gran discapacidad. En Europa, aunque la tendencia de las tasas de mortalidad cardiovascular es decreciente, la morbilidad está aumentando, por aumento de la supervivencia y envejecimiento de la población<sup>5</sup>.

En España, aunque la mortalidad por EV ha disminuido del 34,9% en el año 2000 al 28,3% en 2018, continúan siendo la principal causa de muerte<sup>6</sup>. En 2016, las enfermedades que lideraban el *ranking* de mortalidad eran la coronaria (14,6%), las demencias (13,6%) y la cerebrovascular (7,1%).<sup>7</sup> El dolor de espalda y cervical es la primera causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD),

seguido de la enfermedad coronaria y la demencia<sup>7</sup>. Los factores de riesgo más importantes, por su prevalencia e impacto en la salud, son el tabaco, la presión arterial (PA) elevada, el índice de masa corporal (IMC) elevado, el consumo de alcohol y la glucemia elevada<sup>7</sup>.

En la última década, se ha producido una evolución desde el concepto de EV al de salud vascular (SV)<sup>8</sup>. Hace ya 10 años, la American Heart Association (AHA) y otros organismos internacionales incorporaron un nuevo enfoque para mejorar la SV, a partir de una herramienta que incluye siete métricas (*Life's Simple 7*, LS7)<sup>9</sup>, de las cuales cuatro son conductas de salud (IMC normal, evitar el consumo de tabaco, dieta sana y actividad física) y tres son factores de riesgo basados en niveles óptimos sin tratamiento farmacológico de colesterol (<200 mg/dl), presión arterial (PA) (<120/<80 mmHg) y glucemia en ayunas (<100 mg/dl). En la cohorte española del estudio PREDIMED<sup>10</sup>, con 7447 pacientes seguidos durante 4,8 años, a mayor número de métricas adecuadas menor incidencia de eventos vasculares.

Las estrategias para que las acciones de prevención primaria de las EV sean coste-efectivas son la prevención primordial y la identificación de los sujetos de riesgo elevado.

## RIESGO VASCULAR

### ¿Qué tablas de riesgo utilizar?

Las tablas o funciones de riesgo nos permiten estimar el riesgo absoluto de presentar EV en un periodo de diez años. Es decir, si el riesgo vascular (RV) de una persona es del 6%, de 100 personas con su perfil de riesgo, seis presentarán EV en los próximos diez años. Las guías europeas recomiendan el SCORE para países de bajo o alto riesgo, pero también recomiendan utilizar tablas de ámbito nacional, si han sido adecuadamente calibradas y validadas<sup>11</sup>.

En población española las tablas SCORE para países de bajo riesgo sobreestiman considerablemente el riesgo<sup>12,13</sup> y su capacidad predictiva en pacientes con hipercolesterolemia es limitada<sup>14</sup>. Existen experiencias de recalibración de la ecuación de Framingham de 1998 con el REGICOR<sup>15</sup> y de su validación en las cohortes del estudio Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada (VERIFICA)<sup>16</sup>. También se han desarrollado a partir de 11 cohortes españolas las tablas FRESCO<sup>17</sup>, que son precisas y fiables para la predicción del riesgo de enfermedad coronaria e ictus a los diez años, en población de 35 a 79 años. Es muy importante ir recalibrando las tablas que se utilicen, adaptándolas a los cambios en la prevalencia de los factores de riesgo y la incidencia de EV. Por ejemplo, la utilización del REGICOR sobreestima ligeramente el riesgo en la población FRESCO<sup>17</sup>.

Hay otros aspectos importantes en la evaluación del riesgo. Primero, la necesidad de desarrollar tablas de riesgo para pacientes que ya hayan padecido EV, ante la aparición de nuevos y costosos tratamientos, como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina (PCSK9), y porque los predictores de riesgo pueden ser muy diferentes a los de prevención primaria. Segundo, la utilización del RV de por vida en pacientes jóvenes, para cuyo cálculo, desde los 18 hasta los 75 años, se ha desarrollado un modelo, a partir de población laboral española (IBERLIFERISK), que permite calcular el riesgo desde los 18 hasta los 75 años<sup>18</sup>,

y se está trabajando en su validación externa. Y tercero, el reto de la comunicación del riesgo y la toma de decisiones compartidas en la práctica clínica. Además de la edad vascular y el riesgo relativo, se han publicado nuevos abordajes para calcular el beneficio a largo plazo y los años de vida ganados con fármacos para el control de la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA), antiagregantes y abandono del consumo de tabaco<sup>19,20</sup>.

### Factores de riesgo no convencionales

Las tablas incluyen un número reducido de factores de riesgo, pero se han descrito otros que podrían ser útiles para modificar el riesgo calculado con las tablas<sup>21</sup>.

Para considerar un factor de riesgo útil se requiere que: 1) sea capaz de reclasificar adecuadamente el riesgo; 2) no exista sesgo de publicación, y 3) su medición sea coste-efectiva. Las guías europeas incluyen el nivel socioeconómico, la historia familiar de EV prematura, la obesidad (central), el índice tobillo brazo, la presencia de placas en arterias carótidas y la puntuación de calcio coronario<sup>1</sup>. Las guías norteamericanas incluyen estos y otros modificadores del riesgo<sup>22</sup>. Pero la evidencia sobre su utilidad en la práctica clínica es limitada. El biomarcador con mayor capacidad predictiva es el calcio intracoronario, pero se considera una exploración adicional innecesaria por la relación costo-beneficio y el riesgo de radiación<sup>21</sup>.

### Otros marcadores de riesgo

Genéticos y epigenéticos: hay estudios sobre la capacidad de predicción de puntuaciones de riesgo genético<sup>23</sup> y de identificar individuos con mejor respuesta al tratamiento con estatinas, pero la relación costo-efectividad no está bien definida<sup>24</sup>. También se han estudiado marcadores epigenéticos (metilación del ADN, ARN no codificantes e histonas) y de expresión génica relacionados con la EV, pero su utilidad clínica no está demostrada<sup>25</sup>.

Psicosociales: La depresión aumenta el riesgo de presentar enfermedad coronaria por mecanismos que favorecen la progresión de la arteriosclerosis y

el remodelado microvascular<sup>26</sup>. La depresión y ansiedad también son más frecuentes en pacientes que han desarrollado enfermedad coronaria<sup>27</sup>. Las experiencias traumáticas en la infancia y adolescencia, como el maltrato físico y psicológico o el abuso sexual, se asocian con mayor riesgo de alteraciones metabólicas en la edad adulta<sup>28</sup>. En la función de riesgo QRISK3 se incluyen estas variables<sup>29</sup>. En consecuencia, el diagnóstico de estas alteraciones psicosociales tiene que ir acompañado de la detección y control de los factores de RV.

Métodos imagen: Las guías norteamericanas de 2019 incluyen la determinación del calcio intracoronario como una recomendación (nivel IIa) para reclasificar el RV en individuos de riesgo intermedio a riesgo alto si la puntuación de calcio coronario de Agatston es  $\geq 100$  o  $\geq$  percentil 75 de su grupo de edad y sexo, o de riesgo intermedio a riesgo bajo si la puntuación es cero<sup>22</sup>. Sin embargo, la correlación entre el calcio coronario y el grado de estenosis es ligera, no proporciona información directa sobre la cantidad de placa de ateroma y tampoco detecta la presencia de placas no calcificadas. En el ensayo clínico SCOT-HEART el grupo en que se determinó el calcio intracoronario presentaba una reducción significativa de acontecimientos coronarios<sup>30</sup>. Sin embargo, no hay ensayos clínicos que hayan analizado la utilidad de su determinación en individuos asintomáticos.

## Condiciones clínicas que influyen en el riesgo vascular

### *Diabetes mellitus*

La EV es la principal causa de morbimortalidad en personas con diabetes, una condición que confiere por sí misma un RV elevado, que varía dependiendo del control glucémico, las comorbilidades y el tipo, duración y edad de diagnóstico de la diabetes. En la población con diabetes tipo 2 (DM2), frecuentemente coexisten otros factores de RV, como obesidad, HTA o dislipidemia aterogénica, y existen abundantes pruebas de los beneficios de la reducción de los factores de riesgo (FR) mediante intervenciones multifactoriales. El diagnóstico de DM2

en individuos jóvenes se asocia a mayor mortalidad, principalmente por EV precoz<sup>31-33</sup>, probablemente por peor perfil de riesgo cardiometabólico en el momento del diagnóstico<sup>31,34</sup>. De ahí la importancia de la prevención de la DM2 en población joven y de considerar la edad de inicio de la diabetes para estratificar el riesgo y decidir el momento y la intensidad de las intervenciones sobre los FR.

Las personas con diabetes tipo 1 (DM1) tienen un riesgo elevado de mortalidad y de EV prematura,<sup>35</sup> pero los mecanismos subyacentes son poco conocidos. Después de la edad, el control glucémico valorado por la HbA1c media ponderada en el tiempo parece ser el factor más relevante, mientras que otros FR: PA, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) cobran importancia 15-20 años tras el diagnóstico<sup>36-38</sup>. Además, los estudios demuestran los efectos beneficiosos a largo plazo de la optimización del control glucémico mediante terapia intensiva<sup>39</sup>, mientras que las pruebas de los beneficios de reducir otros FR en DM1 es escasa. La edad en el inicio de la DM1 también es un determinante importante de la supervivencia y de EV<sup>40</sup>. Comparados con aquellos diagnosticados entre los 26-30 años, el diagnóstico de DM1 antes de los 10 años multiplicó por 5 el riesgo de infarto agudo de miocardio, con una mayor pérdida de años de vida para mujeres (17,7 frente 10,1 años) y hombres (14,2 frente a 9,4 años). Todo ello justifica un enfoque cardioprotector precoz en estos pacientes jóvenes en los que el riesgo absoluto es todavía bajo.

Un elemento clave para la selección adecuada de las estrategias de prevención es la estratificación precisa del riesgo. En sujetos con diabetes, las ecuaciones de riesgo tienen un uso limitado y con frecuencia no han sido validadas, especialmente en menores de 40 años con RV bajo a corto plazo, pero elevado de por vida. En estos, una alternativa sería la estimación del RV de por vida, pero no existe consenso sobre su aplicación. Las recomendaciones actuales ofrecen diferentes enfoques para la estratificación del riesgo vascular en pacientes con diabetes<sup>41,42</sup>.

### **Enfermedad renal crónica**

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene impacto creciente en la salud de la población, como causa de morbilidad y mortalidad y como factor de riesgo para la EV<sup>43-45</sup>, condicionando las recomendaciones de tratamiento para reducir el riesgo de eventos vasculares<sup>46-48</sup>. La medida de la función renal mediante la estimación del filtrado glomerular (FGe) y la cuantificación de la eliminación urinaria de albúmina permiten estratificar el RV49, ya que el descenso del FGe y la presencia de albuminuria aumentan el riesgo de eventos vasculares<sup>29,50-54</sup>.

En las guías europeas<sup>1</sup> la ERC es considerada como una situación de riesgo de eventos vasculares de manera independiente de otros FR, estableciéndose que los pacientes con FGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deben ser considerados de muy alto riesgo y con FGe entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de riesgo alto.

Los algoritmos QRISK son modelos desarrollados en población de Reino Unido para predecir el riesgo de EV *de novo* a diez años, siendo recomendados por el National Institute of Health and Care Excellence como herramienta en la toma de decisiones para reducir el riesgo de eventos vasculares<sup>55</sup>. El primer modelo QRISK de 2007 fue actualizado en 2008 (QRISK2), incorporando los estadios 4 y 5 de la ERC como variables predictoras. Posteriormente, QRISK2 ha dado lugar a QRISK3<sup>29</sup>, que incorpora nuevas variables para mejorar la predicción, añadiendo el estadio 3 a los criterios diagnósticos de QRISK2.

Frente a otros modelos de predicción del riesgo de desarrollar EV, como SCORE<sup>11</sup> o el norteamericano,<sup>56</sup> QRISK3 tiene la ventaja de considerar la presencia de estadios 3, 4 o 5 de ERC como factor binario para la estimación del RV. Sin embargo, QRISK3 es un algoritmo derivado de registros de práctica real en Atención Primaria de población de Reino Unido, con datos perdidos que son tratados mediante imputación, que precisa una validación externa de su utilidad en otras poblaciones.

### **Gripe**

La incidencia de infarto agudo de miocardio aumenta durante la época gripal y se recomienda la vacuna antigripal en prevención secundaria de la EV<sup>3</sup>.

### **Periodontitis**

Se ha observado una relación entre enfermedad periodontal e infarto de miocardio<sup>57</sup>, pero las pruebas sobre los efectos de su tratamiento en prevención secundaria son de baja calidad<sup>58</sup> e inexistentes en prevención primaria.

### **Enfermedades autoinmunes**

Se ha observado un aumento del riesgo en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes, especialmente con la artritis reumatoidea<sup>3</sup>.

### **Otras condiciones clínicas asociadas a EV**

Síndrome obstructivo de la apnea del sueño, cáncer, disfunción eréctil y migraña<sup>3</sup>.

### **Otros grupos relevantes**

#### **Jóvenes**

Este apartado hace referencia a los <40 años de edad. En la actualidad, los adultos más jóvenes tienden a presentar un incremento del RV global, fruto de una mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad, diabetes y hábitos tóxicos (consumo de tabaco, opioides, cocaína, anabolizantes y cigarrillos electrónicos)<sup>59</sup>. La obesidad es el principal FR que abordar. En España, la prevalencia de sobrepeso es muy alta en población general (57,8%) y en pacientes con cardiopatía isquémica (77,3%), explicando casi el 50% de los episodios coronarios<sup>60</sup>. En población de 3 a 24 años la prevalencia de exceso de peso superó el 30%<sup>61</sup>.

Además, la presencia de concentraciones elevadas del cLDL en adultos jóvenes debe hacer sospechar hipercolesterolemia familiar, la enfermedad monogénica más frecuente del ser humano, con una prevalencia de 1:130-250 individuos. Esto facilitaría su detección y constituiría una oportunidad de

mejora de la situación actual de infradiagnóstico e infratratamiento<sup>62,63</sup>.

Finalmente, la PA diastólica es mejor factor predictivo de episodios vasculares que la sistólica en individuos <50 años, mientras que a partir de la edad media de la vida tiende a disminuir como consecuencia de la rigidez arterial. Además, en el adulto joven es más frecuente la HTA enmascarada y se relaciona con el sexo masculino, tabaquismo, consumo de alcohol, ansiedad, estrés físico y laboral<sup>64</sup>, lo que comporta el infratratamiento de la HTA y un aumento del RV. La presencia de lesión de órgano diana en pacientes jóvenes con HTA de grado 1 indica daño mediado por la HTA y la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico para alcanzar un objetivo de PA  $\leq 130/80$  mmHg<sup>48</sup>.

### Mayores

El tratamiento de los FR en los ancianos (>75 años) debe ser individualizado, por la escasez de pruebas científicas, la comorbilidad asociada, la fragilidad y menor esperanza de vida, la medicación concomitante y las preferencias de los pacientes. Este grupo etario representa el 17,4% de la población europea (unos 64 millones de habitantes), una proporción que se habrá doblado en el año 2050<sup>65</sup>. Los FR clásicos no predicen el riesgo de muerte en este segmento de la población<sup>66,67</sup>. En una cohorte belga de mayores de 80 años, el grado de fragilidad se asoció con el riesgo de mortalidad total y cardiovascular, mientras que los FR clásicos no tuvieron ningún valor predictivo<sup>68</sup>.

La PA sistólica aumenta progresivamente con la edad, especialmente a partir de los 50 años, con una prevalencia de HTA en mayores de 70 años superior al 70%<sup>69,70</sup>. La PA sistólica >160 mmHg se asocia con mayor mortalidad en ancianos, pero se ha de ir con cuidado con la intensificación del tratamiento, pues dicha asociación es aún más estrecha con la PA sistólica <120 mmHg. El umbral para iniciar tratamiento farmacológico en pacientes mayores de 80 años se considera una PA sistólica  $\geq 160$  o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg. Las guías europeas recomiendan en mayores de 65 años un obje-

tivo de PA sistólica entre 130-139 mmHg, recalcando que descensos más intensos pueden provocar más daño que beneficio<sup>71</sup>. En los muy ancianos con HTA parece prudente el inicio del tratamiento con monoterapia y, si se precisa la combinación terapéutica, iniciarla con dosis más bajas.

En la población anciana es importante tener siempre presente la edad biológica más que la cronológica, monitorizar el riesgo de hipotensión, detectar efectos adversos, evaluar la función renal con frecuencia, individualizar el tratamiento, evitar la iatrogenia y tener en cuenta las preferencias del paciente<sup>72</sup>.

La prevalencia de DM2 en >75 años está alrededor del 30% y, de ellos, el 50% tienen EV o lesión de órgano diana. Las hiper e hipoglucemias en esta población presentan una clínica insidiosa y atípica, agravando los síndromes geriátricos (caídas, incontinencia, depresión, demencia, etc.). Por lo tanto, el objetivo de hemoglobina glicada dependerá del grado de fragilidad del paciente, oscilando entre <7,5% en el anciano sano a <8,5% en el anciano con deterioro cognitivo, dependiente o con esperanza de vida limitada<sup>50</sup>. Las personas ancianas con diabetes presentan con frecuencia sobretratamiento, por lo que se recomienda valorar la posibilidad de desintensificar el mismo mediante pautas seguras y menos complejas (con menor riesgo de hipoglucemia, menor carga de cuidados, mejor tolerancia y sin interacciones farmacológicas)<sup>73</sup>.

Se tiene información limitada sobre la eficacia de las estatinas en la reducción del RV en ancianos. La reducción del riesgo relativo de evento cardiovascular se atenúa con la edad tanto en prevención secundaria como en primaria, donde las estatinas dejan de ser eficaces en pacientes >70 años<sup>74</sup>. En la cohorte del Physician's Health Study, los mayores de 70 años en tratamiento con estatinas tenían menor mortalidad a los 7 años de seguimiento, pero sin diferencias en eventos cardiovasculares<sup>75</sup>. Sin embargo, un estudio realizado en Cataluña mostró que el inicio del tratamiento con estatinas en mayores 75 años solo tenía beneficios vasculares y sobre la mortalidad en diabéticos entre 75 y 80 años<sup>76</sup>. Otro estudio mostró que en pacientes franceses de 75 años

sin EV que llevaban al menos 2 años tomando estatinas, el abandono del tratamiento se asoció con mayor incidencia de ingresos por eventos vasculares<sup>77</sup>. Por tanto, no está claro el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas o de dejar de prescribirlo en mayores de 75 años sin EV.

### **Mujeres**

Actualmente mueren más mujeres que hombres en Europa por EV, pero a una edad más avanzada<sup>78</sup>. Las tablas del SCORE sugieren que el RV se retrasa aproximadamente diez años. El riesgo de HTA o diabetes es mayor en mujeres con complicaciones obstétricas, como preeclampsia, HTA o diabetes gestacional<sup>1</sup>. La preeclampsia aumenta el riesgo también en la descendencia<sup>79</sup>. Otros factores de RV son el aborto espontáneo y la muerte fetal<sup>80</sup>. Además, el estilo de vida de los futuros padres influye por mecanismos epigenéticos en la posibilidad de tener un hijo sano<sup>81</sup>, y la menopausia prematura, sobre todo con ooforectomía temprana, es un importante FR<sup>82</sup>.

Las diferencias de género en prevención vascular son dependientes de la edad. Las mujeres tienen menor probabilidad que los hombres de tener medidos y registrados los FR de EV en Atención Primaria, y la prescripción de medicación preventiva es más frecuente en mujeres mayores que jóvenes<sup>83</sup>. Aunque el porcentaje de mujeres fumadoras es menor que el de hombres, el riesgo de enfermedad de arteria coronaria es 25% mayor en mujeres fumadoras que en varones fumadores<sup>84</sup>. Por tanto, la evaluación del RV en mujeres debe individualizarse en función de la edad, estilo de vida, dieta, hábito tabáquico, menopausia, etc., identificando y orientando el manejo adecuado de los FR específicos.

### **Etnicidad**

El RV varía considerablemente según la etnia. La actualización del *score* QRISK3 estima el riesgo futuro de EV según la raza<sup>29</sup>.

## **CÓMO INTERVENIR A NIVEL POBLACIONAL**

### **Dieta saludable**

#### **Restricciones y mandatos gubernamentales**

Proporcionar alimentos saludables, producidos de forma sostenible, a una población mundial en crecimiento es un desafío inmediato. Aproximadamente 800 millones de personas padecen desnutrición en el mundo y 200 millones de deficiencias nutricionales y exceso de peso, que contribuyen al incremento sustancial de la incidencia de diabetes mellitus y EV<sup>85</sup>. Las dietas poco saludables causan mayor carga de morbilidad y mortalidad que las relaciones sexuales no seguras y el consumo combinado de alcohol, drogas y tabaco<sup>86</sup>.

La generación actual de niños podría tener una esperanza de vida más corta que la de sus padres por la alta prevalencia de obesidad. En los países de la UE, entre 7 y 8 millones de personas menores de 15 años presentan exceso de peso y 800 000 sufren de obesidad grave<sup>87</sup>, mientras que en España en torno a 700 000 niños y niñas menores de 14 años padecen obesidad<sup>88</sup> y entre 100 000 y 200 000 obesidad grave<sup>89</sup>, debido a su exposición a la comercialización de alimentos poco saludables<sup>87,90</sup>. Es urgente una transformación del sistema alimentario global. La modificación a escala mundial de las dietas actuales por otras saludables –basadas en el consumo frecuente de verduras, frutas, harinas integrales, legumbres, frutos secos y grasas insaturadas; consumo moderado de pescado y carne de ave; y bajo o nulo de carnes rojas y procesadas, azúcares añadidos, harinas refinadas y hortalizas ricas en almidón (fécula)– evitaría aproximadamente 11 millones de muertes por año, que representan una reducción de la mortalidad global en torno al 20%<sup>59</sup>.

El 24 de abril de 2019, la UE adoptó un reglamento que establece un límite máximo de grasas trans producidas industrialmente de 2 g por 100 g de grasa<sup>91</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la UE y UNICEF demandan a los gobiernos que controlen la publicidad y comercialización de alimentos procesados y bebidas azucaradas para

proteger la salud de los niños<sup>92-94</sup>. En junio de 2019, la Comisión Europea destacó la necesidad de recomendaciones de políticas para reducir la ingesta de azúcares, con un enfoque especial en los niños, como impuestos a las bebidas azucaradas<sup>95</sup>.

### Etiquetado e información

En varios países europeos se han promovido diferentes sistemas de etiquetado frontal alimentario (semáforos, *keyhole* y *Nutriscore*)<sup>96</sup>. El *Nutriscore*, basado en un código de colores y letras, de la A la E, se ha introducido ya en Francia y Bélgica<sup>97</sup>, mientras que países como España y Portugal lo están considerando.

### Políticas alimentarias en España

Expertos en nutrición de la Sociedad Española de Epidemiología han propuesto cinco políticas prioritarias con el poder de revertir la epidemia de obesidad y enfermedades no transmisibles asociadas a la misma mediante la creación de entornos alimentarios saludables<sup>98</sup>, también reclamadas por la Alianza por una Alimentación Saludable<sup>99</sup>:

- P (publicidad): regulación de la publicidad de alimentos y bebidas no saludables dirigida a menores por todos los medios, y prohibición de patrocinios de congresos o eventos deportivos y avales de asociaciones científicas o profesionales de la salud.
- O (oferta): promoción de una oferta 100% saludable en máquinas expendedoras de centros educativos, sanitarios y deportivos.
- D (demanda): implantación de un impuesto, al menos del 20%, a las bebidas azucaradas, acompañado de subvenciones o bajadas de impuestos a alimentos saludables y disponibilidad de agua potable a coste cero en todos los centros y espacios públicos.
- E (etiquetado): aplicación efectiva del *Nutriscore* mediante el uso de incentivos, regulación y mecanismos de contratación pública.
- R (reformulación): reformular los acuerdos de reformulación con la industria con objetivos más ambiciosos y de obligado cumplimiento.

Las cinco intervenciones propuestas, aplicadas con éxito en otros países, contribuirán a concienciar a la población y tendrán un impacto positivo en la salud y en la economía, por reducción de los costes sanitarios de la obesidad y aumento de la productividad laboral. Estas medidas deberían formar parte de una gran transformación del sistema alimentario, con políticas agroalimentarias que fomenten una producción sostenible de alimentos saludables.

### Promoción de la actividad física

La actividad física debería introducirse dentro del estilo de vida (activo) de las personas: sentarse menos, moverse más y hacer ejercicio físico. Existe una asociación directa entre el tiempo sentado al día, la incidencia y mortalidad por EV y la mortalidad general<sup>100,101</sup>; mientras que niveles más altos de actividad física reducen la mortalidad por cáncer y EV<sup>102</sup>. El riesgo asociado a pasar 8 o más horas diarias sentado puede compensarse, que no eliminarse, con 60-75 minutos de actividad física moderada al día (Fig. 1)<sup>103</sup>.

Para moverse más conviene disminuir las horas sentado en el trabajo, incrementar la actividad moderada in situ, usar el transporte activo y practicar algún ejercicio físico. La condición física cardiorrespiratoria es el mejor predictor de mortalidad y morbilidad vascular y el FR modificable más protector para la EV<sup>104</sup>. El ejercicio físico es beneficioso para prevenir diabetes y enfermedad coronaria, rehabilitación tras accidente cerebrovascular y tratamiento de insuficiencia cardiaca, por lo que se

Figura 1. Promoción de la actividad física



considera una “polipíldora” con efecto multisistémico y a bajo coste<sup>105</sup>.

### Plan de intervención con enfoque poblacional

La actividad física debe integrarse en los entornos en los que las personas viven, trabajan y juegan. Las políticas de promoción de la actividad física deben formar parte de un modelo ecológico de salud, dentro de los sistemas de relaciones en los que se desarrolla la conducta humana: microcontexto (hogar, escuela, comunidad, centro de salud), mesocontexto (relaciones entre los contextos anteriores, comunidad, barrios, etc.) y macrocontexto (cultura, niveles socioeconómicos, ubicación urbana, etc.)<sup>106</sup>. Un enfoque poblacional de las políticas, dirigido a los grupos menos activos físicamente, puede reducir las desigualdades por edad, sexo, nivel socioeconómico, ubicación geográfica y dominios de actividad física, y debe complementarse con acciones a nivel individual. La OMS, dentro de su estrategia Global Action Plan for Physical Activity (GAPPA) señala cuatro objetivos estratégicos: 1) sociedades activas; 2) entornos activos; 3) personas activas, y 4) sistemas activos<sup>107</sup>.

### Campañas comunitarias

Las campañas a nivel comunitario que utilizan el contacto estrecho e intenso con la mayoría de la población objetivo a lo largo del tiempo pueden aumentar la práctica de actividad física en toda la población<sup>108</sup>. Estas campañas deben incluir entornos educativos, recreativos, de trabajo, de Atención Primaria, comunitarios y barriales, ofreciendo lugares convenientes para llegar a diferentes grupos diana con estrategias adaptadas para cada grupo. Las intervenciones con múltiples componentes en guarderías y colegios son efectivas para promover la actividad física en y desde el entorno escolar<sup>108,109</sup>.

### Medio ambiente y políticas

Necesitamos una planificación urbana donde primen la sostenibilidad y el bienestar físico y social. Estímulos motivadores en el punto de decisión inducen a elegir opciones activas, como el uso de

escaleras<sup>110</sup>. Los entornos e infraestructuras urbanas que promueven el transporte a pie o en bicicleta (parques, carriles bici, senderos y otros espacios verdes) y el acceso a gimnasios o centros deportivos aumentan los niveles de actividad física en todas las edades. Para disminuir los comportamientos sedentarios son eficaces las intervenciones escolares dirigidas a disminuir el tiempo de televisión u otras actividades basadas en el uso pantallas y las intervenciones en el lugar de trabajo<sup>110</sup>. La OMS reconoce la necesidad de priorizar la actividad física en el contexto de la ciudad, como parte del estilo de vida diario<sup>111</sup>. Proporcionar rutas saludables desde los municipios es una excelente estrategia para promover un estilo de vida activo entre sus residentes y visitantes<sup>112</sup>.

### Prohibiciones del tabaco

El consumo de tabaco es la principal causa de muerte evitable en todo el mundo<sup>113</sup>. Los no fumadores expuestos al humo del tabaco presentan hasta el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años<sup>114</sup>. La prevalencia del tabaquismo en España, con un 29% de fumadores en población mayor de 14 años, es superior a la media europea<sup>115</sup>.

Desde que 181 países ratificaron el plan de acción del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, solo los países europeos de altos ingresos han reducido su consumo; mientras aumenta en países de bajos y medianos ingresos<sup>116</sup>, posiblemente por sus recursos limitados para regular la industria del tabaco, cuyas actividades exigen una respuesta más contundente. La estrategia más efectiva para prevenir y reducir el consumo de tabaco es aumentar el precio de sus productos<sup>112</sup>. Otras medidas efectivas son las leyes y políticas libres de humo, restricciones de comercialización, prohibiciones publicitarias, campañas mediáticas contundentes y acceso a servicios para dejar de fumar<sup>117</sup>. Estas medidas, que deben ser aplicadas de forma rigurosa mediante medidas legislativas, han reducido sustancialmente la prevalencia del tabaquismo en países de altos ingresos<sup>118</sup>. Lamentablemente, en Austria se ha dado una señal en la

dirección opuesta: la prohibición de fumar programada para mayo de 2018 en todos los bares y restaurantes fue revocada recientemente por los legisladores de la nueva coalición gobernante<sup>119</sup>.

En España, las leyes antitabaco de 2005 y 2010 no parecen haber tenido un impacto significativo en el consumo de tabaco, cuyo descenso ha seguido la evolución temporal observada antes de la entrada en vigor de la regulación, lo que podría reflejar la influencia combinada de todas las políticas de prevención y control del tabaquismo desarrolladas en las últimas décadas, junto con la influencia de la crisis económica<sup>115</sup>.

Entre las acciones pendientes para desnormalizar el tabaquismo en España están, en primer lugar, el empaquetado genérico y las campañas de prevención. En segundo lugar, las políticas de impuestos, igualando el precio de todos los productos derivados del tabaco, y la creación de nuevos espacios libres de humo, sobre todo para evitar la exposición de los menores y otros colectivos vulnerables (hogares y vehículos privados). En tercer lugar, la aplicación de las regulaciones de espacios libres de humo al uso de cigarrillos electrónicos en igualdad de condiciones que a los productos tradicionales del tabaco. Y, por último, urge ampliar y sistematizar la ayuda para la cesación del consumo, financiar las intervenciones farmacológicas y formar a los profesionales sanitarios en intervenciones efectivas para dejar de fumar<sup>115</sup>.

### Contaminación del aire

Los indicadores de contaminación del aire más utilizados son la concentración de NO<sub>2</sub> y de partículas de diámetro inferior a 10 μ (PM<sub>10</sub>) o 2,5 μ (PM<sub>2,5</sub>) en suspensión. La contaminación del aire aumenta el riesgo de presentar EV a largo plazo y puede desencadenar eventos agudos a corto plazo (24-72 horas). Este mayor RV parece estar mediado por la regulación de la presión arterial, la trombosis, la inflamación, y la función endotelial<sup>120</sup>.

La relación directa entre el nivel de exposición a partículas en el aire (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub>) y la mortalidad total, cardiovascular y respiratoria es casi lineal<sup>121</sup>.

La contaminación atmosférica, especialmente la exposición a partículas pequeñas PM<sub>2,5</sub>, es responsable de 790 000 muertes al año en Europa, la mayoría de origen vascular, lo que se traduce en una reducción de la esperanza de vida de unos 2,2 años<sup>122</sup>. A corto plazo, estudios realizados en España también han documentado una relación entre los niveles de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> y los ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo (SCA)<sup>123</sup>.

La exposición al ruido, especialmente el relacionado con el tráfico, también se asocia con mayor mortalidad global y vascular<sup>124</sup>. La exposición a partículas pequeñas (PM<sub>10</sub>-PM<sub>2,5</sub>), al ruido y, en nuestro país, al polvo del desierto del Sahara tienen un efecto sinérgico en el RV<sup>125</sup>.

El diseño de políticas de transporte público y de urbanismo dirigidas a la reducción de la contaminación del aire y el ruido, el aumento de los espacios verdes y de la práctica de actividad física mediante un transporte activo son estrategias que contribuyen a la prevención vascular.<sup>126</sup> Aunque hay iniciativas en varias ciudades españolas, a nivel nacional y a nivel mundial para controlar los niveles de contaminación del aire, las medidas implementadas están siendo poco efectivas. Es necesario evaluar si las medidas se están aplicando correctamente o si se tienen que definir otro tipo de estrategias más efectivas y sostenibles para lograr una mejor calidad del aire que respiramos<sup>127</sup>.

## CÓMO INTERVENIR A NIVEL INDIVIDUAL

### Conducta

La utilización de las tecnologías de la información (TIC) para la prevención de la EV está aumentando. Un ensayo clínico para conseguir cambios de conducta en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), mostró resultados favorables en el IMC, la circunferencia de cintura, la ingesta diaria de verduras y la actividad física a través de asesoramiento telefónico<sup>128</sup>. El apoyo personalizado a través de internet para el cambio de conducta puede tener resultados favorables; pero se precisan más estudios para sacar conclusiones sólidas<sup>129</sup>.

## Adherencia

La adherencia a la medicación en individuos de alto riesgo y pacientes con EV es baja<sup>130</sup>. Se recomienda identificar las causas, para adaptar las intervenciones, y simplificar el régimen terapéutico. Existe evidencia de baja calidad y no concluyente de que las intervenciones basadas en teléfonos móviles mejoren la adherencia a la medicación y tienen efectos favorables en las cifras de PA y cLDL en prevención primaria de la EV<sup>131</sup>, mientras que en prevención secundaria no hay suficiente evidencia<sup>132</sup>.

## Actividad física y sedentarismo

Hay una relación inversa dosis-respuesta entre la actividad aeróbica moderada-intensa y el riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y fallo cardiaco, tanto en prevención primaria como secundaria<sup>133-135</sup>. El entrenamiento en intervalos de alta intensidad puede mejorar la sensibilidad a la insulina, la PA y la composición corporal de forma similar al entrenamiento de actividad física continua aeróbica, especialmente en adultos con obesidad o sobrepeso<sup>136</sup>. Existe una asociación dosis-respuesta entre conducta sedentaria y mortalidad por EV y por todas las causas, eventos vasculares y DM2<sup>137</sup>.

Las intervenciones más efectivas para aumentar la actividad física en población en general o con DM2 se basan en teorías de cambio de conducta, enseñanza de habilidades para incorporar la actividad física a la rutina diaria, marcarse objetivos de actividad física y automonitorización con podómetros o acelerómetros<sup>138,139</sup>. En niños y adolescentes han mostrado utilidad las aplicaciones para teléfonos móviles.

## Dejar de fumar: el rol de los cigarrillos electrónicos

La mayoría de los cigarrillos electrónicos contienen nicotina, cuya exposición puede dañar al cerebro en desarrollo y afectar al aprendizaje, la memoria y la atención durante la adolescencia, y otras sustancias dañinas para el organismo: saborizantes, compuestos orgánicos volátiles, metales pesados y nitrosami-

nas.<sup>140</sup> Los usuarios de cigarrillos electrónicos tienen menos probabilidades de dejar de fumar que los que no los usan<sup>141</sup>. Por tanto, no existen pruebas concluyentes sobre la eficacia de los cigarrillos electrónicos en la reducción del tabaquismo<sup>142</sup>.

## Peso

Cada vez hay más evidencia sobre el efecto beneficioso de la reducción de peso con la restricción calórica y de las intervenciones dietéticas para el abordaje de la diabetes en Atención Primaria<sup>143</sup>.

## Nutrición

El elevado consumo de carbohidratos se asocia con un mayor riesgo de mortalidad total<sup>144</sup>, mientras que el de aceite de oliva virgen, frutas, verduras y legumbres reduce la mortalidad total y vascular<sup>145</sup>. Se recomienda un menor consumo de carne roja por su impacto en el medioambiente y el aumento del riesgo de cáncer de colon y EV, aunque la evidencia sobre el RV es controvertida<sup>146</sup>.

La mayoría de los estudios muestran que el consumo moderado de alcohol se asocia con un menor riesgo de morbilidad y mortalidad por EV<sup>146</sup>, aunque la asociación podría deberse a problemas metodológicos. El umbral de menor riesgo de mortalidad por todas las causas se encuentra entre 0 y 100 g por semana, es decir, que ningún nivel de consumo de alcohol se asocia con un mejor estado de salud<sup>147</sup>. Estos datos apoyan la recomendación de no consumir alcohol y, en caso de consumirlo de forma moderada, no superar los límites mencionados.

## Control de lípidos

Al tratarse de una actualización, los autores aportan exclusivamente datos de los últimos estudios clínicos con los inhibidores de la PCSK9 y los ácidos grasos omega-3.

## Inhibidores de PCSK9

Los inhibidores de PCSK9 producen una reducción añadida de episodios vasculares no fatales, por sus efectos reductores en el cLDL<sup>148,149</sup>. En el estudio

FOURIER<sup>148</sup> el tratamiento con evolocumab en combinación con estatinas de moderada/alta intensidad en pacientes con EV estable, en dos años de seguimiento, redujo un 15% la incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio, ictus e ingreso por angina inestable o revascularización coronaria con independencia de la concentración basal de cLDL<sup>148</sup>. En el estudio ODYSSEY<sup>149</sup> en pacientes con un síndrome coronario reciente, se obtuvo un descenso similar de la incidencia combinada de muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico fatal/no fatal y angina inestable que requiere hospitalización en el brazo de tratamiento con alirocumab, con mayor beneficio en pacientes con cLDL > 100 mg/dl. Además, el programa SPIRE con bococizumab, a pesar de su interrupción por una progresiva falta de eficacia, mostró un impacto beneficioso en los episodios vasculares<sup>150</sup>. Diferentes subanálisis de los estudios FOURIER y ODYSSEY han aportado nuevas pruebas de los beneficios vasculares de los inhibidores de PCSK9 en diferentes situaciones clínicas como el paciente polivascular, especialmente con enfermedad arterial periférica<sup>151,152</sup> y con concentraciones elevadas de lipoproteína (a)<sup>153,154</sup>.

Cabe destacar que los inhibidores de PCSK9 han demostrado efectos positivos en la composición y regresión de la placa de ateroma<sup>155</sup> no incrementan la incidencia de diabetes, ni empeoran el metabolismo hidrocarbonado<sup>156</sup> ni presentan efectos adversos en la función cognitiva<sup>157,158</sup> ni aumentan el riesgo de cataratas<sup>159</sup> o cáncer<sup>160</sup>. Sin embargo, su perfil de seguridad deberá confirmarse en estudios con un seguimiento a largo plazo.

La principal barrera para el uso de los inhibidores de PCSK9 es económica, factor clave en términos de salud pública. Si tenemos en cuenta la efectiva reducción del cLDL y de los episodios vasculares con las estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimiba, los gastos inherentes a las diferentes terapias farmacológicas y los escasos datos de seguridad a largo plazo con inhibidores de PCSK9, es probable que estos fármacos estén indicados solo en los pacientes con RV muy alto<sup>161</sup>, o si los precios fueran inferiores, en una gama más

amplia de pacientes de alto RV<sup>162</sup>. Por ello, diferentes sociedades científicas han publicado recomendaciones para la utilización de estos fármacos en aquellos pacientes con una mejor relación coste-beneficio<sup>163</sup>.

### Ácidos grasos omega-3

El efecto de los ácidos grasos omega-3 en la prevención cardiovascular es controvertido<sup>164,165</sup>. Es posible que la aplicación de las terapias actuales comporte menores beneficios de los ácidos grasos omega-3 que cuanto estos se evalúan en ausencia de tales terapias. Además, sus beneficios cardiovasculares pueden variar según los grados de severidad de la enfermedad vascular<sup>166</sup>. Finalmente, algunos efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3 necesitan dosis altas:  $\geq 2$  g/día para reducir los triglicéridos y la PA diastólica y más altas para presentar efectos antitrombóticos<sup>167</sup>.

En el ensayo REDUCE-IT, altas dosis de etilo de icosapento (4 g/día) redujeron un 25% el riesgo de episodios vasculares graves en sujetos con EV estable o diabetes y concentraciones de cLDL < 100 mg/dl y de triglicéridos entre 150 y 499 mg/dl<sup>168</sup>. Estos beneficios vasculares fueron relacionados principalmente con el riesgo basal y otros efectos no dependientes de los triglicéridos<sup>169</sup>.

A principios de año, el estudio STRENGTH ha sido suspendido debido a su baja probabilidad de demostrar un beneficio. En estos momentos, está en desarrollo el estudio OCEAN-3 para determinar si la reducción de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes en pacientes tratados con estatinas proporcionan una reducción adicional del RV.

En la **Tabla 1** podemos ver las categorías de RV y objetivos de control lipídico propuestos por la reciente guía para el manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) y adaptada por el CEIPV<sup>49</sup>. El CEIPV quiere resaltar y matizar algunos aspectos:

- Los objetivos de cLDL serían los mismos, independientemente del territorio vascular afectado,

Tabla 1. Categorías de riesgo vascular y objetivos de control lipídico <sup>43</sup>			
Categorías de RV	Objetivo primario: cLDL	Objetivos secundarios <sup>a</sup>	
		ApoB	C-no-HDL
<b>Riesgo muy alto</b> Enfermedad vascular (clínica/imagen) SCORE $\geq 10\%$ REGICOR $\geq 15\%$ ERC Severa (eGFR $< 30$ ml/min) DM y LOD*: $\geq 3$ FRV mayores o inicio temprano de DM1 de larga duración ( $> 20$ años). HF con EV o con otro FRV mayor	$< 55$ mg/dl y reducción $> 50\%$ $< 40$ mg/dl (recurrencia $< 2$ años)	$< 65$ mg/d	$< 85$ mg/dl
<b>Riesgo alto</b> SCORE $\geq 5\%$ y $< 10\%$ REGICOR 10-14,9% Un FRV marcadamente aumentado, en particular CT $> 8$ mmol/l ( $> 310$ mg/dl), cLDL $> 4,9$ mmol/l (cLDL $> 190$ mg/dl) o presión arterial $\geq 180/110$ mm Hg ERC Moderada (eGFR 30-59 ml/min) DM sin LOD, con una duración de DM $\geq 10$ años con algún factor asociado HF sin otros FR mayores	$< 70$ mg/dl y reducción $> 50\%$	$< 80$ mg/dl	$< 100$ mg/dl
<b>Riesgo moderado<sup>b</sup></b> SCORE $\geq 1\%$ y $< 5\%$ REGICOR 5-9,9% Pacientes jóvenes (DM1 $< 35$ años; DM2 $< 50$ años) con DM $< 10$ años sin otros FRV	$< 130$ mg/dl		$< 160$ mg/dl
<b>Riesgo bajo</b> SCORE $< 1\%$ REGICOR $< 5\%$	$< 130$ mg/dl <sup>c</sup>	-	-

**ApoB:** apolipoproteína B; **C-no-HDL:** colesterol no HDL; **cLDL:** colesterol de lipoproteínas de baja intensidad; **CT:** colesterol total; **DM:** diabetes mellitus; **DM1:** diabetes mellitus tipo 1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EV:** enfermedad vascular; **eGFR:** filtrado glomerular estimado; **ERC:** enfermedad renal crónica; **FRV:** factores de riesgo vascular; **HF:** hipercolesterolemia familiar; **LOD:** lesión de órgano diana, definida como microalbuminuria; retinopatía o neuropatía; **PA:** presión arterial; **SCORE:** Systematic Coronary Risk Estimation; **TG:** triglicéridos.

<sup>a</sup> La ApoB se recomienda como una alternativa ideal al cLDL particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad, síndrome metabólico o niveles muy bajos de cLDL. Se puede usar, si está disponible, como la medida principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento, y puede preferirse a los de C-no-HDL en estos grupos de pacientes, si bien su baja disponibilidad en nuestro medio hace que el C-no-HDL sea la opción más operativa.

<sup>b</sup> En los pacientes de riesgo vascular moderado se han de tener en cuenta los modificadores de riesgo e intensificar las medidas higiénico-dietéticas antes de decidir si precisan o no tratamiento con estatinas.

<sup>c</sup> Se recomienda para la población general y específicamente para las de bajo riesgo vascular la adopción de un estilo de vida cardiosaludable y mantener una concentración plasmática de cLDL  $< 130$  mg/dl.

y lo importante es conseguir una reducción del cLDL  $\geq 50\%$ .

- Todo paciente con hipercolesterolemia familiar debe ser considerado de alto riesgo, con objetivos de cLDL  $< 70$  mg/dl y reducción del cLDL  $> 50\%$ . En aquellos con otro factor de riesgo asociado o EV establecida, se considerarán de muy alto riesgo con objetivos de cLDL  $< 55$  mg/dl y reducción  $> 50\%$ <sup>170</sup>.
- En pacientes de bajo riesgo se recomiendan cambios de estilo de vida y en los de riesgo mo-

derado tener en cuenta los modificadores de riesgo para decidir si precisan o no tratamiento con estatinas.

- Para la población general se recomiendan cambios de estilo de vida y mantener el cLDL  $< 30$  mg/dl.

### Diabetes mellitus

La estrategia más eficaz para prevenir la EV en las personas con diabetes es la intervención terapéutica multifactorial e integral, con objetivos de con-

trol para cada factor de riesgo modificable. Los cambios en el estilo de vida que ayuden al control del peso corporal, mediante modificaciones sostenibles de la alimentación y aumento de la actividad física, son eficaces para la prevención de la DM2, incluso con pérdidas de peso moderadas (5-10%)<sup>171</sup> y, en los sujetos con diabetes, para mejorar el control glucémico, los lípidos y la presión arterial<sup>172,173</sup>. Estos beneficios clínicos de la pérdida de peso son progresivos. En el estudio DIRECT, en sujetos con DM2 de menos de 6 años de evolución no tratados con insulina, el 86% de los participantes que perdieron  $\geq 15$  kg presentaron remisión de la DM2 frente al 34% de aquellos con pérdida de peso de 5-10 kg<sup>174</sup>.

En la mayoría de los pacientes con DM2 o DM1, se recomienda un objetivo de HbA1c  $< 7,0\%$  ( $< 53$  mmol/mol). En pacientes frágiles, con comorbilidades graves o elevado riesgo de hipoglucemias o dificultad para reconocerlas (hipoglucemias asintomáticas, niños muy pequeños), deben considerarse objetivos menos estrictos. Por el contrario, en pacientes con esperanza de vida larga y bajo riesgo de hipoglucemia puede plantearse un objetivo de HbA1c  $\leq 6,5\%$  ( $\leq 48$  mmol/mol). En pacientes con DM2 con EV o alto RV, cuando las medidas de estilo de vida y la metformina resultan insuficientes, deben priorizarse los fármacos con demostrado beneficio vascular (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, liraglutida, semaglutida, dulaglutida)<sup>175,176</sup>. La mayoría de los pacientes con DM1 debe tratarse con múltiples inyecciones diarias o infusión continua de insulina subcutánea y monitorización frecuente de la glucemia. En niños y adolescentes, considerando su mayor riesgo relativo de mortalidad y la ausencia de eficacia de las terapias complementarias, facilitar el control intensivo de la glucemia (bomba de insulina, monitorización continua de glucosa y sistemas de circuito cerrado) es probablemente la medida más eficaz para contribuir a mejorar el pronóstico vascular<sup>50</sup>.

Se recomienda el tratamiento con fármacos antihipertensivos en las personas con diabetes y PA  $> 140/90$  mmHg, con objetivos terapéuticos de

PA sistólica  $\leq 130$  mmHg y PA diastólica  $< 80$  mmHg. Los fármacos hipolipemiantes, principalmente las estatinas, se recomiendan en función del perfil de RV del paciente y el objetivo de cLDL. En pacientes con DM2  $< 40$  años o con DM1 de cualquier edad, resulta difícil determinar cuándo iniciar la terapia con estatinas, por lo que las recomendaciones actuales deben aplicarse con juicio clínico, considerando la edad, la historia del control glucémico, y la coexistencia de dislipemia genética u otros factores o condiciones asociadas con incremento del RV, y las preferencias del paciente<sup>41,177,178</sup>.

### Hipertensión arterial

En esta actualización de las guías<sup>1</sup>, así como en la Guía 2018 de la ESHC/ESH<sup>48</sup>, se define HTA como una PA sistólica  $\geq 140$  mmHg o una PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, la PA óptima como la  $< 120/80$  mmHg, y PA normal-elevada: como PA sistólica entre 130-139 mmHg o PA diastólica entre 85-90 mmHg.

La guía de la ACC/AHA define la HTA como cifras de PA sistólica clínica  $\geq 130$  mmHg o PA diastólica  $\geq 80$  mmHg<sup>47</sup>, pero ello representaría que la prevalencia de HTA en la población adulta de España pasaría del 33,1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 32,2 a 33,9) al 46,9% (IC 95: 46,0-47,8%)<sup>178</sup>, lo cual se traduciría en un incremento importante del número de hipertensos a tratar o intensificar la medicación antihipertensiva en la población general. No obstante, el RV aumenta de forma continua a partir de niveles de PA  $> 115/75$  mmHg, por lo que la PA óptima sería  $< 120/80$  mmHg, y, por otra parte, el grupo con PA normal elevada representa un subgrupo muy prevalente de sujetos en los que se deberían aplicar de forma temprana cambios de estilo de vida para evitar su progresión a HTA establecida.

La medida de la PA se debe realizar inicialmente en ambos brazos, pues una diferencia de PA entre ambos  $> 15$  mmHg se asocia a un incremento del RV, y en bipedestación en la evaluación inicial, siendo definida la hipotensión ortostática como la caída dentro de los tres primeros minutos de la PA sistólica  $\geq 20$  mmHg o de la PA diastólica  $\geq 10$  mmHg<sup>48</sup>.

También es necesario potenciar las medidas ambulatorias de la PA mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o automedida de PA (AMPA), pues se correlacionan más estrechamente con el pronóstico y la lesión de órganos diana que la medida de la PA clínica, por lo que su uso es altamente recomendado como diagnóstico en sujetos no tratados y para monitorizar los efectos del tratamiento y la mejora de la adherencia. Disponemos en la actualidad de datos analizados en nuestro país muy contundentes respecto a ello y un excelente reciente documento sobre la medida ambulatoria de la PA<sup>64,179</sup>.

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico dependerá del nivel de PA, el RV estimado en función de otros factores de RV, la lesión de órganos diana o la presencia de enfermedad vascular o renal establecida.

### Tratamiento antihipertensivo

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es la reducción de la mortalidad y morbilidad vascular. Para la consecución de dicho objetivo es necesario tratar, además de las cifras de PA, todos y cada uno de los factores de RV asociados.

Debido a la distribución de la PA en la población general, la HTA ligera o grado 1 (PA sistólica 140-159 mmHg o PA diastólica 90-99 mmHg) representa el 60% de los hipertensos o el 22% de la población general. En los sujetos hipertensos de grado 1 de riesgo bajo-moderado, la guía ESC/ESH aconsejan dar 3-6 meses de margen a los cambios de estilo de vida para intentar lograr el control de la HTA, mientras que en hipertensos de grado 1 y RV elevado, o en los de grado 2 y 3 recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico concomitante desde el principio. También aconsejan un tiempo de 3 meses para conseguir el control de la HTA. Un retraso en el diagnóstico o control de la HTA se traduce en un aumento en la incidencia de mortalidad total<sup>180</sup>, por lo que el control de la HTA debe ser precoz y diligente<sup>181</sup>.

Una estrategia para mejorar el control de la HTA es la utilización del tratamiento combinado en la ma-

yoría de los hipertensos, preferiblemente en uno solo comprimido. La utilización de monoterapia como tratamiento inicial solo estaría indicada en pacientes con HTA sistólica grado 1 de bajo riesgo y PA sistólica <150 mmHg, sujetos muy ancianos (>80 años) o pacientes frágiles. Aunque las guías ESC/ESH recomiendan la utilización de un solo comprimido, en casos de necesidad de triple terapia se puede aconsejar también la opción de administrar al menos uno de los fármacos antihipertensivos por la noche, con la finalidad de conseguir un mejor control de la PA nocturna, especialmente ante HTA grave o resistente.

Con la finalidad de mejorar el control de la HTA y la adherencia al tratamiento, se han simplificado las recomendaciones: los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II tipo 1, combinados con antagonistas del calcio o diuréticos tiazidas o similares (clortalidona, indapamida) serían la mejor opción de tratamiento. Los betabloqueantes quedarían reservados para indicaciones específicas. Si la PA no se controla con 2 fármacos (preferiblemente usar en combinación fija en un solo comprimido), se pasaría a triple terapia, siendo la combinación más recomendada, si no existen contraindicaciones, el uso de inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona más antagonista del calcio más diurético tiazídico o similares. Si la PA no se controla con la triple terapia, se confirma una buena adherencia al tratamiento y mal control ambulatorio mediante MAPA, se trataría de una HTA resistente y se aconseja como cuarto fármaco la espironolactona, y como segundas opciones amiloride, betabloqueantes o alfabloqueantes.

El estudio SPRINT<sup>71,182</sup>, junto con metaanálisis y estudios posteriores<sup>183,184</sup>, han determinado el cambio de definición y clasificación de la HTA en la guía americana<sup>48</sup>, pero no en la guía de HTA Europea<sup>47</sup> donde sí ha influido en la definición de la meta terapéutica. El tratamiento aconsejado es menos conservador, siendo la meta terapéutica, si es bien tolerada, una reducción <130/80 mmHg de PAS y una PAD entre 70-80 mmHg. No obstante, en determinadas situaciones puede ser suficiente

una reducción de la PA sistólica <140 mmHg (Tabla 2). También estaría indicado el tratamiento antihipertensivo en sujetos con HTA de bata blanca, pero con evidencia de lesión de órganos diana, y por tanto con RV elevado, y en sujetos con PA normal-alta asociada a EV establecida.

Finalmente se debe enfatizar la importancia de evaluar y monitorizar la adherencia al tratamiento, y el papel fundamental de dietistas, enfermeras y farmacéuticos en el manejo a largo plazo de la HTA, así como el de miembros de la familia o cuidadores<sup>185</sup>.

### Tratamiento antiagregante

La inhibición plaquetaria mediante aspirina reduce el riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo, ictus y enfermedad cardiovascular establecida<sup>186,187</sup>. Casi el 25% de los adultos estadounidenses sin EV están tomando preventivamente aspirina, llegando al 50% en mayores de 70 años, un 23% de los cuales la toman sin recomendación médica<sup>188</sup>. Agrupando los datos de diez ensayos clínicos de prevención primaria, se observa una reducción relativa de eventos cardiovasculares del 12%, correspondiente en términos absolutos a 6 eventos menos por 10 000 personas cada año (principalmente a costa de infarto de miocardio no

fatal) y un aumento del riesgo relativo de hemorragias mayores del 54%, correspondiente en términos absolutos a 3 hemorragias más (fundamentalmente gastrointestinales) por 10 000 personas cada año<sup>186</sup>. Recientemente, se han publicado tres nuevos ensayos en prevención primaria: el estudio ARRIVE<sup>189</sup> en más de 12 000 individuos con RV moderado, con un seguimiento de cinco años, no observó más del doble de riesgo de hemorragia gastrointestinal sin ningún beneficio cardiovascular. El estudio ASCEND<sup>190</sup> en 15 480 individuos diabéticos, con un seguimiento de 7,4 años, mostró una reducción del 12% en los eventos cardiovasculares y un aumento del 29% de las hemorragias mayores. El estudio ASPREE<sup>191</sup>, en 19 114 individuos mayores de 70 años (65 para negros e hispanos), con un tiempo de seguimiento de 4,7 años, observó un aumento del 38% de las hemorragias mayores y un ligero aumento de la mortalidad total, sin reducción de los eventos vasculares.

Un análisis beneficio-riesgo de la aspirina publicado recientemente ilustra los diferentes escenarios con los que nos podemos encontrar, que pueden dar lugar tanto a un beneficio como un daño neto<sup>192</sup>. Ante esta incertidumbre, la posición de las diferentes guías es diversa. Las guías de la ACC/AHA de 2019 proponen considerar aspirina en

**Tabla 2. Tratamiento de la hipertensión arterial: objetivo terapéutico**

Grupo de edad	PA sistólica clínica (mmHg)					Objetivo terapéutico PAD clínica (mmHg)
	HTA	+ Diabetes	+ ERC	+ Enfermedad coronaria	+ Ictus/AIT	
18-65 años	Objetivo PA 130 o más baja si es tolerada No <120	Objetivo PA 130 o más baja si es tolerada No <120	Objetivo PA <140 a 130 si es tolerada	Objetivo PA <140 a 130 o más baja si es tolerada No <120	Objetivo PA <140 a 130 o más baja si es tolerada No <120	70-79
65-79 años	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	70-79
>80 años	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	Objetivo PA 130-139 si es tolerada	70-79
<b>Objetivo terapéutico PAD clínica (mmHg)</b>	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

ERC: enfermedad renal crónica; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica.

adultos entre 40 y 70 años y alto RV (recomendación débil), pero la contraindican en adultos con alto riesgo de hemorragia o en mayores de 70 años<sup>22</sup>. Las guías europeas no recomiendan en ningún caso la aspirina en prevención primaria<sup>3</sup>. Las guías de la ESC y la EASD sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular recomiendan considerar aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos de alto o muy alto riesgo en ausencia de contraindicación<sup>46</sup>.

Como conclusión, no se debería utilizar aspirina en prevención primaria de la EV porque los riesgos de hemorragia pueden ser superiores a los posibles beneficios, salvo en contadas excepciones (pacientes diabéticos de alto RV: con otros factores de RV o afectación de órganos diana) y sin contraindicaciones al uso de aspirina, tras discutir con el paciente los beneficios y riesgos y teniendo en cuenta sus preferencias.

### Factores psicosociales

Las guías europeas recomiendan tratar los factores psicosociales con intervenciones conductuales multimodales, psicoterapia, medicación o atención integral para contrarrestar el estrés psicosocial, la depresión y la ansiedad, y así facilitar el cambio de conducta y mejorar la calidad de vida y el pronóstico en pacientes con EV y pacientes con elevado riesgo de EV<sup>1</sup>.

Añadir intervenciones psicológicas a la práctica de rehabilitación cardiaca redujo síntomas depresivos y morbilidad cardiaca, pero no mejoró la ansiedad, ni la calidad de vida ni la mortalidad cardiovascular<sup>193</sup>. Asimismo, la psicoterapia cognitiva reduce los síntomas psicológicos en pacientes con EV y los síntomas de depresión y ansiedad, pero no los eventos cardiovasculares. Sin embargo, un ensayo reciente ha demostrado por primera vez un efecto favorable de los antidepresivos sobre los resultados cardiacos a largo plazo<sup>194</sup>.

### Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Tras la publicación de cuatro ensayos clínicos que compararon anticoagulantes de acción directa

(ACOD) con warfarina (antagonista de la vitamina K-AVK)<sup>195-198</sup> existen pruebas de al menos no inferioridad de eficacia para la incidencia combinada de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. En cuanto seguridad, los ACOD son superiores por lo que se recomiendan como fármacos de elección en primera línea frente a los AVK en la FANV.

En pacientes con FANV y SCA sometidos a un procedimiento coronario percutáneo (PCI), se recomiendan nuevas estrategias de tratamiento tras considerar los resultados de los siguientes estudios:

- PIONEER AF-PCI: en pacientes con fibrilación auricular en los que se coloca un *stent* coronario, la administración de rivaroxabán más inhibidor de P2Y12 durante 12 meses o dosis muy baja de rivaroxabán más doble antiagregación durante 1, 6 o 12 meses se asoció con menores tasas de sangrado que la terapia estándar con AVK y DAPT durante 1, 6 o 12 meses<sup>199</sup>.
- RE-DUAL PCI: en los pacientes con FANV que requerirían doble antiagregación por PCI, el uso de doble terapia con dabigatrán y clopidogrel o ticagrelor, sin AAS, produjo una menor incidencia de sangrado y no fue inferior a la triple terapia convencional con AAS (y AVK) en la prevención de eventos trombóticos<sup>200</sup>. La terapia dual con dabigatrán no fue inferior a la triple terapia con AVK en la incidencia combinada de eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia sistémica), necesidad de revascularización urgente y muerte.
- ENTRUST-AF: el edoxabán fue no inferior para sangrado en comparación con AVK, sin diferencias en eventos isquémicos en pacientes con FANV+PCI<sup>201</sup>.

Tomados en conjunto, estos estudios orientan clínicamente hacia la recomendación del uso de la terapia dual: ACOD+clopidogrel en los pacientes con FANV sometidos a PCI, en especial en los pacientes con alto riesgo de sangrado<sup>202</sup>.

### Enfermedad coronaria (EC)

En pacientes con EC, la prevención secundaria debe comenzar en el momento del diagnóstico y

los médicos son clave para coordinar esta intervención, proporcionar las herramientas para un seguimiento a largo plazo y garantizar la continuidad asistencial<sup>203</sup>.

Se recomienda un enfoque holístico para evaluar el riesgo del paciente y planificar un programa de prevención acorde con su situación clínica, social y mental. Los programas de prevención deben dirigirse a todos los pacientes con EV o con alto riesgo de padecerla. A pesar de mejoras significativas en la gestión de pacientes con SCA, la prevención secundaria sigue siendo un desafío y una asignatura pendiente para los profesionales que se dedican al riesgo vascular<sup>204</sup>.

La implementación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia sigue siendo muy pobre<sup>205-207</sup>. Estas intervenciones tienen que ser prioritarias en pacientes con SCA para mejorar el pronóstico de esta enfermedad a largo plazo. Es esencial identificar las barreras de cada sistema de salud para solventarlas y asegurar una gestión y soporte adecuado para la prevención secundaria<sup>208</sup>.

### Insuficiencia cardiaca (IC)

Los biomarcadores relacionados con la IC son muy útiles en el diagnóstico y pronóstico de la IC. En el seguimiento de esta enfermedad se recomiendan los péptidos natriuréticos y la troponina de alta sensibilidad<sup>210</sup>, ya que su determinación, en combinación con los datos clínicos del paciente, orientan la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Existen otros biomarcadores que proporcionan información sobre la fibrosis miocárdica, la disfunción endotelial o el grado de congestión del paciente y que podrían ayudar al manejo terapéutico de estos pacientes en la evolución de su IC, pero su valor en la práctica clínica está aún por determinar<sup>209-210</sup>.

### Enfermedad cerebrovascular

La actualización de las guías europeas introduce el concepto de enfermedad cerebrovascular silente como marcador de riesgo de ictus y demencia vas-

cular y la necesidad de extremar, en estos casos, el control de factores de riesgo vascular en prevención<sup>3</sup>.

El efecto beneficioso de la doble antiagregación en prevención secundaria del ictus<sup>210-214</sup>, se refiere a ictus no cardioembólico, en los que el tratamiento óptimo es la anticoagulación, y a sujetos sin enfermedad de gran vaso que son susceptibles de técnicas de revascularización. Dos estudios sugieren que la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel puede ser también beneficiosa en pacientes con estenosis intracraneal sintomática<sup>215,216</sup>. El beneficio de incrementar la inhibición de la agregación plaquetaria en la prevención secundaria de ictus, mediante la acción sinérgica de dos fármacos, viene determinado por el balance entre el efecto en la reducción de recurrencia de ictus y el riesgo hemorrágico. Estudios previos mostraban ausencia de beneficio neto en prevención a largo plazo con un incremento del riesgo hemorrágico asociado a la doble antiagregación<sup>217,218</sup>. El beneficio de estudios más recientes radica en que el tratamiento se inicia en las primeras 24 horas tras el ictus, lo que permite reducir las recurrencias en el periodo de tiempo en que el riesgo es mayor. De esta manera muestran un mayor efecto en la primera semana tras el ictus. Estos estudios también indican que el beneficio, mayor en los sujetos de mayor riesgo, se pierde después de los primeros 21 días de tratamiento debido a un progresivo incremento del riesgo de hemorragias. Por ello, se recomienda iniciar la doble antiagregación con clopidogrel 75 mg/día y aspirina a dosis máxima de 100 mg/día en las primeras 24 horas tras un ictus leve o AIT de alto riesgo no cardioembólico cuando no esté indicada la revascularización carotídea, durante un periodo de 3 semanas. A partir de ese momento se indicará antiagregación con un solo fármaco<sup>219</sup>. La doble antiagregación podría ser también beneficiosa en pacientes con estenosis intracraneal sintomática.

El tratamiento óptimo en prevención secundaria debe incluir el control estricto de los factores de riesgo vascular y la asociación de fármacos como las estatinas. La relación entre los niveles elevados

cLDL y triglicéridos y el riesgo de ictus isquémico aterotrombótico está bien establecida, siendo incierta en ictus de otras etiologías<sup>220,221</sup>. El ictus isquémico aterotrombótico es equivalente en cuanto a la estimación de RV a otras enfermedades aterotrombóticas como la cardiopatía isquémica. Reducciones de cLDL por debajo de 70 mg/dl en pacientes con ictus isquémico previo obtienen mayor beneficio en prevención de nuevos eventos vasculares incluyendo ictus isquémico, con una reducción de riesgo relativo del 26% sin mayor riesgo de hemorragia<sup>222,223</sup>. La reducción de los niveles de cLDL por debajo de 55 mg/dl es eficaz en prevención de cardiopatía isquémica e ictus en pacientes con enfermedad arteriosclerótica previa<sup>224-226</sup>. Análisis *post hoc* de los estudios IMPROVE-IT<sup>227</sup> y FOURIER<sup>228</sup> indican que, también en pacientes con ictus previos, una reducción de los niveles de cLDL por debajo de 55 mg/dl reduce el riesgo relativo de ictus recurrente en 48% y 15% respectivamente. El mayor beneficio de una reducción más intensa de los niveles de cLDL en prevención secundaria de ictus isquémico se confirma en un metaanálisis de ensayos clínicos que combinan estatinas con ezetimiba o con inhibidores de PCSK9<sup>227-229</sup>. Por tanto, en pacientes con ictus isquémico o AIT de origen aterotrombótico, se recomienda el tratamiento con estatinas, añadiendo otros hipolipemiantes si es necesario para reducir el cLDL un 50% y alcanzar el objetivo de <55 mg/dl<sup>229</sup>.

### Enfermedad arterial periférica

La enfermedad vascular periférica es causa de limitación física, riesgo de amputación en las extremidades inferiores y de padecer eventos vasculares en otros territorios, básicamente cardíacos y cerebrales<sup>230</sup>. La adición del índice tobillo/brazo a las escalas de RV se asocia con discretas mejoras en la discriminación y reclasificación, y solo parece ser de interés cuando los modelos basados en factores de riesgo clásicos predicen mal los eventos cardiovasculares<sup>231</sup>.

El abandono del hábito tabáquico y el ejercicio físico se asocian a una mejora del perímetro de marcha sin dolor. En los últimos 20 años, estos pacientes han recibido tratamiento antitrombótico y se

han visto sometidos a un control de otros FR a niveles de prevención secundaria. El objetivo de estas medidas era disminuir el riesgo de eventos vasculares a nivel cardíaco y cerebral.

La actualización de las guías europeas pone en valor el resultado de dos estudios recientes donde, por primera vez, se demuestra que el tratamiento médico puede disminuir el riesgo de isquemia crítica, aguda o amputación de la extremidad<sup>3</sup>. En el estudio COMPASS<sup>232</sup>, la adición de rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg dos veces al día) al ácido acetilsalicílico (100 mg/24 horas) y disminuyó un 58% la incidencia combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus y amputación y un 24% el riesgo de requerir un procedimiento de revascularización. En el estudio PEGASUS-TIMI<sup>233</sup>, con pacientes que habían presentado un infarto de miocardio, la adición de ticagrelor a ácido acetilsalicílico a dosis bajas disminuyó un 35% el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y en las extremidades (isquemia aguda o necesidad de revascularización). En ambos estudios, la disminución del riesgo de eventos isquémicos en extremidades inferiores fue a costa de un aumento de los episodios hemorrágicos, por lo que la administración de estas combinaciones de fármacos para la prevención secundaria de eventos isquémicos en las extremidades debe ser analizada tras una valoración de los riesgos tromboticos y hemorrágicos del paciente, y no existe una recomendación clara al respecto. En el estudio FOURIER el tratamiento con evolocumab redujo un 42% el riesgo de eventos isquémicos agudos o necesidad de revascularización urgente o amputación de una extremidad<sup>234</sup>. Los resultados de estos tres estudios abren unas expectativas en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica que hasta la fecha no existían, además de que han identificado como objetivo terapéutico de interés la disminución de eventos isquémicos periféricos y de amputación.

### Monitorización de actividades preventivas: estándares de cumplimiento

En las guías europeas se recomienda monitorizar los procesos de implementación de las actividades

de prevención vascular y sus resultados para mejorar la calidad de la atención en la práctica clínica<sup>1</sup>. En esta actualización se insiste en la necesidad de implementación de medidas dirigidas a la población y especificadas en informes públicos<sup>3</sup>. Desde la Sociedad Europea de Cardiología se plantea un programa de calidad de atención con el objetivo de desarrollar e implementar una acreditación de centros clínicos que brindan prevención primaria, secundaria y rehabilitación y cardiología deportiva<sup>235</sup>. Las guías americanas de la ACC/AHA ya actualizaron la estandarización de las medidas de calidad para rehabilitación cardiaca (RC)<sup>236</sup>, estableciendo los siguientes indicadores de calidad:

1. Referencia de pacientes ingresados con indicación de RC: porcentaje de pacientes hospitalizados con indicación de RC/pacientes referidos a RC en los últimos 12 meses.
2. Referencia a programas de ejercicio físico supervisado en pacientes con IC: porcentaje de pacientes hospitalizados con diagnóstico de IC con fracción de eyección reducida (ICFER) con indicación de RC/pacientes con ICFER referidos a RC.
3. Referencia de pacientes ambulatorios con indicación de RC: porcentaje de pacientes ambulatorios que en los 12 meses previos tuvieron un SCA con indicación de RC/pacientes ambulatorios que fueron referidos a RC.
4. Referencia de entrenamiento de ejercicio para IC (entorno ambulatorio): porcentaje de pacientes ambulatorios que en los 12 meses anteriores tuvieron un ingreso por ICFER con indicación de RC pero que no fueron referidos a ella.
5. Pacientes que referidos a RC que acuden al programa: porcentaje de pacientes con indicación de RC que asisten al menos a una sesión del programa.
6. Registro de pacientes referidos a rehabilitación cardiaca: porcentaje de pacientes con indicación de que han asistido al menos a una sesión del programa de RC.

Todos los programas de prevención cardiovascular o RC deben someterse formalmente a auditorías regulares con el propósito de evaluar los indicado-

res de calidad y asegurar la buena práctica de los programas de prevención y RC.

## ÁMBITOS CLÍNICOS E-HEALTH

---

Las intervenciones relacionadas con *e-Health* pueden ayudar a implementar las actividades de prevención vascular en todos los individuos en las diferentes categorías de riesgo de una manera mucho más amplia a nivel poblacional. Las actividades de telemedicina son costo-efectivas<sup>237</sup>. La telemedicina como alternativa o complementaria a la rehabilitación cardiaca se asocia con una reducción de los eventos recurrentes cardiovasculares, los niveles de cLDL y el tabaquismo<sup>238</sup>.

La utilización de apps en los móviles está creciendo constantemente, con una serie de elementos atractivos para los usuarios: el seguimiento de los estilos de vida, el autocontrol en temas de educación para la salud y disponer de opciones flexibles y personalizables<sup>238</sup>. Sin embargo, los estudios encuentran resultados variables en temas de efectividad en el control de los factores de riesgo y el autocontrol. Las limitaciones de las intervenciones eHealth son su variabilidad y la necesidad de determinar las características, componentes, frecuencia y duración del contacto que son más eficaces para cambiar los estilos de vida y disminuir el RV.

## ASPECTOS DEL CONOCIMIENTO AÚN POR RESOLVER

---

Entre los múltiples aspectos del conocimiento aún por resolver cabe destacar<sup>3</sup>:

- La necesidad de reevaluación y recalibración de las tablas de RV.
- El papel de los biomarcadores en la estimación del RV.
- La relación coste-efectividad de la aplicación de las pruebas genéticas en la clínica práctica en RV.
- La utilidad del TC coronario en la estratificación del RV en sujetos asintomáticos.

- La estimación de la magnitud del problema vascular en sujetos jóvenes.
- La decisión de inicio del tratamiento en prevención primaria en sujetos >75 años.

## ABREVIATURAS

**ACOD:** anticoagulantes de acción directa • **AHA:** American Heart Association • **AMPA:** automedida de PA • **AVAD:** años de vida ajustados por discapacidad • **CEIPV:** Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vasculare • **LDL:** colesterol de las lipoproteínas de baja densidad • **DM1:** diabetes tipo 1 • **DM2:** diabetes tipo 2 • **EAS:** Sociedad Europea de

Arteriosclerosis • **EASD:** European Association for the Study of Diabetes • **EC:** enfermedad coronaria • **ERC:** enfermedad renal crónica • **ESC:** Sociedad Europea de Cardiología • **EV:** enfermedades vasculares • **FANV:** fibrilación auricular no valvular • **FGe:** filtrado glomerular • **FR:** factor de riesgo • **GAPPA:** Global Action Plan for Physical Activity • **HTA:** hipertensión arterial • **IC:** insuficiencia cardiaca • **ICFER:** fracción de eyección reducida • **IC 95:** intervalo de confianza del 95% • **IMC:** índice de masa corporal • **MAPA:** monitorización ambulatoria de la PA • **OMS:** Organización Mundial de la Salud • **PA:** presión arterial • **PAD:** presión arterial diastólica • **PAS:** presión arterial sistólica • **PCSK9:** proteína convertasa subtilisina/kexina • **RC:** rehabilitación cardiaca • **RV:** riesgo vascular • **SCA:** síndrome coronario agudo • **TIC:** tecnología de la información.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
2. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Álvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Publica.* 2016;90:e1-e24.
3. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:181-205.
4. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1684-735.
5. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. En: University of Bath [en línea] [consultado el 04/12/2020]. Disponible en <https://researchportal.bath.ac.uk/en/publications/european-cardiovascular-disease-statistics-2017>
6. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. En: Instituto Nacional de Estadística [en línea] [consultado el 04/12/2020]. Disponible en [www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=125473573175](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=125473573175)
7. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clin (Barc).* 2018;151:171-90.
8. Castellano Vázquez JM, Fernández Alvira JM, Fuster V. La prevención primordial en la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:194-6.
9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian DE, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121:586-613.
10. Díez-Espino J, Buil-Cosales P, Babio N, Toledo E, Corella D, Ros E, et al. Impacto de Life's Simple 7 en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en adultos españoles con alto riesgo de la cohorte del estudio PREDIMED. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:205-21.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
12. Baena-Diez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, et al. Evaluación de la validez de las funciones SCORE de bajo riesgo y calibrada para población española en las cohortes FRESKO. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:274-82.

13. Vega Alonso AT, Ordax Díez A, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S, García Palomar P. Validación del índice SCORE y el SCORE para personas mayores en la cohorte de riesgo de enfermedad cardiovascular en Castilla y León. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019;36:184-92.
14. Brotons C, Moral I, Fernández D, Puig M, Calvo Bonacho E, Martínez Muñoz P, et al. Estimation of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease (IBERLIFERISK): A New Tool for Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72:562-8.
15. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
16. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7.
17. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibanez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med.* 2014;61:66-74.
18. Brotons C, Moral I, Fernández D, Puig M, Calvo Bonacho E, Martínez Muñoz P, et al. Estimation of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease (IBERLIFERISK): A New Tool for Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72:562-8.
19. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J.* 2020;41:1190-9.
20. Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2019;40:2899-906.
21. Lin JS, Evans CS, Johnson E, Redmon N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:281-97.
22. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596-e646.
23. Tada H, Melander O, Louie JZ. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J.* 2016;37:561-7.
24. Jarmul J, Pletcher MJ, Hassmiller Lich K. Cardiovascular genetic risk testing for targeting statin therapy in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2018;11:e004171.
25. de Gonzalo-Calvo D, Iglesias-Gutiérrez E, Llorente-Cortés V. Epigenetic Biomarkers and Cardiovascular Disease: Circulating MicroRNAs. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:763-9.
26. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD. Depression and coronary heart disease: 2018 ESC position paper of the working group of coronary pathophysiology and microcirculation developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2020;41:1187-96.
27. Pogosova N, Kotseva K, De Bacquer D. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1371-80.
28. Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, Chan PS, Clark CJ, Danese A, et al. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e15-e28.
29. Hippisley-Cox J, Coupland C and Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2099.
30. The SCOTHEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2018;379:924-33.
31. Steinarsson AO, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S, Franzén S, Svensson A-M, Sattar N. Short-term pro-

- gression of cardiometabolic risk factors in relation to age at type 2 diabetes diagnosis: a longitudinal observational study of 100,606 individuals from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetologia*. 2018;61:599-606.
32. Huo L, Magliano DJ, Ranciè re F, Harding JL, Nanayakkara N, Shaw JE, *et al.* Impact of age at diagnosis and duration of type 2 diabetes on mortality in Australia 1997-2011. *Diabetologia*. 2018;61:1055-63.
  33. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, *et al.* Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019;139:2228-37.
  34. Donnelly LA, Zhou K, Doney ASF, Jennison C, Franks PW, Pearson ER. Rates of glycaemic deterioration in a real-world population with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61:607-15.
  35. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:198-206.
  36. Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, Orchard TJ, Nathan DM, Lachin JM; DCCT/EDIC Research Group. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2017;60:2084-91.
  37. The Diabetes Control and Complications trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:1370-9.
  38. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;37:1972-82.
  39. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
  40. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, *et al.* Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86.
  41. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42:S103-S123.
  42. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.
  43. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
  44. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395:709-33.
  45. Ortiz A, Sánchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, De-Sequera-Ortiz P, Fernández-Giráldez E, García-Maset R, *et al.* The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrologia*. 2019;39:29-34.
  46. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141: e139-596.
  47. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, *et al.* 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-248.
  48. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;29:3021-104.
  49. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modifica-

- tion to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-88.
50. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S135-51.
  51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
  52. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:2073-81.
  53. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:514-25.
  54. Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, Mackay D, Lewsey J, Gray SR, *et al.* Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med.* 2019;25:1753-60.
  55. National Institute for Health Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (NICE Clinical Guideline CG181). En: NICE [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.nice.org.uk/guidance/cg181](http://www.nice.org.uk/guidance/cg181)
  56. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:S49-73.
  57. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:50.
  58. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L, *et al.* Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009197.
  59. Garshick MS, Vaidean GD, Vani A, Underberg JA, Newman JD, Berger JS, *et al.* Cardiovascular risk factor control and lifestyle factors in young to middle-aged adults with newly diagnosed obstructive coronary artery disease. *Cardiology.* 2019;142:83-90.
  60. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, *et al.* Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1250-6.
  61. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in the Spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73:290-9.
  62. Farnier M, Civeira F, Descamps O; FH expert working group. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment. *Atheroscler Suppl.* 2017;26:25-35.
  63. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiberger T, *et al.* Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018;277:234-55.
  64. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, *et al.* Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019;36:199-212.
  65. World population prospects 2019. En: Naciones Unidas [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <http://esa.un.org/unpd/wpp/DataQuery/>
  66. Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: Results From the National Institutes of Health Pooled Cohorts. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:2560-7.
  67. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010;28:1366-72.

68. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, Mathei C, Neto J, Degryse J. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. *BMC Geriatr.* 2017;17:234.
69. Santos-Eggimann B, Santschi V, Del Giovane C, Wolfson C, Streit S, *et al.* Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Rev.* 2018;39:26.
70. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res.* 2019;124:1045-60.
71. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, *et al.* Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:2673-82.
72. Pallarés-Carratalá V, Divisón JA, Prieto MA, García L, Seoane MC, Molina F, *et al.* Positioning for the management of arterial hypertension in Primary Care from the critical analysis of the American (2017) and European (2018) guidelines. Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN). *Semergen.* 2019;45:251-72.
73. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, *et al.* Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp.* 2018; 218:74-88.
74. Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393: 407-15.
75. Okaby AR, Gaziano JM, Djousse L, Driver JA. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65: 2362-8.
76. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, *et al.* Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;362:k3359.
77. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J.* 2019; 40:3516-25.
78. Timmis A, Townsend N, Gale C, Tobica A, Lattino M, Petersen SE, *et al.* European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:12-85.
79. Groenhof TKJ, van Rijn BB, Franx A, Roeters van Lennet JE, Bots ML, Lely AT, *et al.* Preventing cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: Searching for the how and when. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1735-45.
80. Douglas P, Poppas A. Overview of cardiovascular risk factors in women. En: UpToDate, nov, 2019.
81. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Shoenaker DAJM, Hurtchison J, Cade J *et al.* Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 2018;391:1830-41.
82. Peters SA and Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart.* 2018;104:1069-75.
83. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, *et al.* Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart.* 2017;103:492-8.
84. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo L *et al.* Heart Disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e146-e603.
85. Willett W, Rockström J, Loken B, *et al.* Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019;393:447-92.
86. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393:1958-72.
87. World Health Organization. Mapping the health system response to childhood obesity in the WHO European Region: an overview and country perspectives. In: Investing in Children: The European Child and Adolescent Health Strategy 2015-2020. Geneva: WHO, 2015.
88. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota técnica. Encuesta Nacional de Salud España 2017 [consultado el 17/04/2019]. Disponible en [www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017\\_no\\_tatecnica.pdf](http://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_no_tatecnica.pdf)

89. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, *et al.* Prevalence of Severe Obesity Among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12:244-58.
90. Royo-Bordonada MÁ. La publicidad que nos engorda. *Alternativas Económicas*. 2019;66:46-7.
91. Bronzwaer S, Kass G, Robinson T, *et al.* Food safety regulatory research needs 2030. *EFSA J*. 2019;17:e170622.
92. Garde A, Byrne S, Gokani N, *et al.* A child rights-based approach to food marketing: a guide for policy makers. En: UNICEF [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.unicef.org/csr/files/A\\_Child\\_Rights-Based\\_Approach\\_to\\_Food\\_Marketing\\_Report.pdf](http://www.unicef.org/csr/files/A_Child_Rights-Based_Approach_to_Food_Marketing_Report.pdf)
93. Organización Mundial de la Salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44422/1/9789243500218\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44422/1/9789243500218_spa.pdf)
94. Directiva (UE) No 1808/2018 del Parlamento Europeo y del Consejo de 14 de noviembre de 2018 por la que se modifica la Directiva 2010/13/UE sobre la coordinación de determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas a la prestación de servicios de comunicación audiovisual (Directiva de servicios de comunicación audiovisual), habida cuenta de la evolución de las realidades del mercado. En: Boletín Oficial del Estado [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.boe.es/doue/2018/303/L00069-00092.pdf](http://www.boe.es/doue/2018/303/L00069-00092.pdf)
95. The European Commission's science and knowledge service. Health promotion and disease prevention. Sugar and sweeteners, 2019. En: EU Science Hub [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway>
96. Egnell M, Talati Z, Hercberg S, *et al.* Objective understanding of front-of-package nutrition labels: an international comparative experimental study across 12 countries. *Nutrients*. 2018;10:1542.
97. Julia C, Etile F, and Hercberg S. Front-of-pack Nutri-Score labelling in France: an evidence-based policy. *Lancet Public Health*. 2018;3:164.
98. Royo-Bordonada MÁ, Rodríguez-Artalejo F, Bes-Rastrollo M, Fernández-Escobar C, González CA, Rivas F, *et al.*, en nombre del Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Epidemiología. Políticas alimentarias para prevenir la obesidad y las principales enfermedades no transmisibles en España: querer es poder. *Gac Sanit*. 2019;33:584-92.
99. Alianza por una Alimentación Saludable. Manifiesto defiéndeme: campaña por la eliminación de la publicidad de alimentos malos para la salud de la población infantil. En: Defiéndeme [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <https://defiendeme.org/recursos/>
100. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, *et al.* Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:998-1005.
101. Chau JY, Grunseit AC, Chey T, *et al.* Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e80000.
102. Sakaue A, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, *et al.* Association between physical activity, occupational sitting time and mortality in a general population: an 18-year prospective survey in Tanushimaru, Japan. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:758-66.
103. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, *et al.* Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388:1302-10.
104. Berry JD, Willis B, Gupta S, *et al.* Lifetime risks for cardiovascular disease mortality by cardiorespiratory fitness levels measured at ages 45, 55, and 65 years in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1604-10.
105. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucía A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28:330-58.
106. Bronfenbrenner U. The bioecological theory of human development. En: Smelser N and Baltes P (Eds.). *International encyclopedia of the social and behavioral sciences*. New York: Elsevier, 2001;10:6963-70.
107. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018–2030: More active people for a healthier world. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 10/12/2020].

- Disponible en [www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/global-action-plan-2018-2030/en/](http://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/global-action-plan-2018-2030/en/)
108. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, *et al.* U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd edn. 2018. JAMA. 2018;320:2020-8.
  109. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report 2018. En: U.S. Department of Health and Human Services [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <https://health.gov/paguidelines/second-edition/report>
  110. Hunter RF, Christian H, Veitch J, *et al.* The impact of interventions to promote physical activity in urban green space: a systematic review and recommendations for future research. Soc Sci Med. 2015;124:246-56.
  111. Estrategia de actividad física para la región europea de la OMS 2016-2025. En: CIBR [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.cibr.es/salud-actividad-fisica-organismo-oficial-salud-actividad-fisica-organismo-oficial-22dcfc](http://www.cibr.es/salud-actividad-fisica-organismo-oficial-salud-actividad-fisica-organismo-oficial-22dcfc)
  112. Aznar Laín S, González López E, Ruiz Peralta E, *et al.* Guía rutas saludables. En: Red Española de Ciudades Saludables [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <http://recs.es/hacia-rutas-saludables-guia-para-el-diseno-implementacion-y-evaluacion-de-un-plan-de-rutas-saludables/>
  113. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015: Raising Taxes on Tobacco. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.who.int/tobacco/global\\_report/2015/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/en/)
  114. Critselis E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, *et al.* Exposure to second hand smoke and 10-year (2002-2012) incidence of cardiovascular disease in never smokers: the ATTICA cohort study. Int J Cardiol. 2019;295:29-35.
  115. Pérez M, Galán I. Evaluación de las políticas de control del tabaquismo en España (Leyes 28/2005 y 42/2010). Revisión de la evidencia. Grupo de Trabajo sobre Tabaquismo de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Parsán Gráfica, 2017.
  116. Hoffman SJ, Poirier MJP, Rogers Van Katwyk S, *et al.* Impact of the WHO Framework Convention on Tobacco Control on global cigarette consumption: quasi-experimental evaluations using interrupted time series analysis and in sample forecast event modelling. BMJ. 2019;365:l2287.
  117. Carroll AJ, Labarthe DR, Huffman MD, *et al.* Global tobacco prevention and control in relation to a cardiovascular health promotion and disease prevention framework: a narrative review. Prev Med. 2016; 93:189-97.
  118. Gravely S, Giovino GA, Craig L, *et al.* Implementation of key demand-reduction measures of the WHO Framework Convention on Tobacco Control and change in smoking prevalence in 126 countries an association studies. Lancet Public Health. 2017;2: e166-e174.
  119. Austria's Reversal of Smoking Ban in World Spotlight. IASLC Lung Cancer News [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.lungcancernews.org/2018/08/28/austrias-reversal-of-smoking-ban-in-world-spotlight/](http://www.lungcancernews.org/2018/08/28/austrias-reversal-of-smoking-ban-in-world-spotlight/)
  120. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, *et al.* Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010; 121:2331-78.
  121. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, *et al.* Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. N Engl J Med. 2019;381:705-15.
  122. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Daiber A, Münzel T. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. Eur Heart J. 2019;40:1590-6.
  123. Bañeras J, Ferreira-González I, Marsal JR, Barrabés JA, Ribera A, Lidón RM, *et al.* Short-term exposure to air pollutants increases the risk of ST elevation myocardial infarction and of infarct-related ventricular arrhythmias and mortality. Int J Cardiol. 2018;250: 35-42.
  124. Tobías A, Recio A, Díaz J, Linares C. Health impact assessment of traffic noise in Madrid (Spain). Environ Res. 2015;137:136-40.
  125. Karanasiou A, Moreno N, Moreno T, Viana M, de Leeuw F, Querol X. Health effects from Sahara dust episodes in Europe: literature review and research gaps. Environ Int. 2012;47:107-14.
  126. Nieuwenhuijsen MJ. Influence of urban and transport planning and the city environment on cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15:432-8.
  127. Plan Nacional de Calidad del AIRE 2017-2019 (Plan Aire II). En: Ministerio de Agricultura y Pesca,

- Alimentación y Medio Ambiente [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en [www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/planaire2017-2019\\_tcm30-436347.pdf](http://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/planaire2017-2019_tcm30-436347.pdf)
128. Leemrijse CJ, Peters RJ, von Birgelen C, *et al.* The telephone lifestyle intervention “Hartcoach” has modest impact on coronary risk factors: a randomised multicentre trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1658-68.
  129. Palacios J, Lee GA, Duaso M, *et al.* Internet-delivered self-management support for improving coronary heart disease and self-management-related outcomes: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs.* 2017; 32:E9-E23.
  130. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333:15.
  131. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, *et al.* Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD012675.
  132. Adler AJ, Martín N, Mariani J, *et al.* Mobile phone text messaging to improve medication adherence in secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011851.
  133. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, *et al.* Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51: 1270-81.
  134. King AC, Whitt-Glover MC, Marquez DX, *et al.* Physical activity promotion: highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:1340-53.
  135. Sánchez Ruiz-Cabello FJ. Promoción de la actividad física. En: Recomendaciones PrevInfad/PAPPS [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <http://previnfad.aepap.org/recomendacion/actividad-fisica-rec>
  136. Campbell WW, Kraus WE, Powell KE, *et al.* High intensity interval training for cardiometabolic disease prevention. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51:1220-26.
  137. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report 2018. En: U.S. Department of Health and Human Services [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <https://health.gov/pa-guidelines/second-edition/report>
  138. Gourlan M, Bernard P, Bortolon C, *et al.* Efficacy of theory-based interventions to promote physical activity. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Health Psychol Rev.* 2016;10:50-66.
  139. Jakicic JM, Davis KK, Rogers RJ, *et al.* Effect of wearable technology combined with a lifestyle intervention on long-term weight loss: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:1161-71.
  140. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, USA: Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.
  141. Camarelles P; Grupo de Educación sanitaria y promoción de la salud PAPPS. El reto de los e-cigs y otros dispositivos de liberación de nicotina (ENDS). En: PAPPS [en línea] [consultado el 10/12/2020]. Disponible en <http://educacionpapps.blogspot.com/2020/05/el-reto-de-los-e-cigs-y-otros.html>
  142. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1629.
  143. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, *et al.* Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care.* 2018;41:1526-34.
  144. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, *et al.* Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:774-87.
  145. O'Connor LE, Kim JE and Campbell WW. Total red-meat intake of 0.5 servings/d does not negatively influence cardiovascular disease risk factors: a systematically searched meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:57-69.
  146. Fernández-Sola J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:576-87.
  147. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, *et al.* Risk thresholds for alcohol consumption: combined

- analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391:1513-23.
148. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al*; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
  149. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, *et al*; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
  150. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, *et al*; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527-39.
  151. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, *et al*. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137:338-50.
  152. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, *et al*. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1167-76.
  153. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, *et al*. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139:1483-92.
  154. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Díaz R, Edelberg JM, *et al*. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:133-44.
  155. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, *et al*. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
  156. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1391-8.
  157. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, *et al*. Cognitive function in a randomized Trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633-43.
  158. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, *et al*. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018;39:374-81.
  159. Dobrzynski JM, Kostis JB, Sargsyan D, Zinonos S, Kostis WJ. Effect of cholesterol lowering with statins or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on cataracts: a meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2018;12:728-33.
  160. Faselis C, Imprialos K, Grassos H, Pittaras A, Kallistratos M, Manolis A. Is very low LDL-C harmful? *Curr Pharm Des*. 2018;24:3658-64.
  161. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. "Highest risk highest benefit" strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J*. 2018;39:2546-50.
  162. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, *et al*. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA*. 2017;318:748-50.
  163. Ascaso JF, Civeira F, Guisjarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, *et al*. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:128-39.
  164. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:15-29.
  165. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, *et al*. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177.
  166. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis

- of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:470-5.
- 167.** Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006;296:1885-9.
- 168.** Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
- 169.** Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al; REDUCE-IT Investigators. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1159-61.
- 170.** Pérez-Calahorra S, Laclaustra M, arco-Benedi V, Lamiquiz-MOneo I, Pedro-Botet J, Plana N et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;284:245-2.
- 171.** Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
- 172.** The Look Ahead Research Group. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: Four year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1566-75.
- 173.** Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:1447-636.
- 174.** Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391:541-51.
- 175.** Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:2022-31.
- 176.** Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669-01.
- 177.** Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
- 178.** Gijón-Conde T, Sánchez-Martínez M, Graciani A, Cruz JJ, López-García E, Ortolá R et al. Impact of the European and American guidelines on hypertension prevalence, treatment, and cardiometabolic goals. *J Hypertens.* 2019;37:1392-400.
- 179.** Banegas JR, Ruilope LM. Estudio de mortalidad del Registro español de monitorización ambulatoria de la presión arterial. Una llamada a la traslación de la monitorización ambulatoria de la presión arterial a la práctica clínica. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35: 97-100.
- 180.** Martín-Fernández M, Vinyoles E, Real J, Soldevila N, Muñoz MA, Del-Val JL, et al. The prognostic value of blood pressure control delay in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hypertens.* 2019;37:426-31.
- 181.** Vinyoles E. El control de la hipertensión arterial: precoz y diligente. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37:63-55.
- 182.** The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-116.
- 183.** Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: Insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2017;130:707-19.
- 184.** Salam A, Atkins E, Sündstrom J, Hirakawa Y, Ettehad D, Emdin C et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular events, in the context of regression to the mean: a systematic review of randomized trials. *J Hypertens.* 2019;37:16-23.
- 185.** Schwalm JD, McCready T, López Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomized controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1231-42.
- 186.** Antithrombotic trialists' (ATT) collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual partici-

- pant data from randomised trials Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
187. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008;121(1):43-9.
  188. O'Brien CW, Juraschek SP, Wee CC. Prevalence of Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States: Results From the 2017 National Health Interview Survey. *Ann Intern Med*. 2019;171:596-8.
  189. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036-46.
  190. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, *et al.* Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39.
  191. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, *et al.* Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509-18.
  192. Selak V, Jackson R, Poppe K, *et al.* Personalized Prediction of Cardiovascular Benefits and Bleeding Harms From Aspirin for Primary Prevention: A Benefit-Harm Analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171:529-39.
  193. Albus C, Herrmann-Lingen C, Jensen K, *et al.* Additional effects of psychological interventions on subjective and objective outcomes compared with exercise-based cardiac rehabilitation alone in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1035-49.
  194. Reavell J, Herrmann-Lingen C, Jensen K *et al.* Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2018;80:742-53.
  195. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
  196. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
  197. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
  198. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
  199. Gibson CM, Mehran R, Bode C, *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
  200. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, *et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
  201. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-43.
  202. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-60.
  203. Reavell J, Hopkinson M, Clarkesmith D, *et al.* Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2018;80:742-53.
  204. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, *et al.* Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:664-81.
  205. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, *et al.* Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824-35.

- 206.** Kotseva K, Wood D and De Bacquer D; EUROASPIRE investigators. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:1242-51.
- 207.** Szealkely O, Lane DA and Lip GYH. Guideline-adherent secondary prevention post-acute coronary syndromes: the importance of patient uptake and persistence. *Eur Heart J.* 2018;39:2365-67.
- 208.** Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55:246-63.
- 209.** Miller WL and Jaffe AS. Biomarkers in heart failure: the importance of inconvenient details. *ESC Heart Fail.* 2016;3:3-10.
- 210.** Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RAC, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k5108.
- 211.** Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-9.
- 212.** Claiborne Johnston S, Donald Easton J, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379:215-25.
- 213.** Thomas RJ, Balady G, Banka G, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and quality measures for cardiac rehabilitation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1814-37.
- 214.** Buckley J, Doherty P, Furze G, et al. The BACPR Standards and Core Components for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation 2017. 3.ª edición. 2017.
- 215.** Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: The VISSIT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1240-8.
- 216.** Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis S, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383:333.
- 217.** Diener PHC, Bogousslavsky PJ, Brass PLM, Cimminiello PC, Csiba PL, Kaste PM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-7.
- 218.** Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Más JL, Brennan D, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: A substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke.* 2011;6:3-9.
- 219.** Patti G, Sticchi A, Bisignani A, Pelliccia F, Pasceri V, Speciale G, et al. Meta-Regression to Identify Patients Deriving the Greatest Benefit from Dual Antiplatelet Therapy after Stroke or Transient Ischemic Attack Without Thrombolytic or Thrombectomy Treatment. *Am J Cardiol.* 2019;124:627-35.
- 220.** Armario P Jericó J. Beneficios de la reducción del colesterol LDL en la prevención secundaria del ictus isquémico. Nuevas evidencias. *Clin Investig Arter.* 2020.
- 221.** Palacio-Portilla EJ, Roquer J, Amaro S, Arenillas JF, Ayo-Martín O et al. E nombre del C ad hoc de las G de E de EC de la SE de N. Dislipidemias y prevención del ictus: Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2020.
- 222.** Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, et al. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dl During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51:1231-9.
- 223.** Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020 382:9-9.
- 224.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
- 225.** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.

- 226.** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-107.
- 227.** Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, *et al.* Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017;136:2440-50.
- 228.** Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, *et al.* Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke.* 2020;51:1546-54.
- 229.** Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, *et al.* Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:36-49.
- 230.** Conte MS, Bradbury AW, Holth P *et al.* Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58:S1-S109.
- 231.** Lin JS, Evans CV, Johnson E. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:281-97.
- 232.** Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:219-29.
- 233.** Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, *et al.* Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2719-28.
- 234.** Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP *et al.* Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137:338-50.
- 235.** Frederix I, Vandijck D, Hens N, *et al.* Economic and social impact of increased cardiac rehabilitation uptake and cardiac telerehabilitation in Belgium – a cost–benefit analysis. *Acta Cardiol.* 2018;73:222-9.
- 236.** Jin K, Khonsari S, Gallagher R, *et al.* Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs J Work Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol.* 2019;18:260-71.
- 237.** Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, *et al.* Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:505-21.
- 238.** Janssen A, Wagenaar KP, Dendale P, *et al.* Accreditation of clinical centres providing primary prevention, secondary prevention and rehabilitation, and sports cardiology: a step towards optimizing quality. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1775-7.