



Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida

Versión corregida el 22/07/2009

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

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Ian Graham^a (Coordinador*), Dan Atar^a (Oslo, Noruega), Knut Borch-Johnsen^{b,c} (Gentofte, Dinamarca), Gudrun Boysen^d (Copenhague, Dinamarca), Gunilla Burell^e (Uppsala, Suecia), Renata Cifkova^f (Praga, República Checa), Jean Dallongeville^a (Lille, Francia), Guy De Backer^a (Gante, Bélgica), Shah Ebrahim^a (Londres, Reino Unido), Bjørn Gjelvik^g (Oslo, Noruega), Christoph Herrmann-Lingen^e (Marburg, Alemania), Arno Hoes^g (Utrecht, Países Bajos), Steve Humphries^a (Londres, Reino Unido), Mike Knapton^h (Londres, Reino Unido), Joep Perk^a (Oskarshamn, Suecia), Silvia G. Priori^a (Pavía, Italia), Kalevi Pyörälä^a (Kuopio, Finlandia), Zeljko Reinerⁱ (Zagreb, Croacia), Luis Ruilope^a (Madrid, España), Susana Sans-Menéndez^a (Barcelona, España), Wilma Scholte Op Reimer^a (Rotterdam, Países Bajos), Peter Weissberg^h (Londres, Reino Unido), David Wood^a (Londres, Reino Unido), John Yarnell^a (Belfast, Reino Unido) y José Luis Zamorano^a (Madrid, España)

Otros expertos que han contribuido a partes de estas guías: Edmond Walma (Schoonhoven, Países Bajos), Tony Fitzgerald (Dublín, Irlanda), Marie Therese Cooney (Dublín, Irlanda) y Alexandra Dudina (Dublín, Irlanda)

Comité para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (CPG) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC): Alec Vahanian (Coordinador) (Francia), John Camm (Reino Unido), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Noruega), Christian Funck-Brentano (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Irene Hellemans (Países Bajos), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Alemania), Sigmund Silber (Alemania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (República Checa) y José Luis Zamorano (España)

Revisores del documento: Irene Hellemans (Coordinadora de la revisión del CPG) (Países Bajos), Attila Altiner (Alemania), Enzo Bonora (Italia), Paul N. Durrington (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Simona Giampaoli (Italia), Harry Hemingway (Reino Unido), Jan Hakansson (Suecia), Sverre Erik Kjeldsen (Noruega), Mogens Lytken Larsen (Dinamarca), Giuseppe Mancini (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Kristina Orth-Gomer (Suecia), Terje Pedersen (Noruega), Mike Rayner (Reino Unido), Lars Ryden (Suecia), Mario Sammut (Malta), Neil Schneiderman (Estados Unidos), Anton F. Stalenhoef (Países Bajos), Lale Tokgözoğlu (Turquía), Olov Wiklund (Suecia) y Antonis Zampelas (Grecia)

^aSociedad Europea de Cardiología (ESC), incluidos la Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR) y el Consejo de Enfermería Cardiovascular.

^bAsociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD).

^cFederación Internacional de Diabetes de Europa (IDF-Europe).

^dIniciativa de Accidentes Cerebrovasculares Europea (EUSI).

^eSociedad Internacional de Medicina del Comportamiento (ISBM).

^fSociedad Europea de Hipertensión (ESH).

^gSociedad Europea de Medicina de Familia/Práctica General (ESGP/FM/WONCA).

^hRed Europea del Corazón (EHN).

ⁱSociedad Europea de Aterosclerosis (EAS).

*Correspondencia: Ian Graham.

Department of Cardiology, The Adelaide and Meath Hospital.
Tallaght, Dublin 24, Ireland. Tel.: +353 1 414 4105; fax: +353 1 414 3052
Correo electrónico: ian.graham@amh.ie

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

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

© The European Society of Cardiology 2007. Reservados todos los derechos. La solicitud de permisos, por correo electrónico: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por la Dra. Susana Sans Menéndez (Barcelona, España).
Full English text available from: www.revespcardiol.org

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo.....	3	Aspectos prácticos: manejo de la obesidad y el sobrepeso	23
Introducción.....	4	Actividad física y peso corporal.....	23
Ámbito del problema: pasado y futuro.....	6	Dieta e intervenciones sobre el comportamiento ...	23
Antecedentes científicos.....	6	Tratamiento farmacológico del sobrepeso	23
Aspectos prácticos: enfermedad arterial coronaria ..	7	Actividad física.....	24
Insuficiencia cardíaca.....	7	Antecedentes científicos.....	24
Aneurisma y disección aórticos	7	Valoración de la actividad física	24
Enfermedad arterial periférica.....	7	Aspectos prácticos: manejo.....	24
Accidente cerebrovascular	8	Frecuencia cardíaca	25
Aspectos prácticos: prevención y manejo del accidente cerebrovascular	8	Antecedentes científicos.....	25
Estrategias de prevención y políticas de intervención	8	Aspectos prácticos: manejo.....	25
Antecedentes científicos.....	8	Presión arterial.....	26
Aspectos prácticos: políticas de intervención	9	Antecedentes científicos.....	26
Prevención en la práctica clínica.....	9	Estratificación del riesgo y afección de los órganos diana	26
Cómo evaluar la evidencia científica.....	9	Aspectos prácticos: manejo de la hipertensión arterial	26
Antecedentes científicos.....	9	¿A quién hay que tratar?	26
¿Qué es la «evidencia»?	10	¿Cómo hay que tratar?	28
Clasificación de la evidencia.....	10	Fármacos antihipertensivos.....	28
Problemas de la evidencia y las recomendaciones.....	11	Presión arterial deseable.....	29
Aspectos prácticos.....	11	Duración del tratamiento.....	29
Prioridades, valoración del riesgo total y objetivos...11		Lípidos plasmáticos.....	29
Introducción	11	Antecedentes científicos.....	29
Prioridades.....	12	Aspectos prácticos: manejo.....	29
Cálculo del riesgo total.....	13	¿Se deben administrar estatinas a todas las personas con enfermedad cardiovascular?	29
¿Cómo evaluar el riesgo?	13	Diabetes	31
Conclusiones	16	Antecedentes científicos.....	31
Principios sobre cambios en el comportamiento y el manejo de los factores de riesgo conductuales.....	17	Aspectos prácticos: manejo.....	31
Antecedentes científicos.....	17	Síndrome metabólico.....	32
La interacción entre el médico o profesional de la salud y el paciente como medio hacia un cambio conductual	17	Antecedentes científicos.....	32
Intervenciones especializadas y multimodales.....	18	Aspectos prácticos: manejo.....	32
Aspectos prácticos: manejo de los factores de riesgo conductuales	18	Factores psicosociales	33
Tabaquismo.....	19	Antecedentes científicos.....	33
Antecedentes científicos.....	19	Aspectos prácticos: manejo de los factores de riesgo psicosociales en la práctica clínica.....	33
Aspectos prácticos: prevención y manejo del tabaquismo	19	Marcadores de inflamación y factores hemostáticos.....	34
Nutrición.....	20	Antecedentes científicos.....	34
Antecedentes científicos.....	20	Factores genéticos	35
Aspectos prácticos: manejo.....	20	Historia familiar: antecedentes científicos	35
Sobrepeso y obesidad	21	Historia familiar: aspectos prácticos	35
Antecedentes científicos.....	21	Fenotipos: antecedentes científicos	35
Peso corporal y riesgo	21	Genotipos: antecedentes científicos	35
¿Qué índice de obesidad es el mejor predictor del riesgo cardiovascular y de los factores de riesgo cardiovascular: índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura (PC) o cociente entre la circunferencia de cintura/caderas (RCC)?	22	Pruebas basadas en el ADN para la predicción del riesgo	36
Técnicas de imagen y distribución de la grasa.....	22	Aspectos prácticos.....	36
		Pruebas basadas en el ADN para la predicción del riesgo	36
		Farmacogenética	36
		Dislipemias familiares severas y enfermedad arterial coronaria.....	36
		Hipercolesterolemia familiar (HF)	36
		Hiperlipemia familiar combinada (HFC).....	37
		Síndromes familiares de deficiencia de lipoproteínas de alta densidad.....	37

Nuevos métodos de imagen para detectar a individuos asintomáticos con riesgo elevado de episodios cardiovasculares	37
Antecedentes científicos.....	37
Aspectos relacionados con el sexo: prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres	38
Antecedentes científicos.....	38
Aspectos prácticos.....	39
Deterioro de la función renal como factor de riesgo en la prevención de la enfermedad cardiovascular.....	39
Antecedentes científicos.....	39
Aspectos prácticos: manejo.....	39
Tratamiento farmacológico cardioprotector	39
Antecedentes científicos.....	39
Tratamientos antiplaquetarios	39
Bloqueadores beta.....	40
Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA)	40
Anticoagulación	40
Aspectos prácticos: manejo.....	40
Tratamiento antiplaquetario: aspirina	40
Tratamiento antiplaquetario: clopidogrel.....	40
Bloqueadores beta.....	40
Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA)	40
Bloqueadores de los canales de calcio	41
Diuréticos	41
Anticoagulación	41
Estrategias de implementación.....	41
Antecedentes científicos	41
Barreras para la implementación de las guías de práctica clínica	41
Relación médico-paciente.....	42
Aspectos prácticos	42
Áreas de formación.....	42
Estrategias de implementación	42
Bibliografía.....	43

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar y valorar todas las evidencias relevantes sobre un tema particular para ayudar a los médicos a escoger la mejor estrategia de manejo posible para el tratamiento de un paciente individual con una enfermedad concreta, teniendo en cuenta el impacto que va a tener en el resultado clínico y también la relación entre los riesgos y los beneficios de un diagnóstico particular o un procedimiento terapéutico. Las guías de práctica clínica no son un sustituto de los libros de referencia. Las implicaciones legales de las guías de práctica clínica ya han sido tratadas previamente.

En los últimos años, diferentes organizaciones han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos, como la So-

ciudad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades y organizaciones relacionadas. Debido al impacto que tienen en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para el desarrollo de las guías que permiten presentar las decisiones de forma transparente para el usuario. Las recomendaciones para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos pueden consultarse en la página *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

De forma resumida, se designa a una serie de expertos sobre el tema para que realicen una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo y/o la prevención de una determinada enfermedad. Se realiza una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando hay datos disponibles, se incluyen también estimaciones de los resultados de salud esperados para poblaciones más grandes. Se valora el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas.

Los expertos de los Comités de Redacción deben declarar por escrito cualquier relación que pueda ser considerada como un conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se conservan en los archivos de la Casa Europea del Corazón, la oficina central de la ESC. Si durante el período de redacción se produce una modificación en las relaciones que pueda ser considerada como un conflicto de intereses, debe ser notificada a la ESC. El informe del Grupo de Trabajo se financia en su totalidad por la ESC y se desarrolla sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la Guías de Práctica Clínica (CPG) de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados. Una vez que se ha finalizado el documento y ha sido aprobado por todos los expertos que forman parte del Grupo de Trabajo, se envía a especialistas externos para su revisión. El documento lo revisa y finalmente aprueba el CPG y posteriormente se publica.

Después de su publicación, es primordial que se produzca una difusión del mensaje. Para ello, resulta de ayuda la publicación de versiones de bolsillo o versiones que puedan ser descargadas a PDA. Sin embargo, los sondeos han demostrado que los usuarios a los que van dirigidas estas guías a menudo no conocen su existencia o simplemente no las ponen en práctica. Por lo tanto, son necesarios los programas de implementación para las nuevas guías, que forman parte importante de la diseminación del conocimiento. La ESC organiza reuniones que se dirigen a sus Sociedades Nacionales

y a los líderes de opinión en Europa. También pueden llevarse a cabo reuniones para la implementación nacional de estas recomendaciones, una vez que las guías han sido respaldadas por las sociedades miembro de la ESC y traducidas al idioma nacional. Los programas de implementación son necesarios, porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

En conjunto, la función de las Guías de Práctica Clínica o los Documentos de Consenso de Expertos incluye no solamente la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de instrumentos educacionales y programas de implementación para las recomendaciones. El círculo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su implementación en la práctica clínica sólo puede completarse si se organizan sondeos y registros para verificar que la práctica clínica actual se hace de acuerdo con lo que se recomienda en las guías. Este tipo de sondeos y registros también posibilita la evaluación del impacto que tiene la implementación estricta de sus recomendaciones en el resultado clínico de los pacientes. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario; no obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto debe ser tomado por el médico responsable de su cuidado.

Clases de recomendaciones

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia no está bien establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

Niveles de evidencia

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

INTRODUCCIÓN

Los fundamentos para un enfoque activo en la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica se basan en cinco puntos fundamentales:

¿Por qué hay que desarrollar una estrategia preventiva en la práctica clínica?

1. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte prematura en Europa. Es una causa importante de invalidez y contribuye significativamente al aumento del coste sanitario
2. La aterosclerosis subyacente se desarrolla de forma insidiosa durante años y a menudo se encuentra en estado avanzado cuando aparecen los síntomas
3. La muerte por ECV ocurre frecuentemente de manera súbita y antes de que se disponga de atención médica, de forma que muchas intervenciones terapéuticas no pueden aplicarse o son sólo paliativas
4. En su mayor parte, la ECV tiene estrecha relación con el estilo de vida y factores fisiológicos y bioquímicos modificables
5. Las modificaciones de los factores de riesgo se han mostrado capaces de reducir la mortalidad y la morbilidad por ECV, sobre todo en individuos en alto riesgo

A principios de la década de los noventa existía una plétora de guías internacionales y nacionales, similares pero con diferencias que causaban confusión, para la prevención de la ECV. Con el objetivo de definir las áreas en las que había acuerdo, la ESC, junto con la Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Sociedad Europea de Hipertensión, acordó establecer una colaboración que dio lugar a un conjunto de recomendaciones para la prevención de la cardiopatía isquémica (CI) que fueron publicadas en 1994¹. Estas guías se revisaron en 1998 y 2003 por el segundo y el tercer Grupo de Trabajo Conjunto^{2,3}. El punto fuerte de estas guías es que, desde el principio, se hizo hincapié en que la ECV suele ser fruto de múltiples factores de riesgo que interactúan entre sí. Como resultado de estas guías, se creó una serie de tablas de riesgo que pretenden simplificar la valoración del riesgo total de la ECV y poner en evidencia que el manejo del riesgo requiere abordar todos los factores de riesgo modificables.

Se observó que los socios originales necesitaban asistencia de otros organismos y expertos, en particular en las áreas de medicina del comportamiento y diabetes. Además, se reconoció que una parte importante de los consejos prácticos de prevención la llevan a cabo los médicos de familia, las enfermeras y los organismos voluntarios, como las Fundaciones del Corazón. Estas consideraciones quedan reflejadas en una colaboración más amplia representada en las presentes guías y en la lista de expertos que han sido consultados.

Las Guías del Tercer Grupo de Trabajo Conjunto pretendían realizar un cambio desde la cardiopatía isquémica (CI) a la prevención de la ECV, para reflejar el hecho de que la aterosclerosis puede afectar a cualquier parte del árbol vascular. Se ha desarrollado una nueva tabla de riesgo, llamada SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) y basada en 12 estudios europeos de cohortes, que ha permitido la valoración del riesgo de muerte cardiovascular a 10 años. Se han creado tablas separadas para regiones de alto y bajo riesgo en Europa. Se han establecido prioridades clínicas más explícitas. Se ha puesto menos énfasis en los términos «prevención primaria» y «prevención secundaria», ya que el riesgo es un continuo (las personas asintomáticas pueden tener evidencia de enfermedad aterosclerótica tras un examen más detenido). Se ha llevado a cabo un proceso de revisión externa riguroso.

El Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto ha tomado nota de la información proporcionada a través de diversas áreas:

1. Se ha buscado una orientación más detallada por parte de la Organización Mundial de los Colegios Nacionales, Academias y asociaciones académicas de médicos de familia/médicos de medicina general (WONCA, o World Organization of Family Doctors en su forma abreviada) y por parte del Grupo de Trabajo de Enfermería Cardiovascular de la ESC, ya que estos organismos representan a los profesionales que están más comprometidos en la práctica de asesorar sobre prevención en muchos países europeos.

2. Se ha examinado en detalle el enfoque actual de la ESC para clasificar los niveles de evidencia. Hay cierta preocupación porque este sistema, aunque es lógico, tiende a dar prioridad a los tratamientos farmacológicos, pues son más fáciles de probar en los estudios clínicos aleatorizados y a doble ciego que las medidas sobre el estilo de vida, incluso cuando los estudios observacionales indican unos beneficios importantes derivados de ciertas medidas como, por ejemplo, el abandono del tabaquismo. Por esta razón, las clasificaciones no se han incluido en el presente documento, y se anima a seguir debatiendo sobre este tema.

3. Todos los sistemas de valoración del riesgo, incluido el SCORE, sobrestiman el riesgo en los países que han experimentado una reducción de la mortalidad por ECV, y van a subestimar el riesgo cuando la mortalidad haya aumentado. El Grupo de Trabajo siempre ha recomendado el desarrollo de guías nacionales y, como parte de este proceso, se recomienda también la recalibración de las tablas SCORE para establecer las tendencias temporales en la mortalidad y la distribución de los factores de riesgo de cada país. En las Terceras Guías Conjuntas, la necesidad de abordar el problema del alto riesgo relativo pero bajo riesgo absoluto en las personas más jóvenes se resolvió extrapolando el riesgo de una persona joven a la edad de 60 años,

para señalar a las personas que van a tener un riesgo absoluto elevado. Si se interpreta de forma demasiado literal, este enfoque puede resultar en un uso excesivo de tratamientos farmacológicos en personas jóvenes. En las presentes guías, este enfoque se ha reemplazado por una tabla simple de riesgo relativo que debe usarse conjuntamente con la tabla de SCORE de riesgo absoluto.

4. La reevaluación de los datos del SCORE ha puesto de manifiesto que puede haberse subestimado el impacto de la diabetes declarada por el paciente en la valoración del riesgo. También recibe mayor atención la predicción de los episodios totales, así como la mortalidad de causa estrictamente cardiovascular y los aspectos relacionados con el sexo de los pacientes, la obesidad, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la frecuencia cardíaca, el deterioro de la función renal y las manifestaciones de la ECV diferentes de la CI.

¿Qué novedades hay en las Guías sobre Prevención de ECV del Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto?

- Mayor aportación de la medicina general y de la enfermería cardiovascular
- Mayor énfasis en el ejercicio, el peso y el estilo de vida
- Discusión más detallada sobre las limitaciones de los sistemas actuales de clasificación de la evidencia
- Prioridades y objetivos redefinidos
- Enfoque revisado sobre el riesgo en jóvenes
- Consideración de los episodios totales además de la mortalidad
- Más información obtenida a partir de SCORE sobre los episodios totales, diabetes, cHDL e índice de masa corporal (IMC)
- Nuevas secciones sobre sexo, frecuencia cardíaca, IMC/perímetro de la cintura, otras manifestaciones de ECV y alteración de la función renal

Estas guías pretenden identificar áreas en las que hay amplio acuerdo entre los distintos organismos profesionales y disciplinas científicas. Con la ayuda del WONCA, se ha realizado un esfuerzo particular para armonizar el asesoramiento que puede darse a los profesionales de la sanidad primaria y secundaria. Se anima a la producción de guías más detalladas por parte de las sociedades involucradas; como ejemplos, las guías producidas por la ESH/ESC sobre el manejo de la hipertensión arterial⁴ y las guías sobre diabetes, prediabetes y ECV de la ESC/EASD⁵. En este proceso de colaboración está implícito que estas guías serán compatibles con las guías conjuntas genéricas.

Se anima específicamente al desarrollo de guías nacionales sobre prevención de la ECV. Las guías conjuntas deben ser consideradas un marco de trabajo a

partir del cual las guías nacionales pueden desarrollarse para ajustarse mejor a las circunstancias locales, políticas, económicas, sociales y médicas. La producción de las guías sólo es un eslabón en el proceso de prevención y, por lo tanto, se recomienda el desarrollo de medidas de implementación nacionales multidisciplinarias; la sección de implementación aborda algunos de los aspectos involucrados en este proceso.

Es importante destacar que las Guías del Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto se han desarrollado para el uso de los médicos y otros profesionales de la salud comprometidos con la práctica clínica. Por lo tanto, dan mayor prioridad a los individuos que presentan el mayor riesgo de ECV, ya que estas personas son las que más se benefician del manejo activo de los factores de riesgo. No obstante, deben ser complementadas por estrategias de salud pública nacional y europea dirigidas a toda la población, en un esfuerzo global y coordinado dirigido a reducir la enorme carga de ECV que afecta a las poblaciones europeas. En este sentido, esperamos que las guías promuevan una mayor calidad en la atención médica que ayude a reducir la carga de ECV en Europa. Estos temas quedan reflejados en una nueva e importante iniciativa, la publicación del European Health Charter (disponible en: www.heartcharter.eu). Estos estatutos han sido elaborados por la ESC, la Unión Europea (UE) y la Red Europea del Corazón (European Heart Network), en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). La relación entre estos estatutos y las presentes guías se resume a continuación:

Estatuto Europeo de Salud Cardíaca y Guías de Prevención de Enfermedad Cardiovascular

- El Estatuto Europeo de Salud Cardíaca recomienda el desarrollo e implementación de estrategias de salud integrales, medidas y políticas a escalas europea, nacional, regional y local que promuevan la salud cardiovascular y prevengan las ECV
- Estas guías tienen el objetivo de ayudar a los médicos y otros profesionales de la salud a cumplir su función en este empeño, en especial en lo que se refiere a conseguir medidas preventivas eficaces en la práctica clínica diaria
- Reflejan el consenso procedente de una asociación multidisciplinaria entre los principales organismos profesionales europeos representados

ÁMBITO DEL PROBLEMA: PASADO Y FUTURO

Antecedentes científicos

Las ECV fueron la causa directa de más de 4 millones de muertes en Europa en torno al año 2000 (1,9 millones en la UE), lo que representa el 43% de todas

TABLA 1. Mortalidad total por enfermedad circulatoria en Europa. Todas las edades. Alrededor del año 2000

Todas las causas	
Varones	4.519.403
Mujeres	4.336.346
Todas las causas circulatorias	
Varones	1.963.644
Mujeres	2.307.945
Cardiopatía isquémica	
Varones	967.258
Mujeres	983.229
Accidentes cerebrovasculares	
Varones	504.307
Mujeres	775.571
Otras	
Varones	492.079
Mujeres	637.405

las muertes de cualquier edad en varones y el 55% en las mujeres (tabla 1, obtenida de www.ehnheart.org)⁷. Las ECV han sido también la principal causa de los ingresos hospitalarios, con una tasa media de 2.557 cada 100.000 habitantes en torno al año 2002. De éstos, 695/100.000 han sido causados por CI y 375/100.000 por accidente cerebrovascular, pero más de la mitad se ha debido a otras formas de enfermedad cardíaca crónica. El coste total estimado de las ECV en los países de la UE fue 168.757 millones de euros en el año 2003⁸.

Las tasas de mortalidad por ECV varían con la edad, el sexo, el nivel socioeconómico, la raza y la región geográfica. Las tasas de mortalidad aumentan con la edad, son más altas en los varones, en personas de nivel socioeconómico inferior, en los países de Europa central y del este y en los inmigrantes de los países del sur de Asia. Existen importantes gradientes socioeconómicos en la morbimortalidad de la ECV dentro de los países europeos, que pueden explicarse parcialmente por las diferencias socioeconómicas en los factores de riesgo convencionales, como el tabaquismo, la presión arterial (PA), el colesterol sanguíneo y la glucosa.

La mortalidad total por ECV ha ido descendiendo consistentemente desde 1970 en los países de Europa occidental, tanto en pacientes de mediana edad como en los mayores⁹. En los países de Europa central y oriental ha empezado a descender en los últimos años, aunque sigue siendo muy alta. Existe todavía un gradiente de casi 10 veces en la mortalidad por CI en varones en los países de Europa oriental y Francia en pacientes de 35-74 años de edad y hasta 6 veces de diferencia en la mortalidad por accidente cerebrovascular. La reducción en la mortalidad por CI está relacionada con cambios en la población general en hábitos nutricionales y en el tabaquismo, tanto en los

países de Europa occidental como en Europa oriental. La incidencia de CI¹⁰ y accidentes cerebrovasculares también ha ido descendiendo en Europa occidental, pero ha aumentado en otros países, sobre todo en Europa del Este y España (*).

Aspectos prácticos: enfermedad arterial coronaria (**)

Los cambios en la mortalidad por CI al final del siglo xx se han explicado fundamentalmente por cambios en la incidencia del infarto agudo de miocardio (IAM)¹¹, más que por cambios en la mortalidad a corto plazo. Se necesita hacer mayor hincapié en el control de los factores de riesgo y en los determinantes de la incidencia de la CI. La reducción de la presión arterial observada en la población sólo es parcialmente atribuible al aumento de la proporción de sujetos hipertensos que reciben tratamiento, lo que indica que, más allá de la importancia de medicar a los pacientes individuales, hay otros factores determinantes de la reducción de la PA en la población. Sigue siendo insuficiente el control de los factores de riesgo en los pacientes de alto riesgo y en los pacientes con CI establecida, sobre todo en cuanto a obesidad, tabaquismo y PA, y esto es aún más acusado entre los pacientes diabéticos, a pesar de la existencia de guías específicas que indican la necesidad de reforzar la diseminación y la implementación organizada de acciones preventivas eficaces desde el punto de vista económico¹².

A medida que la supervivencia después de un episodio agudo mejora, aumenta la prevalencia de CI, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Se sabe que la diabetes es un factor de riesgo más importante en mujeres y, por lo tanto, el control de los factores de riesgo en pacientes diabéticos se convierte en una prioridad especial. A medida que aumenta la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en todo el mundo, se puede anticipar un aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 y, como consecuencia, de todas sus complicaciones. Por lo tanto, el control de la creciente epidemia de obesidad debe considerarse un tema prioritario.

(*) El aumento de la incidencia de infarto en España ha sido demostrado por el estudio MONICA-Cataluña¹, y en el estudio REGICOR² se observa una tendencia creciente para los mayores de 65 años.

¹Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vinro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.

²Gil M, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:349-56.

(**) Las contribuciones de la incidencia y la mortalidad a corto plazo a la tendencia temporal de la mortalidad por cardiopatía isquémica en el estudio MONICA-Cataluña fue del 50% cada una en el período 1986-1997¹.

¹Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-58.

Las manifestaciones clínicas de la ECV pueden ser muy diferentes. Las estadísticas hospitalarias revelan sólo la punta del iceberg, ya que la muerte cardiaca súbita que tiene lugar fuera del hospital sigue representando una gran proporción de todas las muertes cardiovasculares.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una causa frecuente de muerte en los ancianos, a pesar de que esto no siempre se refleja en las estadísticas de mortalidad debido a las limitaciones de las normas de codificación. Las tasas de admisiones hospitalarias por insuficiencia cardíaca han ido aumentando en Estados Unidos y Europa. La hipertensión, la obesidad y la diabetes son los principales factores de riesgo. Aunque una pequeña proporción de los casos clínicos se debe a valvulopatía (a menudo relacionada con CI) o miocardiopatía, los estudios epidemiológicos señalan que en los países desarrollados la mayor parte de los casos se deben a isquemia¹³.

Aneurisma y disección aórticos

El aneurisma aórtico también es de naturaleza aterosclerótica y se ha evidenciado una tendencia al aumento de mortalidad en algunos países europeos¹⁴. Es una causa de muerte potencialmente evitable, sobre todo cuando se encuentra confinada a la aorta abdominal. La prevalencia es del 5% en varones de 60 o más años de edad y de un 1-2% en mujeres. Se ha indicado la posibilidad de realizar un cribado de esta afección, ya que la reparación quirúrgica electiva se asocia a un 5-8% de mortalidad a los 30 días, frente a un 50% de mortalidad en los casos de disección del aneurisma; un estudio clínico realizado en Reino Unido sobre las ventajas de la búsqueda de esta enfermedad ha dado resultados esperanzadores¹⁵.

Enfermedad arterial periférica

Se sabe que los vasos coronarios y periféricos se afectan por el mismo proceso patológico y requieren las mismas modalidades de tratamiento. La enfermedad arterial periférica (EAP) ocurre casi con la misma frecuencia en mujeres que en varones¹⁶. La correlación entre la EAP y la CI, el infarto de miocardio (IM) y los accidentes cerebrovasculares refleja la naturaleza polifocal de la aterosclerosis. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han sacado a la luz algunas diferencias menores en cuanto a los factores de riesgo para estas enfermedades. El tabaquismo parece ser más importante en la etiología de la EAP que en la CI¹⁷. Una historia familiar positiva, la hipertensión, la diabetes, la dislipemia que incluya un aumento del colesterol total y el del colesterol unido a lipoproteínas de baja

densidad (cLDL) y una disminución del cHDL, el aumento del fibrinógeno y de la proteína C reactiva (PCR), la edad avanzada y la inactividad física parecen ser factores de riesgo comunes.

Tal como ocurre en la CI, es esencial un manejo eficaz de los factores de riesgo. La reducción del riesgo se puede lograr mediante modificaciones en ciertos hábitos, sobre todo en la actividad física y el ejercicio y el abandono del tabaquismo, y con tratamientos como las estatinas, los antiplaquetarios, las estrategias antitrombóticas, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y bloqueadores beta^{16,18,19}. Los efectos beneficiosos de las estatinas en estos pacientes se han demostrado en grandes estudios clínicos²⁰. Las estatinas no sólo han mostrado ser capaces de reducir el riesgo de EAP y episodios vasculares, sino que también han mejorado los síntomas asociados a EAP. También hay evidencia de que las estatinas reducen la mortalidad quirúrgica y mejoran la permeabilidad de los injertos y la recuperación de las extremidades en los pacientes con EAP²¹.

Accidente cerebrovascular (*)

La incidencia de los accidentes cerebrovasculares aumenta exponencialmente con la edad y afecta anualmente a alrededor de 25/100.000 personas en el grupo de edad de 35-44 años y a 1.500/100.000 personas en el grupo de edad de 75-84 años. Los accidentes cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte en muchos países. La hemorragia intracerebral y la hemorragia subaracnoidea contribuyen, respectivamente, al 10 y el 5% de los accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares de causa isquémica pueden deberse a enfermedad de los grandes vasos, enfermedad de vasos pequeños, embolias desde el corazón o desde el arco aórtico u otras causas raramente identificadas, mientras que una gran proporción sigue siendo de causa indeterminada²².

El factor de riesgo más importante es la hipertensión, seguido por el tabaquismo y la diabetes. Otros factores de riesgo son la vida sedentaria, el abuso de alcohol, el consumo de drogas ilegales, la concentración elevada de colesterol, el consumo de anticonceptivos orales u hormonas posmenopáusicas, el sobrepe-

so, un nivel socioeconómico bajo (NSEB) y la estenosis aterosclerótica de los vasos extracraneales.

Aspectos prácticos: prevención y manejo del accidente cerebrovascular

El tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de los accidentes cerebrovasculares tanto isquémicos como hemorrágicos, y la prevención de los accidentes cerebrovasculares es el efecto más importante del tratamiento antihipertensivo. Se debe desaconsejar el tabaquismo y animar a realizar actividad física. El consumo de alcohol en pequeñas cantidades puede no ser perjudicial. En cuanto al tratamiento con estatinas, los supervivientes de un accidente cerebrovascular deben tratarse de la misma forma que los que presentan otras manifestaciones de ECV. La endarterectomía carotídea en pacientes sintomáticos con una estenosis de la carótida interna que reduzca el lumen más del 70% disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente.

Tratamiento antitrombótico profiláctico. Dentro del rango terapéutico de razón normalizada internacional (INR) 2-3, la anticoagulación reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular. El tratamiento antiplaquetario está indicado en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico. La aspirina es el fármaco más ampliamente utilizado en dosis de 75-150 mg/día. La combinación de aspirina y dipiridamol proporciona una reducción adicional del riesgo. El clopidogrel tiene un efecto similar al de la aspirina en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. La combinación de clopidogrel y aspirina no está recomendada en pacientes supervivientes de un accidente cerebrovascular. Para una revisión más exhaustiva, los lectores pueden consultar la European Stroke Initiative²³.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y POLÍTICAS DE INTERVENCIÓN

Antecedentes científicos

Se pueden distinguir tres estrategias de prevención de la ECV: poblacional, alto riesgo y prevención secundaria. Las tres estrategias son necesarias y se complementan entre sí. La estrategia poblacional es especialmente importante para la reducción general de la incidencia de la ECV, ya que se dirige a reducir los factores de riesgo a escala poblacional mediante cambios en el estilo de vida y el entorno que afectan a toda la población, sin que sea necesario el examen médico de los individuos. Este tipo de estrategia se logra fundamentalmente estableciendo políticas ad hoc e intervenciones en la comunidad.

(*) En el estudio prospectivo de Manresa¹, realizado en varones a partir de los 35 años, la tasa media anual de accidente cerebrovascular a los 28 años de seguimiento fue 264 por persona-año; la tasa de incidencia, 183 por persona-año y la de mortalidad, 88 por persona-año entre 1968 y 1996. En Cataluña², la incidencia anual entre los 75 y los 84 años fue 1.564/100.000 varones y 1.164/100.000 mujeres, y entre los 45 y los 84 años fue 362/100.000 varones y 186/100.000 mujeres en 2002.

¹Tomás Abadal L, Puig T, Balaguer Vintró I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. Rev Esp Cardiol. 2000;53:15-20.

²Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. Rev Esp Cardiol. 2007;60:573-80.

Las estrategias dirigidas a disminuir el riesgo cardiovascular total de los individuos son las de prevención primaria de alto riesgo y las de prevención secundaria. Las primeras tratan con personas sanas que están en la parte superior de la distribución del riesgo, y las segundas tratan con pacientes con afección orgánica o ECV establecidas. Para prevenir un único episodio cardiovascular es necesario intervenir en muchos sujetos sin que se produzca un beneficio aparente en ellos (paradoja de la prevención). Además, el número de sujetos en los que se precisa una intervención para prevenir un caso varía en las diferentes poblaciones o en subgrupos dentro de la población (p. ej., en mujeres) dependiendo de las prevalencias subyacentes y de la distribución de los factores de riesgo, y de la tasa de incidencia de la enfermedad.

Aspectos prácticos: políticas de intervención

El Cuarto Grupo de Trabajo se compromete y apoya totalmente las iniciativas de las principales organizaciones internacionales para ir avanzando hacia la implementación de medidas poblacionales como las que se han tomado para el control del tabaquismo establecidas por la Convención Marco de la OMS para el Control del Tabaco²⁴, la iniciativa de la UE sobre obesidad²⁵, la Estrategia Global de la OMS sobre dieta, actividad física y salud²⁶ y la Declaración de Osaka sobre Salud Cardíaca, que se pueden resumir como:

1. Aumento de la conciencia política de los gobiernos de que los asuntos sanitarios no son sólo una prioridad de los departamentos de salud
2. Permitir que los científicos y los profesionales de la salud contribuyan a la publicidad de los programas de salud cardíaca
3. Permitir que los colegios de profesionales de la salud proporcionen instrucciones sobre los métodos de organización comunitaria, *marketing* social y asuntos legales
4. Permitir que los departamentos de salud, organizaciones no gubernamentales (ONG) y organizaciones profesionales desarrollen planes para defender políticamente los recursos sanitarios
5. Permitir que la OMS continúe afianzando la capacidad para promover la salud cardíaca en todas las regiones OMS y en los estados miembro

De forma similar, el Consejo de la UE sobre Empleo, Política Social, Salud y Asuntos de Consumo, en junio de 2004, y la Conferencia sobre Salud Cardíaca de la UE que dio lugar a la Declaración de Luxemburgo del 29 de junio de 2005 definieron las características que hay que cumplir para mantener la salud cardiovascular:

- Evitar el tabaco.
- Realizar una actividad física adecuada (al menos 30 minutos al día).
- Elegir comida saludable.
- Evitar el sobrepeso.
- Mantener una PA < 140/90 mmHg.
- Mantener el colesterol total < 5 mmol/l (~200 mg/dl).

El Cuarto Grupo de Trabajo anima a los profesionales de la salud de todos los países a participar activamente en el diseño y la implementación de estas políticas nacionales e internacionales y de las intervenciones poblacionales.

Prevención en la práctica clínica

No hay evidencia de que el cribado masivo para la detección de los estadios precoces de CI o accidentes cerebrovasculares sea una forma económicamente efectiva para prevenir la enfermedad. Para la detección oportunista de los factores de riesgo biológicos o de determinados hábitos que sirvan para detectar a las personas en alto riesgo, es necesario lo siguiente:

- Sistemas precisos y adecuados de cuantificación disponibles habitualmente.
- Tiempo apropiado para el asesoramiento o tratamiento.
- Continuidad en el cuidado.
- Acceso del paciente al tratamiento, independientemente de su nivel socioeconómico.

Los programas de prevención secundaria de la ECV han demostrado ser efectivos para mejorar los procesos de tratamiento, las readmisiones hospitalarias, el estado funcional y la mortalidad total, sobre todo cuando incorporan programas de ejercicio. No obstante, el impacto de su efecto es bastante modesto y su rentabilidad a gran escala sigue siendo incierta^{27,28}.

CÓMO EVALUAR LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Antecedentes científicos

La medicina basada en la evidencia (MBE) se ha definido como la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica disponible procedente de la investigación sistemática. Incluye hacerse preguntas que se puedan responder, buscar la mejor evidencia, hacer una valoración crítica de la evidencia, aplicar la evidencia al cuidado individual de los pacientes y evaluar el proceso²⁹. A pesar de haberse llevado a cabo un esfuerzo educacional que ha durado más de una década, es raro para los clínicos practicar una MBE como se pretende, y muchos consideran que el principal problema es encontrar la evidencia³⁰.

Este informe tiene como objetivo proporcionar unas guías bajo la supervisión del Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la ESC y otras Sociedades Europeas sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular. El Grupo de Trabajo desea que estas guías estén tan basadas en la evidencia como sea posible. Las buenas guías son un mecanismo fundamental para mejorar el cuidado de la salud y el resultado clínico de los pacientes³¹. Se ha demostrado que las guías basadas en una evidencia creíble tienen más probabilidad de ser adoptadas³².

Atributos deseables de las guías clínicas

Validez
 Reproducibilidad
 Fiabilidad
 Aplicabilidad clínica
 Flexibilidad clínica
 Claridad
 Documentación meticulosa de la evidencia
 Se debe programar una revisión regular de las guías
 Los grupos clave afectados deben involucrarse en las guías

¿Qué es la «evidencia»?

La evaluación de intervenciones y métodos diagnósticos puede utilizar una amplia variedad de fuentes de evidencia: la experiencia, la revisión retrospectiva de los casos, los informes de casos, las series de casos, las comparaciones históricas y geográficas, los estudios de vigilancia farmacológica (y de comercialización), las bases de datos farmacoepidemiológicos, los estudios de corte transversal, los estudios de casos y controles, los estudios de cohortes, los ensayos clínicos con controles aleatorizados y las revisiones sistemáticas de estudios clínicos y observacionales. Tradicionalmente, se ha promovido una jerarquía de la evidencia como una forma de priorizar las recomendaciones. Esto generalmente coloca las revisiones sistemáticas en la parte superior de la jerarquía y los informes de casos en la parte inferior. Sin embargo, este enfoque puede inducir a confusión, ya que la calidad de la evidencia depende en último término de la pregunta a la que hay que responder.

Parece claro que las distintas preguntas requieren métodos científicos diferentes, y confiar en una fuente de evidencia que conduce a la exclusión de las otras probablemente induzca a error. Esto es especialmente cierto en el caso de la prevención de la ECV. Las medidas sobre el estilo de vida, como el abandono del tabaquismo, hacer ejercicio y la alimentación sana, son más difíciles de manejar por un estudio clínico a doble ciego, aleatorizado y controlado que los tratamientos farmacológicos, y la promoción de una adhesión incondicional a la primacía de los estudios clínicos aleatorizados y contro-

lados puede dar lugar a unas guías que promuevan un uso excesivo de medicamentos. Las revisiones sistemáticas y los estudios clínicos aleatorizados y controlados no son el método más apropiado para identificar riesgos del tratamiento infrecuentes. Los informes de casos pueden aportar la primera pista que indique que un tratamiento presenta riesgo, pero hay que confirmarlos en grandes estudios prospectivos de vigilancia.

Clasificación de la evidencia

A la hora de utilizar la evidencia para elaborar guías o recomendaciones para la práctica clínica o la salud pública, es importante distinguir entre la *calidad de la evidencia* (si es firme, si tiene poca probabilidad de estar sesgada, si se puede generalizar, etc.) y la *fuerza de la recomendación* que la evidencia respalda. No todas las evidencias de alta calidad merecen una recomendación fuerte.

Los organismos que desarrollan las guías de práctica clínica generalmente utilizan el «enfoque de jerarquía de la evidencia». El método de la aplicación de la jerarquía de la evidencia requiere establecer juicios explícitos sobre la calidad de la evidencia (p. ej., si es total, su potencial de sesgo, la adecuación de los resultados evaluados, etc.). Se debe tener en cuenta tanto los beneficios como los riesgos de las intervenciones al elaborar guías clínicas de forma crítica. Aunque este tipo de enfoque es transparente, también presenta desventajas, como las que se han indicado. También ha habido dificultades en la implementación de estas recomendaciones clasificadas. Por ejemplo, cuando se implementan unas guías, algunas recomendaciones que son cruciales para la mejora general del cuidado pueden estar respaldadas por una evidencia escasa o débil. Si se ha tomado la decisión de implementar sólo las recomendaciones muy bien clasificadas debido a restricciones en los recursos, se puede pasar por alto elementos importantes de las guías. Por consiguiente, existe un gran interés en desarrollar un sistema capaz de retener la deseable capacidad de mantener la transparencia y que a la vez evite perversiones en la implementación.

La OMS ha establecido un grupo de trabajo para desarrollar este tipo de sistema, llamado GRADE. La evidencia se clasifica basándose en los resultados que son relevantes para la pregunta a la que hay que responder. La valoración se realiza en cuatro dominios: diseño del estudio, calidad del estudio, coherencia y capacidad para generalización. Según la puntuación de estos atributos, la calidad de la evidencia para un resultado específico se define como alta, moderada, baja o muy baja³³. Este sistema no puede resolver los problemas de implementación comentados, pero aporta un juicio claro sobre si los beneficios de una determinada intervención compensan los efectos adversos. Constituye un método transparente para priorizar las intervenciones para la implementación. A medida que

aumente la experiencia en el uso de este método, probablemente se convierta en una herramienta más extendida para generar la recomendación clínica.

Problemas de la evidencia y las recomendaciones

Hemos intentado asegurar el uso de las evidencias más apropiadas para respaldar las recomendaciones. En los programas de prevención poblacionales, los hallazgos observacionales epidemiológicos son un primer eslabón importante a la hora de considerar la causalidad. Comportamientos como el abandono del tabaquismo y la práctica de ejercicio son menos adecuados para los estudios clínicos aleatorizados y controlados que los tratamientos farmacológicos. Indiscutiblemente, las revisiones sistemáticas de los estudios observacionales son preferibles a citar un único estudio observacional. Sin embargo, es importante tener presente que la precisión creciente que proporcionan los datos agrupados puede ser falsa si el control de las variables de confusión y otro tipo de sesgos es débil en los estudios indexados³⁴.

Una preocupación creciente en epidemiología es que se haya atribuido una causa errónea a algunos efectos. Éste parece ser el caso de las vitaminas antioxidantes, de las que los estudios observacionales indican un efecto protector razonable, pero los estudios aleatorizados y controlados han demostrado que las intervenciones pueden ser incluso perjudiciales^{35,36}. Otra preocupación para nosotros es la naturaleza de la evidencia disponible. Una gran parte se refiere a los tratamientos farmacológicos más que a las intervenciones en los hábitos de vida o a las mejoras en los sistemas de salud.

A la hora de examinar los efectos de las intervenciones, hemos dado importancia a las revisiones sistemáticas de Cochrane cuando existen, ya que se realizan siguiendo unos estándares rigurosos y se actualizan periódicamente. Hemos utilizado también otras revisiones sistemáticas cuando existen y sólo hemos citado estudios clínicos individuales cuando contienen puntos de interés particulares o son lo suficientemente grandes para proporcionar una respuesta clara a una pregunta clínica. Cuando nos ha parecido que la evidencia es escasa, lo hemos hecho constar.

Para examinar el tamaño del efecto, no hemos utilizado el número de pacientes que se debe tratar, ya que este parámetro presenta problemas importantes³⁷, sobre todo en cardiología preventiva, en la que las tasas basales de ECV varían significativamente en toda Europa. Por lo tanto, el número de pacientes que se debe tratar tendría que ser presentado para los países con riesgo bajo, medio y alto. Además, sería necesario calcular el número de pacientes que se debe tratar para cada grupo de edad y para varones y mujeres. Las reducciones en los riesgos relativos son aplicables a todas las poblaciones europeas, todos los grupos de edad

y ambos sexos, ya que, en general, la mayoría de los tratamientos tienen los mismos beneficios relativos en los distintos niveles de riesgo.

Aspectos prácticos

En este informe hemos intentado mantener una aproximación basada en la evidencia. Hemos definido las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la evidencia de que factores de riesgo específicos causen ECV?
- ¿Cuál es la evidencia de que estos factores de riesgo varíen en importancia entre individuos con y sin ECV establecida?
- ¿Cuál es la evidencia de que las intervenciones en las poblaciones conducen a una reducción de los factores de riesgo y de la ECV?
- ¿Cuál es la evidencia de que las intervenciones en los individuos conducen a una reducción de los factores de riesgo y la ECV?

Hemos revisado de forma sistemática y crítica la bibliografía relevante para responder a cada una de estas preguntas. El sistema actual de clasificación jerárquica de la ESC claramente tiene algunos problemas. El presente sistema probablemente favorezca a los tratamientos farmacológicos más que a las medidas que afecten al estilo de vida, ya que éstas son más difíciles de manejar en los estudios clínicos a doble ciego y con controles aleatorizados. Por esta razón, después de un debate prolongado, el Grupo de Trabajo no ha incluido la tabla de clasificaciones que había preparado. No obstante, se anticipa que habrá que seguir debatiendo este asunto.

Se han realizado numerosos esfuerzos para implementar las guías a través de varias sociedades participantes. Las guías previas han sido evaluadas mediante los EUROASPIRE I y II^{38,39}.

PRIORIDADES, VALORACIÓN DEL RIESGO TOTAL Y OBJETIVOS

Introducción

Desde el principio se ha hecho hincapié en que estas guías son sólo eso, y no normas didácticas. Se deben interpretar a la luz del conocimiento y el juicio del clínico, el punto de vista del paciente y las condiciones y la utilidad locales, y a medida que avance el conocimiento. De hecho, está muy recomendado el desarrollo de guías nacionales con objetivos, prioridades y estrategias de implementación adaptados a las condiciones locales, tanto médicas como económicas.

Las prioridades propuestas sirven para asistir al médico en el tratamiento de individuos y pacientes. Como tales, admiten que los individuos que presentan mayor riesgo se benefician más del manejo de los factores de

riesgo. Tal como se ha indicado anteriormente, aunque estos individuos son los que obtienen mayor beneficio, la mayor parte de las muertes en una población son de los individuos con menos riesgo, simplemente porque son más numerosos que los individuos con alto riesgo, en los que, paradójicamente, aparecen menos episodios en cifras absolutas (paradoja de Rose)⁴⁰. Así pues, una estrategia dirigida a los individuos de alto riesgo debe ser complementada con medidas de salud pública para reducir en la población, en la medida que sea posible, los factores de riesgo cardiovascular y animar a llevar un estilo de vida saludable.

El fomento de la valoración del riesgo total como una herramienta crucial para orientar el manejo del paciente ha sido la piedra angular de las guías de práctica clínica desde la primera edición (1994)¹. Esto es así porque los clínicos tratan a personas completas (y no los factores de riesgo individuales), cuyo riesgo cardiovascular refleja a menudo los efectos combinados de varios factores de riesgo que pueden interaccionar, a veces multiplicando su efecto.

Aunque los clínicos preguntan a menudo sobre el umbral a partir del cual debe iniciarse una intervención, esto es problemático, ya que el **riesgo es un continuo** y no existe un punto exacto a partir del cual un fármaco, por ejemplo, deba ser indicado automáticamente. Este asunto se trata con más detalle, así como el asunto de cómo aconsejar a las personas más jóvenes que tienen un riesgo absoluto bajo pero un riesgo relativo alto, y el hecho de que todas las personas mayores finalmente tendrán alto riesgo de muerte y pueden recibir tratamiento farmacológico excesivo.

Los objetivos generales de la prevención cardiovascular son reducir la mortalidad y la morbilidad de los individuos que tengan un riesgo absoluto elevado, y asistir a los que tengan un riesgo absoluto bajo para que mantengan ese estado, a través de hábitos de vida saludables. Aquí, las tablas de riesgo son útiles (si, por ejemplo, la PA es difícil de controlar completamente, el riesgo total puede reducirse más dejando de fumar o, quizá, reduciendo aún más el colesterol). Aunque los valores umbral para el riesgo cardiovascular total incluidos en estas guías son arbitrarios, el objetivo a alcanzar para los factores de riesgo individuales es incluso más problemático porque siempre estará abierto al debate, no siempre es posible y, sobre todo, porque parece promover un enfoque de prevención de un único factor de riesgo. Aun así, los clínicos piden orientación, por lo que se ha intentado definir unos niveles deseables de los factores de riesgo individuales en el contexto de unos objetivos más específicos.

Prioridades

Los individuos con mayor riesgo son los que más se benefician de los esfuerzos preventivos, y esto sirve de guía para las siguientes prioridades:

¿Cuáles son las prioridades de la prevención de las ECV en la práctica clínica?

1. Pacientes con ECV aterosclerótica establecida
2. Individuos asintomáticos con riesgo aumentado de ECV debido a:
 - 2.1. Múltiples factores de riesgo que producen un aumento del riesgo total de ECV ($\geq 5\%$ de riesgo de muerte por ECV a 10 años)
 - 2.2. Diabetes tipo 2 y tipo 1 con microalbuminuria
 - 2.3. Aumento notable de factores de riesgo individuales, especialmente cuando se asocian a daño de órganos diana
3. Familiares cercanos de individuos con ECV aterosclerótica prematura o que presentan riesgo particularmente elevado

¿Cuáles son los objetivos de la prevención de la enfermedad cardiovascular? (*)

¿Cuáles son los objetivos de la prevención de la ECV?

1. Asistir a los individuos con bajo riesgo de ECV para mantenerlos en ese estado durante toda la vida y ayudar a reducirlo a quienes tienen un riesgo total de ECV aumentado
2. Alcanzar las características de las personas que tienden a mantenerse sanas:
 - 2.1. No fumar
 - 2.2. Elección de alimentos saludables
 - 2.3. Actividad física: 30 minutos de actividad moderada al día
 - 2.4. IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ y evitar la obesidad central
 - 2.5. PA $< 140/90 \text{ mmHg}$
 - 2.6. Colesterol total $< 5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 190 \text{ mg/dl}$)
 - 2.7. cLDL $< 3 \text{ mmol/l}$ ($\sim 115 \text{ mg/dl}$)
 - 2.8. Glucosa sanguínea $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$)
3. Conseguir un control más riguroso de los factores de riesgo en personas con alto riesgo, sobre todo en los que tienen ECV establecida o diabetes:
 - 3.1. Presión arterial $< 130/80 \text{ mmHg}$ cuando sea factible
 - 3.2. Colesterol total $< 4,5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 175 \text{ mg/dl}$) con opción de $< 4 \text{ mmol/l}$ ($\sim 155 \text{ mg/dl}$) si es factible
 - 3.3. cLDL $< 2,5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 100 \text{ mg/dl}$) con opción de $< 2 \text{ mmol/l}$ ($\sim 80 \text{ mg/dl}$) si es factible
 - 3.4. Glucosa sanguínea $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$) y glucohemoglobina (HbA_{1c}) $< 6,5\%$ si es factible
4. Considerar tratamiento farmacológico cardioprotector para los individuos con alto riesgo, sobre todo cuando haya ECV aterosclerótica establecida

(*) Los objetivos terapéuticos siempre deberían ser considerados como una orientación más que como cifras literales. En los pacientes en riesgo elevado los objetivos terapéuticos para el colesterol total y el cLDL deberían tender respectivamente a 190 y 115 mg/dl. En los pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular manifiesta, los objetivos terapéuticos para el colesterol total y el cLDL deberían mantenerse por debajo de estas cifras. En España no se considera necesario ni factible tratar agresivamente a los pacientes diabéticos o cardiovasculares para conseguir cifras de colesterol tan bajas como las indicadas en el punto 3 del cuadro, especialmente en las mujeres. Sin embargo, en prevención secundaria y en diabéticos se debería procurar un manejo del paciente que intente conseguir, dentro de lo posible, objetivos terapéuticos de 175 y 100 mg/dl respectivamente, o inferiores si el cuadro clínico del paciente así lo aconsejara. Nunca se debe tratar con estatinas sistemáticamente, sino después de una cuidadosa valoración clínica del paciente y del correcto cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico. El plazo para la evaluación de la efectividad de estas medidas y otros cambios de estilo de vida debería ser de al menos 6 meses. Es necesario tener presente siempre que el objetivo fundamental es reducir el riesgo total, y no el control perfecto de un solo factor de riesgo, y que el riesgo total se modifica actuando sobre todos sus componentes.

En general se considera que una persona de mediana edad con un riesgo de muerte por ECV del 5% o más a los 10 años está en alto riesgo. El examen de los datos del FINRISK MONICA (que ha contribuido sustancialmente a las tablas SCORE de población de alto riesgo) indica que el riesgo de ECV total (fatal y no fatal) equivalente es de alrededor del 10% (más alto en varones jóvenes y menor en mujeres y ancianos). La probabilidad de requerir medicación adicional aumenta con el aumento del riesgo.

Cálculo del riesgo total

El riesgo cardiovascular total en el contexto de estas guías significa la probabilidad de que una persona tenga un episodio cardiovascular aterosclerótico en un plazo definido.

La importancia de calcular el riesgo total antes de tomar decisiones sobre el manejo se ilustra en la tabla 2 y la figura 1. La figura muestra que el efecto de la concentración lipídica en el riesgo es modesto para las mujeres con bajo riesgo, y que la ventaja de ser mujer en cuanto al riesgo se pierde con la combinación de tabaquismo e hipertensión moderada. La tabla 2 muestra que una persona con una concentración de colesterol total de 8 mmol/l puede tener un riesgo 10 veces menor que alguien con 5 mmol/l si este último es un varón hipertenso y fumador. Los estudios clínicos aleatorizados y controlados sobre fármacos que estudian un factor de riesgo aislado no proporcionan suficientes datos para abordar plenamente estas cuestiones. A pesar de que algunos informes como el EuroAspire^{38,39} indican que el manejo de los factores de riesgo en los sujetos con muy alto riesgo es inadecuado, también es probable que, en el contexto de los sujetos con bajo riesgo que no han tenido un episodio vascular, se produzca un abuso farmacológico debido a una extrapolación inadecuada de los resultados de los estudios clínicos (realizados fundamentalmente en varones en alto riesgo) a los individuos en bajo riesgo. En general, las mujeres, los ancianos y los jóvenes han estado infrarrepresentados en los estudios clínicos farmacológicos que han sido la fuente de información de las guías hasta la fecha.

Para que todas estas consideraciones tengan efectos en la práctica clínica, es esencial que el clínico sea ca-

TABLA 2. Impacto en riesgo de combinaciones de factores de riesgo

Sexo	Edad (años)	Colesterol (mmol/l)	PA (mmHg)	Fumador	Riesgo (%)
Mujeres	60	8	120	No	2
Mujeres	60	7	140	Sí	5
Varones	60	6	160	No	8
Varones	60	5	180	Sí	21

PA: presión arterial.

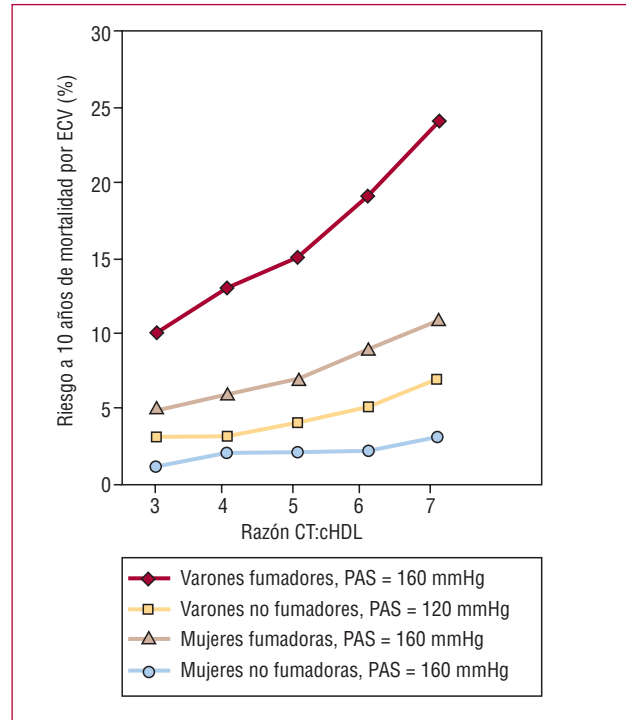


Fig. 1. Relación entre la razón colesterol total (CT):colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo a 10 años de episodios fatales de enfermedad cardiovascular (ECV), en mujeres y varones de 60 años de edad, con y sin factores de riesgo, según una función de riesgo derivada a partir del proyecto SCORE. PAS: presión arterial sistólica.

paz de evaluar el riesgo de forma rápida y con la suficiente precisión para poder tomar decisiones lógicas sobre el manejo.

¿Cómo evaluar el riesgo?

¿Cómo puedo evaluar el riesgo de ECV de forma rápida y sencilla?

Quienes tengan:

- ECV conocida
- Diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 con microalbuminuria
- Gran cantidad de factores de riesgo individuales

ya se encuentran en una situación de **ELEVADO RIESGO POR ECV** y necesitan un manejo de todos los factores de riesgo

Para las demás personas, se pueden utilizar las tablas de riesgo SCORE para calcular el riesgo total, lo que es esencial, porque muchas personas tienen un moderado aumento de varios factores de riesgo que, en combinación, pueden dar lugar a un riesgo total de ECV inesperadamente alto

La necesidad de evaluar el riesgo total de forma rápida y sencilla ha llevado al desarrollo de las tablas de riesgo utilizadas en las guías de 1994 y 1998^{1,2,41}.

Hubo diversos problemas con estas tablas. En primer lugar, derivaban de datos americanos del estudio de Framingham, y su aplicabilidad a todas las poblaciones europeas era incierta. En segundo lugar, el conjunto de datos usados era bastante pequeño. En tercer lugar, las definiciones de episodios de CI no fatales diferían de los utilizados en muchos otros estudios, lo que dificultaba la validación de las tablas. Por último, no era posible calcular el riesgo de otras manifestaciones de aterosclerosis como los accidentes cerebrovasculares o el aneurisma de la aorta abdominal.

Las guías de práctica clínica de 2003³ utilizaron un sistema nuevo para calcular el riesgo llamado SCORE⁴², que se basó en datos procedentes de 12 estudios de cohorte europeos e incluyó a 205.178 sujetos examinados inicialmente entre 1970 y 1988, con 2,7 millones de años de seguimiento y 7.934 muertes cardiovasculares.

Las tablas de riesgo como SCORE están pensadas para facilitar el cálculo del riesgo en personas aparentemente sanas. Los pacientes que han presentado un episodio clínico, como un síndrome coronario agudo o un accidente cerebrovascular, tienen diabetes de tipo 2 o de tipo 1 con microalbuminuria o tienen un único factor de riesgo muy elevado ya se han declarado a sí mismas como personas con riesgo significativamente elevado, y automáticamente son candidatas para que se evalúen exhaustivamente sus factores de riesgo y su manejo.

El SCORE difiere de los sistemas de cálculo de riesgo previos en varios aspectos importantes, y se ha modificado ligeramente para las presentes guías:

- El sistema SCORE calcula el riesgo de un primer episodio aterotrombótico mortal a los 10 años, ya sea infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aneurisma aórtico u otro. Se incluyen todos los códigos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) que se pueda considerar ateroscleróticos. La mayoría de los otros sistemas calculan únicamente el riesgo de CI.

- La elección de mortalidad por ECV en lugar de episodios totales (fatales y no fatales) fue deliberada, aunque no está universalmente aceptada. Las tasas de los episodios no fatales dependen esencialmente de las definiciones y los métodos usados para su determinación. Se han producido cambios sorprendentes tanto en las pruebas diagnósticas como en los tratamientos desde que se recopilaron las cohortes del SCORE. Principalmente, el uso de la mortalidad permite que la recalibración tenga en cuenta las tendencias temporales en la mortalidad por ECV. Cualquier sistema de cálculo del riesgo sobrestima el riesgo en los países donde la mortalidad ha caído y lo subestima donde haya aumentado. La recalibración para incorporar los cambios seculares se puede llevar a cabo si los datos disponibles sobre la prevalencia de los factores de ries-

go y la mortalidad son de buena calidad y están actualizados. La calidad de los datos no lo permite en el caso de los episodios no fatales. Por ello ha habido que elaborar y recalibrar las tablas de mortalidad por ECV en un gran número de países europeos. Versiones específicas del HeartScore por países están disponibles en Bélgica, Alemania, Grecia, Países Bajos, Polonia, España y Suecia. No obstante, es de primordial importancia abordar el tema del riesgo total.

En las guías de 2003³, un riesgo de muerte por ECV a los 10 años del 5% o más se consideró de forma arbitraria como un riesgo alto. Aun así, esto implica una probabilidad del 95% de no morir por ECV en 10 años, un dato poco impresionante cuando se aconseja a los pacientes. La nueva nomenclatura en estas guías de 2007 es que todo aquel que tenga un riesgo de muerte por ECV a los 10 años del 5% o más tiene un *riesgo aumentado*. Naturalmente, el riesgo total de episodios fatales y no fatales es más elevado, y los clínicos desean cuantificar este riesgo también. El principal contribuyente a las tablas SCORE de alto riesgo es el FINRISK, que tiene datos sobre episodios no fatales definidos según el proyecto MONICA⁴³. El cálculo de la tasa de episodios totales del FINRISK indica que, al nivel en el que el consejo de manejo del riesgo estará probablemente intensificado (5%), el riesgo de episodios totales es de alrededor del 10%, más (15%) en varones jóvenes y algo menos en mujeres. El «multiplicador» para convertir la mortalidad por ECV en episodios totales es también menor en ancianos, seguramente porque es más probable que el primer episodio sea fatal.

Tal como se ha indicado en la «Introducción», los clínicos suelen preguntar por los valores umbral para iniciar ciertas intervenciones, pero este aspecto es problemático, ya que el riesgo es un continuo y no existe un umbral a partir del cual, por ejemplo, un tratamiento farmacológico deba ser indicado automáticamente. Un problema particular se presenta en personas jóvenes con factores de riesgo altos (un riesgo absoluto bajo puede ocultar un riesgo relativo muy alto). En las guías de 2003³, se señaló la posibilidad de extrapolar el riesgo a la edad de 60 años para resaltar el hecho de que se puede presentar un riesgo absoluto elevado cuando no se cumplen acciones preventivas. No se pretendía que necesariamente una persona joven fuera tratada como si tuviera 60 años, ya que una interpretación literal de esta propuesta puede conducir a un tratamiento farmacológico excesivo en personas jóvenes. Esta parte del texto ha sido reescrita, y se han añadido las tablas de riesgo relativo a las tablas de riesgo absoluto para ilustrar que, sobre todo en personas jóvenes, los cambios en ciertos hábitos de vida pueden reducir el riesgo de forma sustancial, además de reducir el aumento del riesgo que tiene lugar con el envejecimiento.

– Hay otro problema que se relaciona con los ancianos. En algunas categorías de edad, a la gran mayoría de individuos, especialmente en el caso de los varones, se les habrá calculado un riesgo de muerte por ECV que excede el umbral del 5-10%, basándose únicamente en la edad (y el sexo), incluso cuando el número de los otros factores de riesgo de ECV sea relativamente bajo. Esto puede conducir a un excesivo uso de fármacos entre los ancianos. Los tratamientos preventivos en los ancianos deben estar basados en la evidencia, a menos que estén claramente indicados.

– Como antes, las tablas se presentan tanto para el colesterol total como para la razón entre colesterol total y cHDL. Son llamativamente similares. Sin embargo, el trabajo que se ha realizado después en la base de datos del SCORE, todavía no publicado, ha demostrado que el cHDL puede contribuir de forma significativa a la predicción del riesgo cuando se introduce como una variable independiente.

– Abordar el impacto de factores de riesgo adicionales, como el cHDL, el peso corporal, la historia familiar y los nuevos marcadores de riesgo, es difícil dentro de los límites que impone una tabla en papel. La versión electrónica interactiva del SCORE, el HeartScore (disponible en: www.escardio.org), no se encuentra tan limitada. Es una réplica del SCORE en formato electrónico, pero se va a usar para albergar los resultados de los nuevos análisis del SCORE, como los relacionados con el cHDL, a medida que se los vaya comprobando y validando. No obstante, hay que hacer hincapié en que, aunque se han identificado muchos factores de riesgo (como la concentración de PCR y homocisteína) además de los pocos que se han incluido en las funciones de riesgo disponibles, su contribución a los cálculos del riesgo absoluto por ECV en cada paciente (además de los factores de riesgo más antiguos) es, en general, modesta.

– Se ha reexaminado el impacto de la diabetes declarada por el paciente. Aunque hay heterogeneidad entre las cohortes, en conjunto parece ser que el impacto de la diabetes en el riesgo es más alto que el que se le atribuye en los sistemas de valoración del riesgo basados en la cohorte de Framingham, con riesgos relativos próximos a 5 en mujeres y 3 en varones.

A continuación se resumen algunas de las ventajas de usar las tablas de riesgo:

Ventajas de la utilización de la tabla de riesgo SCORE

- Herramienta intuitiva y fácil de usar
- Tiene en cuenta la naturaleza multifactorial de la ECV
- Calcula el riesgo de todas las ECV ateroscleróticas, no sólo de la CI
- Permite flexibilidad en el manejo: cuando no se puede alcanzar el nivel ideal en un factor de riesgo, se puede reducir el riesgo total mediante la reducción de otros factores de riesgo

- Permite una valoración del riesgo más objetiva en el eje temporal
- Establece un lenguaje común de riesgo para los clínicos
- Muestra cómo el riesgo aumenta con la edad
- La nueva tabla de riesgo relativo ilustra cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede estar en una situación de riesgo relativo sustancialmente más elevado y reducible

¿Cómo debo utilizar las tablas SCORE para evaluar el riesgo total de ECV en personas asintomáticas?

1. Utilizar la tabla de bajo riesgo en Bélgica*, Francia, Grecia*, Italia, Luxemburgo, España*, Suiza y Portugal; utilizar la tabla de alto riesgo en el resto de países europeos
- *Actualmente hay disponibles tablas actualizadas y recalibradas para Bélgica, Alemania, Grecia, Países Bajos, Polonia, España y Suecia
2. Encontrar la casilla más próxima a la edad, el colesterol y la PA del paciente, teniendo en cuenta que el riesgo es más elevado a medida que aquél se acerque a la siguiente categoría de edad, colesterol o PA
3. Comprobar la calificación
4. Establecer el riesgo absoluto de ECV fatal a 10 años

Hay que tener presente que un bajo riesgo absoluto en una persona joven puede ocultar un riesgo relativo alto; esto se puede explicar a la persona afectada mediante la utilización de las tablas de riesgo relativo. A medida que la persona envejezca, un riesgo relativo alto se va a traducir en un riesgo absoluto alto. Será necesario dar a este tipo de individuos un asesoramiento más intensivo sobre el estilo de vida

Cálculo del riesgo mediante SCORE: calificación

- Las tablas deben utilizarse sin perder de vista el conocimiento del clínico y su juicio, especialmente en lo que se refiere a las condiciones locales
- Como en todos los sistemas de cálculo de riesgo, se sobrestima el riesgo en los países con una tasa decreciente de mortalidad por ECV, y se subestima en los países con tasa creciente
- Para cualquier edad, el riesgo aparece como menor en mujeres que en varones. Esto puede llevar a confusión, ya que, en último término, mueren por ECV más mujeres que varones. El examen minucioso de las tablas muestra que el riesgo en mujeres simplemente se encuentra diferido 10 años
- El riesgo puede ser mayor de lo que se indica en las tablas en:
 - Individuos sedentarios u obesos, sobre todo los que tengan obesidad central
 - Aquellos con muchos antecedentes familiares de ECV prematura
 - Las personas con deficiencias sociales

- En los diabéticos, el riesgo puede ser 5 veces mayor en mujeres y 3 veces mayor en varones que en los no diabéticos
- Aquellos con bajas cifras de cLHD o altas cifras de triglicéridos
- Individuos asintomáticos con evidencia de aterosclerosis preclínica, por ejemplo con un índice tobillo-brazo reducido o con evidencia obtenida por imagen como ultrasonografía carótidea o TC

Las tablas de riesgo del SCORE se muestran en las figuras 2-6, que incluyen una tabla de riesgos relativos. (*)

La tabla de riesgo relativo de la figura 6 es útil para explicar a una persona joven que, incluso cuando su riesgo absoluto sea bajo, puede ser hasta 10-12 veces el de una persona de edad similar con un perfil de riesgo bajo.

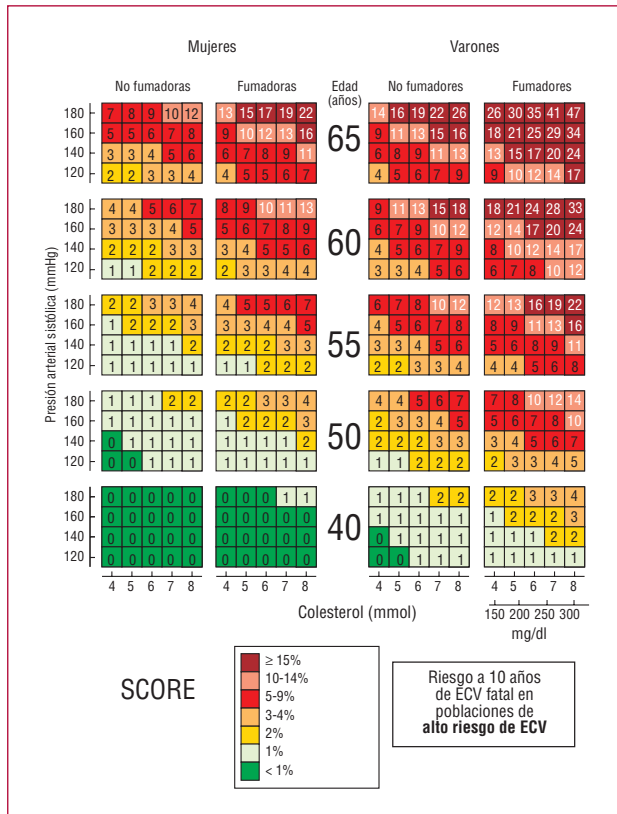


Fig. 2. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con riesgo elevado de ECV, según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y **colesterol total**. © The European Society of Cardiology.

(*) La tabla SCORE de riesgo ha sido calibrada para España¹ y se puede consultarla en: http://www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore/es/
¹Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60:476-85.

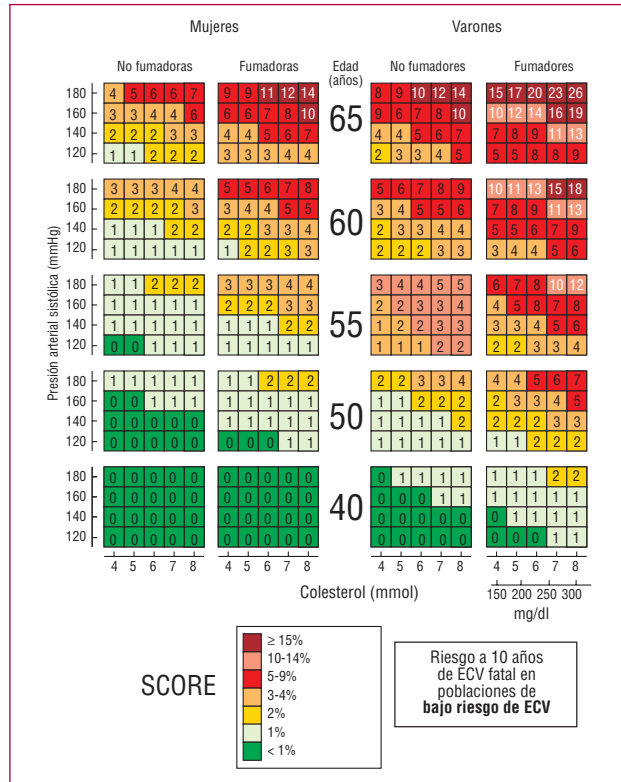


Fig. 3. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con bajo riesgo de ECV, según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y **colesterol total**. © The European Society of Cardiology.

Conclusiones

Las **prioridades** definidas en esta sección son para uso clínico y reflejan el hecho de que los individuos que corren más riesgo de evento de ECV son los que más se benefician de las medidas preventivas. Este enfoque debe complementar las acciones públicas encaminadas a reducir el riesgo poblacional y promover hábitos de vida más saludables.

El cálculo del **riesgo total** sigue siendo una parte crucial de las presentes guías. El sistema SCORE se ha actualizado para proporcionar una valoración del riesgo de ECV total, así como del riesgo de muerte por ECV. Se incluye información nueva sobre la diabetes. Se añade información sobre los riesgos relativo y absoluto para facilitar el asesoramiento médico de las personas más jóvenes, cuyo bajo riesgo absoluto puede ocultar un riesgo sustancial y modificable relacionado con la edad.

Se reconoce la dificultad de imponer umbrales u objetivos arbitrarios en una variable continua como es el riesgo. No obstante, se definen **objetivos** específicos en cuanto a niveles deseables de cada factor de riesgo. Esto debe entenderse como una ayuda a los clínicos a la hora de planificar las estrategias de manejo del riesgo con sus pacientes. Se enfatiza la importancia de

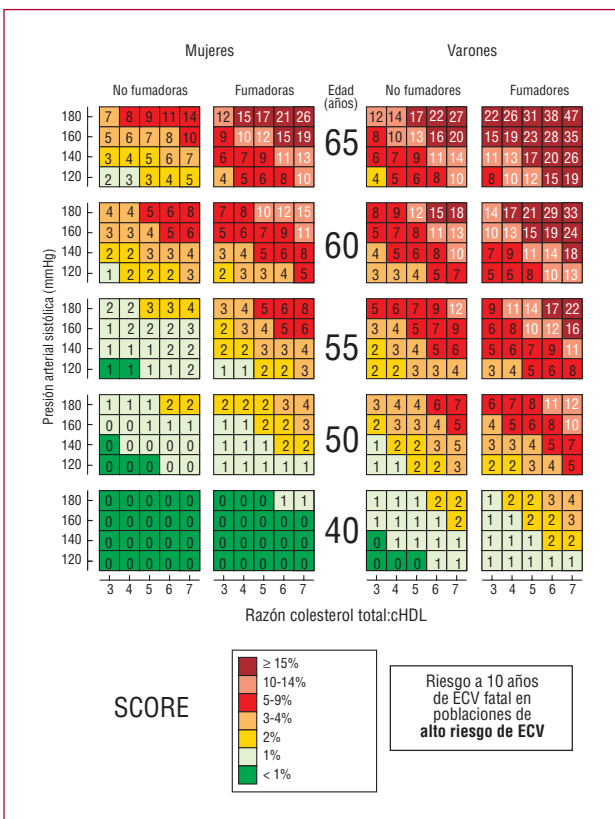


Fig. 4. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con riesgo elevado de ECV, según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y razón **colesterol total:colesterol de las lipoproteínas de alta densidad** (cHDL). © The European Society of Cardiology.

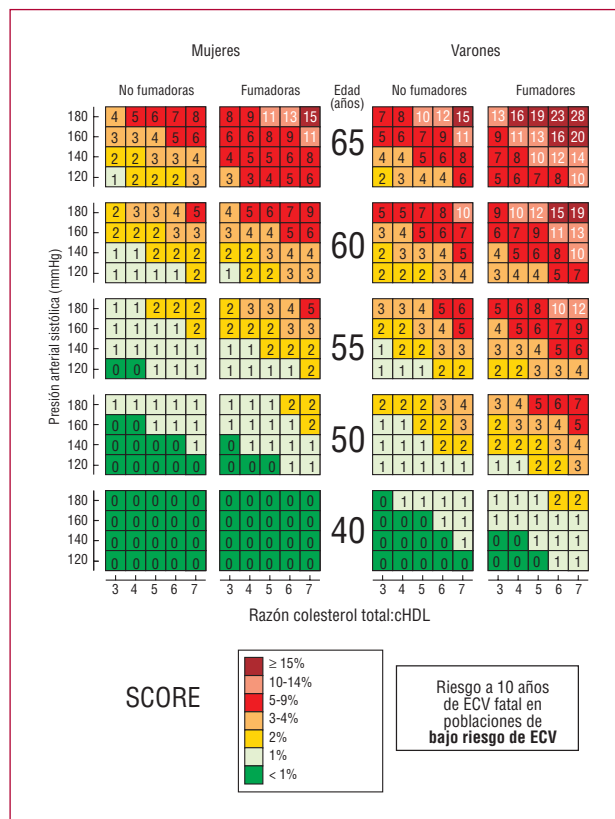


Fig. 5. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con bajo riesgo de ECV, según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y razón **colesterol total:colesterol de las lipoproteínas de alta densidad** (cHDL). © The European Society of Cardiology.

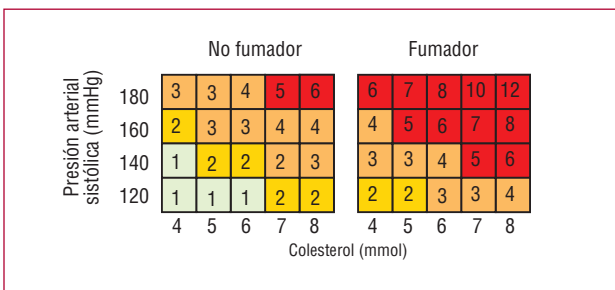


Fig. 6. Tabla de riesgo relativo. © The European Society of Cardiology.

manejar el riesgo total, más que centrarse en cada factor de riesgo.

Las prioridades, la valoración del riesgo y la definición de los objetivos reflejan los esfuerzos realizados para simplificar y hacer más asequible un asunto complejo. Su excesiva simplicidad las hace más vulnerables a la crítica. Por encima de todo, se deben interpretar a la luz del conocimiento detallado que tiene el médico de su paciente y teniendo en cuenta el sistema local y sus condiciones.

El diagrama de flujo de la página 18e proporciona un breve resumen de las recomendaciones.

PRINCIPIOS SOBRE CAMBIOS EN EL COMPORTAMIENTO Y MANEJO DE LOS FACTORES DE RIESGO CONDUCTUALES

Antecedentes científicos

Los médicos y otros profesionales sanitarios de atención primaria y del paciente ambulatorio están en una posición única para contribuir significativamente a la mejora de la prevención y el manejo de la ECV. Los médicos son percibidos por la población general como la fuente de información más fiable y creíble en temas de salud y asesoramiento médico. En general, los pacientes quieren recibir la mayor información posible de los médicos, y a menudo prefieren contar con su asistencia para cambiar ciertos hábitos, como tabaquismo, nutrición, dieta y actividad física, antes que asistir a programas especiales en cualquier otro sitio.

La interacción entre el médico o profesional de la salud y el paciente como medio hacia un cambio conductual

Una interacción amistosa y positiva entre el médico y el paciente es una herramienta poderosa para mejorar

la capacidad del paciente para enfrentarse al estrés y la enfermedad, y para el cumplimiento de los cambios en el estilo de vida y la medicación recomendadas.

El apoyo social proporcionado por los profesionales de la salud, incluidos los médicos, y compartir la toma de decisiones pueden ayudar a los pacientes a mantener hábitos de vida saludables y adherirse al asesoramiento médico.

No obstante, la mala experiencia previa de intentar infructuosamente cambiar los hábitos puede reducir la capacidad del paciente para cambios futuros en esos hábitos y, a menudo, conduce a un nuevo fracaso. Un paso esencial para cambiar las malas experiencias en otras positivas es establecer objetivos realistas y los objetivos combinados con una evaluación por el propio paciente del comportamiento elegido son herramientas fundamentales para obtener resultados positivos. Esto, a su vez, va a aumentar la eficacia del paciente en el comportamiento elegido y permitirá establecer nuevos objetivos. Avanzar dando pequeños

pasos consecutivos es uno de los puntos clave en los cambios de los hábitos a largo plazo.

Intervenciones especializadas y multimodales

Existe un gran número de estrategias de intervención psicosociales especializadas que han demostrado tener efectos positivos en los factores de riesgo, pero el contenido específico y el enfoque de estas intervenciones son variables. Incluso cuando pretenden abordar un único factor conductual de riesgo, las intervenciones sobre el comportamiento basadas en grupos a menudo contienen elementos que afectan a múltiples factores de riesgo. Las intervenciones que añaden componentes psicosociales y psicoeducacionales para alcanzar los estándares del cuidado cardiológico pueden mejorar significativamente la calidad de vida y disminuir los factores de riesgo cardiovascular⁴⁴⁻⁴⁶.

Aspectos prácticos: manejo de los factores de riesgo conductuales

¿Cuándo hay que evaluar el riesgo total de ECV?

Cuando el paciente lo solicite	Si durante una consulta: – La persona es fumadora de mediana edad – Se sabe de uno o más factores de riesgo como, por ejemplo, colesterol elevado	– Hay antecedentes familiares de ECV prematura o factores de riesgo importantes, como hiperlipemia – Hay síntomas de ECV
--------------------------------	---	---

Evaluación del riesgo: ¿qué debo hacer?

Utilizar la tabla SCORE, a menos que haya ECV conocida, diabetes o factores de riesgo aislados muy elevados		
– Antecedentes: enfermedades previas, antecedentes familiares de ECV prematura, tabaquismo, ejercicio, hábitos dietéticos – Exploración: PA, frecuencia cardíaca, auscultación cardíaca y pulmonar, pulso en el pie, estatura, peso (índice de masa corporal), perímetro de la cintura	– Pruebas de laboratorio: orina, para proteína y glucosa. Colesterol y lípidos en ayunas cuando sea factible (cLDL, cHDL, triglicéridos), glucosa, creatinina – ECG y pruebas de esfuerzo cuando se sospeche angina	– ECG y considerar ecocardiograma en jóvenes o en personas muy hipertensas – Considerar PCR de alta sensibilidad, lipoproteína (a), fibrinógeno, homocisteína; derivar al especialista si hay ECV prematura o antecedentes familiares de ella

ECV establecida

DM2 o DM1 con microalbuminuria

Factor de riesgo aislado muy aumentado

SCORE ≥ 5%

SCORE < 5%

Recomendaciones sobre el estilo de vida

Abandono del tabaquismo
Reducir el peso corporal si el IMC es ≥ 25 kg/m² y sobre todo si el IMC ≥ 30 kg/m²
No aumentar más de peso si el PC es 80-88 cm en mujeres y 94-102 cm en varones. Recomendar perder peso cuando el perímetro de cintura es ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en varones
30 minutos de ejercicio moderado la mayoría de los días de la semana; el ejercicio y la pérdida de peso pueden prevenir la diabetes

Dieta saludable
– Gran variedad de alimentos
– Aporte calórico ajustado para evitar el sobrepeso
– Recomendar el consumo de: frutas, verduras, cereales y pan enteros, pescado (sobre todo azul), carne magra, productos lácteos desnatados
– Reemplazar las grasas saturadas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas (vegetales y marinas)
– Los hipertensos deben reducir la ingesta de sal

– Asesoramiento sobre el estilo de vida para mantener el estado de bajo riesgo
– Reevaluar el riesgo total a intervalos regulares

Tratamiento farmacológico

Más probable a medida que el riesgo SCORE supere el 5% y, sobre todo, cuando se aproxime al 10% o cuando haya lesión de órganos diana. En los ancianos, en general no se recomienda tratamiento farmacológico para riesgos menores del 10%, a menos que haya una indicación específica

Considérense los fármacos reductores de la PA cuando ésta sea ≥ 140/90 mmHg
Considérense las estatinas cuando el colesterol total sea ≥ 5 o el cLDL sea ≥ 3
En pacientes con ECV: aspirina. Estatinas, para la mayoría
En pacientes con diabetes: considérense los fármacos hipoglucemiantes

Manejo del riesgo total de ECV. Consejos para ayudar a cambiar el comportamiento

- Dedicar suficiente tiempo al paciente
- Hablar con el paciente en su mismo lenguaje
- Mostrarse receptivo y comprensivo con el paciente
- Escuchar atentamente y reconocer los puntos fuertes y débiles en la actitud del paciente hacia la enfermedad y los cambios en el estilo de vida
- Asegurarse de que el paciente comprende la relación entre los cambios en el estilo de vida y la enfermedad
- Aceptar los puntos de vista personales del paciente sobre su enfermedad y dejar que exprese sus preocupaciones y ansiedades
- Reconocer que cambiar los hábitos durante el resto de la vida puede ser difícil y que, a menudo, un cambio gradual sostenido es más permanente
- Obtener su compromiso con los cambios en el estilo de vida
- Involucrar al paciente en la identificación de los factores de riesgo que hay que cambiar
- Explorar posibles obstáculos para el cambio
- Utilizar una combinación de estrategias que incluya el refuerzo de la propia capacidad del paciente para el cambio
- Asegurarse de que el paciente ha entendido los consejos y tiene los medios para seguirlos
- Ayudar a diseñar un plan de cambio en el estilo de vida
- Ser realista y alentador: CUALQUIER aumento en el ejercicio es positivo y puede aumentarse
- Reforzar los esfuerzos del paciente por cambiar
- Supervisar el progreso mediante contactos de seguimiento; pueden ser necesarios varios intentos
- Involucrar a más personal sanitario cuando sea posible
- En pacientes con ECV manifiesta o riesgo muy elevado, se deben añadir componentes psicosociales y/o psicoeducativos a la atención cardiológica estándar
- Utilizar un enfoque en equipo multimodal, que incluya a expertos en medicina del comportamiento, salud mental, nutrición, etc., y proporcionar asesoramiento experto cuando existan barreras obvias al cambio en el comportamiento
- Cuando sea factible, se deben personalizar los programas de intervención

TABAQUISMO

Antecedentes científicos

La evidencia sobre el efecto adverso del tabaquismo en la salud es abrumadora⁴⁷. Tal efecto adverso está relacionado con la cantidad de tabaco fumado diariamente y con la duración del hábito tabáquico. Los efectos del tabaquismo en la ECV interaccionan sinérgicamente con otros factores de riesgo de ECV como la edad, el sexo, la hipertensión arterial y la diabetes.

Se ha demostrado que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de CI y otras enfermedades relacionadas con el tabaco⁴⁸.

Manejo del riesgo total de ECV: ¿por qué la gente considera difícil cambiar su estilo de vida?

- Nivel socioeconómico: el NSEB, incluidos un bajo nivel educativo y bajos ingresos, dificulta la capacidad para adoptar cambios en el estilo de vida
- Aislamiento social: las personas que viven solas tienen más probabilidad de tener hábitos de vida no saludables
- Estrés: el estrés en el trabajo y en casa dificulta adoptar y mantener un estilo de vida saludable
- Emociones negativas: la depresión, la ansiedad y la hostilidad dificultan los cambios en el estilo de vida
- Asesoramiento complejo o confuso

Que los médicos tengan más presentes estos factores facilita la empatía y el asesoramiento y consejo comprensivo, simple y explícito

Los beneficios de abandonar el tabaquismo se han publicado de forma extensa^{49,50}. Algunas de las ventajas son casi inmediatas; otras requieren un tiempo. Dejar de fumar después de un IM es la medida potencialmente más eficaz de todas las medidas preventivas. Se debe dedicar todos los esfuerzos posibles a este fin.

Aspectos prácticos: prevención y manejo del tabaquismo

Se debe evaluar el estado del hábito tabáquico en cada oportunidad que se tenga.

Se debe animar a todos los fumadores a abandonar el tabaco. No hay un límite de edad para disfrutar de los beneficios de abandonar el tabaquismo.

Dejar de fumar es un proceso complejo y difícil, debido a que el hábito es muy adictivo tanto química como psíquicamente. La asistencia profesional puede

Manejo del riesgo total de ECV: tabaquismo

Todos los fumadores deben recibir ayuda profesional para dejar permanentemente de fumar cualquier tipo de tabaco. Las cinco A (en inglés) pueden ayudar:

- Preguntar (*ask*): identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cualquier oportunidad
- Valorar (*assess*): determinar el grado de adicción del paciente y su disponibilidad para abandonar el hábito
- Aconsejar (*advise*): exhortar de forma inequívoca a todos los fumadores para que abandonen el tabaquismo
- Asistir (*assist*): llegar a un acuerdo sobre la estrategia de abandono del tabaquismo que incluya asesoramiento sobre el comportamiento, tratamiento de sustitución de nicotina y/o intervención farmacológica
- Establecer (*arrange*) una programa de visitas de seguimiento

ayudar en este proceso. Un asesoramiento médico firme y explícito sobre la necesidad de dejar de fumar completamente es el factor más importante para iniciar el proceso del abandono del tabaquismo. El impulso para abandonar el hábito es especialmente fuerte en el momento del diagnóstico de una ECV aterotrombótica en conexión con un tratamiento invasivo, como la cirugía de *bypass* aortocoronaria, la angioplastia coronaria transluminal percutánea o la cirugía vascular. El asesoramiento médico también es muy importante para ayudar a los individuos sanos con alto riesgo a intentar dejar de fumar. Valorar si una persona está dispuesta a dejar de fumar, insistir brevemente en los riesgos cardiovasculares y para la salud en general que tiene el tabaquismo y llegar a un acuerdo sobre un plan específico con seguimiento son los primeros pasos decisivos y los aspectos esenciales del asesoramiento inicial del abandono del tabaquismo en la práctica clínica.

Las intervenciones sobre el comportamiento tanto individuales como de grupo son efectivas para ayudar a los fumadores a abandonar el hábito tabáquico⁵¹. Sin embargo, la calidad de la comunicación entre médico y paciente parece ser más relevante que la cantidad de sesiones de terapia o el formato de la intervención (grupo frente a individuo). El apoyo por parte de la pareja y la familia es muy importante a la hora de dejar de fumar. Es de gran ayuda que la familia esté involucrada en el proceso y que haya otros miembros de la familia que estén dejando de fumar al mismo tiempo que el paciente.

Los chicles de nicotina y los parches de nicotina transdérmicos se han usado ampliamente para ayudar a los fumadores a superar las semanas o los meses iniciales más difíciles en el proceso del abandono del tabaco.

La medicación antidepressiva ha demostrado ser efectiva a largo plazo en el abandono del tabaquismo. El bupropión y la nortriptilina pueden ayudar a dejar de fumar.

Otro fármaco nuevo que puede ser de gran ayuda en el abandono del tabaquismo es la vareniclina, un agonista de los receptores de nicotina y acetilcolina. En los fumadores a largo plazo, el tratamiento con vareniclina se ha asociado a una tasa de abandono del tabaquismo del 23% en 1 año, comparada con el 15 y el 10,3% en los grupos tratados con bupropión y placebo, respectivamente. Los resultados sobre su mayor efectividad que con bupropión y placebo deben ser confirmados.

NUTRICIÓN

Antecedentes científicos

Los ácidos grasos regulan la homeostasis del colesterol y las concentraciones de lipoproteínas y afectan a otros factores de riesgo cardiovascular, como la PA, la hemostasia y el peso corporal, a través de varios mecanismos. Hay una estrecha relación, constante y gradual, entre el consumo de grasas saturadas, la concentración sanguínea

Manejo del riesgo total de ECV: elección de alimentos saludables

Todos los pacientes deben recibir consejo sobre el tipo de alimentos que se asocian a un menor riesgo de ECV.

Las personas con alto riesgo deben recibir asesoramiento dietético de especialistas cuando sea factible

Las recomendaciones generales deben adaptarse a la cultura local

- Se debe tomar una amplia variedad de alimentos
- Debe ajustarse el consumo calórico para evitar el sobrepeso
- Recomendar el consumo de: frutas, verduras, cereales y pan enteros, pescado (sobre todo azul), carne magra, productos lácteos desnatados
- Reemplazar los ácidos grasos saturados por los alimentos mencionados y por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de fuentes vegetales y marinas, para reducir la grasa total a menos del 30% de la energía y que menos de un tercio sean grasas saturadas
- Reducir la ingesta de sal si la presión arterial está elevada evitando la sal en la mesa y la sal al cocinar, y escogiendo alimentos frescos o congelados no salados. Muchos alimentos procesados y preparados, como el pan, son ricos en sal

de colesterol y la aparición de ECV. Se acepta que esta relación es causal. Por el contrario, los ácidos grasos omega 3 han mostrado tener efectos protectores contra los episodios fatales en pacientes que ya han tenido un IM. La ingesta de sodio, sobre todo en forma de cloruro sódico, influye en la PA y, por lo tanto, en el riesgo de hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, CI e insuficiencia cardiaca. Los estudios clínicos de intervención con suplementos vitamínicos no han demostrado ningún efecto protector contra la CI. Además de los micronutrientes y macronutrientes, se han relacionado los patrones en la dieta, como el consumo de frutas y vegetales, aceite rico en ácidos grasos monoinsaturados (como el aceite de oliva) y productos lácteos bajos en grasa, con una reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares.

Aspectos prácticos: manejo (*)

La dietética es una parte integral del manejo del riesgo cardiovascular de un paciente. Todos los

(*) La reducción de la ingesta de grasas al 30% o menos de la ingesta calórica es un objetivo difícilmente alcanzable en España, donde la ingesta media de grasas es de un 40-42%. Un objetivo de un 35-37% es más realista. Esto puede lograrse: a) reduciendo la cantidad de aceite utilizada en la cocción y aliñado de alimentos; b) disminuyendo el consumo de carnes rojas; c) evitando o disminuyendo el consumo de bollería y pastelería industriales; d) escogiendo productos lácteos desnatados, y e) evitando picar entre horas. Para conseguir estos objetivos, sería deseable contratar el consejo profesional de dietistas en los centros de salud.

pacientes con ECV y los individuos que tengan un riesgo elevado deben recibir asesoramiento profesional sobre los alimentos y las opciones dietéticas que reducen el riesgo cardiovascular. Es esencial mantener un régimen calórico variado y equilibrado, junto con la práctica regular de ejercicio físico, para preservar una buena salud cardiovascular.

Las recomendaciones dietéticas deben definirse individualmente, teniendo en cuenta los factores de riesgo del sujeto (dislipemia, hipertensión, diabetes y obesidad).

SOBREPESO Y OBESIDAD

Antecedentes científicos

A medida que las sociedades desarrollan estándares de vida más altos, la mortalidad cardiovascular aumenta inicialmente. Esto se sigue de una reducción de los principales factores de riesgo, como el colesterol sanguíneo y la PA elevada lo que, junto con las mejoras en el tratamiento, se traduce en una reducción de la mortalidad cardiovascular. Las excepciones a estas tendencias son el peso corporal y la diabetes, que tienden a aumentar a medida que otros factores de riesgo disminuyen. La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial tanto en niños como en adultos⁵². Actualmente se calcula que en todo el mundo hay más de mil millones de personas con sobrepeso, y más de 300 millones son obe-

sos. Más de un tercio de los niños tienen sobrepeso o son obesos.

Peso corporal y riesgo

Hoy está claro que la grasa, y en concreto la grasa visceral intraabdominal, es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de sintetizar y liberar al torrente sanguíneo una gran variedad de péptidos y compuestos no peptídicos que pueden participar en la homeostasis cardiovascular. La grasa se asocia a un aumento de la secreción de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia^{53,54}. Todo esto influye en los factores de riesgo de ECV y, por lo tanto, en el riesgo. Los efectos mecánicos del sobrepeso influyen en las causas no cardiovasculares de morbilidad y mortalidad. Los efectos que el aumento del peso corporal tienen en la salud se resumen en la tabla 3.

Es interesante señalar que los efectos del ajuste multivariable en la relación entre la concentración lipídica y el riesgo y entre el peso corporal y el riesgo son diferentes. Un colesterol sanguíneo elevado o un cHDL reducido permanecen independientemente asociados al riesgo después de ajustar para otros factores de riesgo importantes, mientras que la asociación entre el peso corporal y el riesgo tiende a perder significación estadística. Esto no debe interpretarse como indicativo de que el peso corporal no es importante, sino más bien que puede ser en extremo importante debido a que influye en el riesgo por sus efectos adversos en otros muchos factores de riesgo.

TABLA 3. Impacto en los factores de riesgo, la morbilidad y la mortalidad del aumento del peso corporal

Factores de riesgo	Morbilidad	Mortalidad
Aumento de la PA	Diabetes tipo 2	Aumento de la mortalidad total y cardiovascular
Aumento del colesterol total y del cLDL	Resistencia a la insulina	
Disminución del cHDL	Enfermedad coronaria	
Aumento del perímetro de la cintura	Accidente cerebrovascular	
Apnea del sueño	Osteoartritis (rodilla)	
Síndrome de hipoventilación por obesidad	Cáncer	
Inactividad física	Dolor lumbar por obesidad	
	Dificultad respiratoria	
	Síndrome del ovario poliquístico	
	Infertilidad	
	Colelitiasis	
	Asma (exacerbación)	
	Embolia pulmonar por tromboembolia venosa	
	Inflamación	
	Disfunción del sistema nervioso autónomo	

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

¿Qué índice de obesidad es el mejor predictor del riesgo cardiovascular y de los factores de riesgo cardiovascular: índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura (PC) o cociente entre la circunferencia de cintura/caderas (RCC)?

Estudios recientes han demostrado que la distribución regional del tejido adiposo puede ser más importante que el peso corporal total para determinar el riesgo cardiovascular. En particular, se ha demostrado que el exceso de grasa central (abdominal visceral) tiene estrecha relación con el riesgo metabólico y cardiovascular⁵⁵. Esto ha conducido a un interés creciente en las determinaciones antropométricas del riesgo. Hay muchos datos disponibles para el IMC, la RCC y, más recientemente, el PC. Este tipo de medidas de riesgo son baratas y se encuentran disponibles universalmente. El PC, aunque es simple, está más sujeto a errores de medida que el IMC. El nivel óptimo para medir el PC está a medio camino entre el margen de la costilla más inferior y la cresta superior iliaca anterior. A continuación se considera la evidencia disponible para apoyar cada una de estas medidas en el cálculo del riesgo.

El IMC se ha utilizado extensamente para definir los grupos de peso corporal (en kg / estatura [en m]²) usando clasificaciones propuestas por los National Institutes of Health de Estados Unidos y la OMS. En los adultos, el sobrepeso se define como un aumento del IMC que varía de 25 a 29,9 kg/m² y la obesidad, como un IMC \geq 30 kg/m². El aumento del IMC está en estrecha relación con las ECV.

La relación entre el aumento del PC o de la RCC y el mayor riesgo de que se desarrollen ECV se ha demostrado en estudios de cohorte y en estudios de casos y controles⁵⁶. En general, estos estudios han demostrado que determinar el PC además del IMC proporciona información adicional para la valoración del riesgo de ECV. La asociación entre el aumento del PC o de la RCC y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o de síndrome metabólico se ha demostrado en muchos estudios de corte transversal⁵⁷. No hay información consistente sobre cuál de estas medidas antropométricas es mejor.

Tanto el informe de la OMS sobre obesidad⁵⁸ como el panel de expertos sobre obesidad del American National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)⁵⁹ recomiendan el uso del PC como un indicador adicional de los factores de riesgo metabólicos, dentro de cada categoría de IMC. De todas las definiciones existentes^{58,59}, los puntos de corte de la OMS son los más ampliamente aceptados en Europa; se recomiendan dos niveles de actuación. El nivel de actuación 1 (PC \geq 94 cm en varones y \geq 80 cm en mujeres) representa el umbral a partir del cual no se debe ganar más peso. El nivel de actuación 2 (PC \geq 102 cm en varones y \geq 88 cm en mujeres) representa el umbral a partir del cual se

debe recomendar una reducción del peso corporal. Los puntos de corte se han calculado basándose en la población blanca, pero está claro que es necesario establecer distintos puntos de corte para las determinaciones antropométricas en otras razas⁶⁰.

En conclusión, no hay evidencia sólida sobre la superioridad de cualquiera de estas variables en la predicción de los factores de riesgo. El PC tiene la ventaja de la simplicidad y puede ser un indicador de riesgo ligeramente mejor que el IMC, pero probablemente está más sujeto a errores de medición.

Técnicas de imagen y distribución de la grasa

Se han descrito diversas mediciones para evaluar la distribución anatómica de la grasa, como la tomografía computarizada (TC), los ultrasonidos (US) y la imagen por resonancia magnética (IRM). Todas ellas permiten monitorizar los cambios en la grasa intraabdominal. Sin embargo, son técnicas costosas y largas, y de momento debe considerárselas instrumentos de investigación especializada, más que como herramientas para la evaluación habitual del riesgo.

Las determinaciones antropométricas como el PC y la RCC proporcionan una valoración útil de la cantidad de grasa abdominal o de grasa en la parte superior del cuerpo, pero no distinguen entre la acumulación de grasa abdominal profunda (visceral) y la grasa abdominal subcutánea. La TC puede considerarse el estándar no sólo para la evaluación del tejido adiposo, sino también para la determinación corporal multicompartimentada⁶¹; los subcompartimentos de volumen de tejido adiposo visceral y subcutáneo se pueden determinar de forma precisa, con unos errores del 1,2 y 0,5%, respectivamente.

La IRM proporciona resultados similares a los de la TC sin exposición a radiación ionizante, el principal problema de la TC con mediciones en múltiples cortes. Es una técnica que ha mostrado buena reproducibilidad para los volúmenes de tejido adiposo totales y viscerales⁶².

Diversos estudios han demostrado una correlación altamente significativa entre el tejido adiposo intraabdominal determinado por TC y el determinado por US^{63,64}.

El diámetro abdominal sagital se puede derivar a partir de la exploración abdominal con TC⁶⁵ o mediante un sagitómetro colocado sobre el abdomen perpendicularmente al eje longitudinal del tronco a nivel de la cresta iliaca (L4-5), con el sujeto colocado en supinación sobre banco firme con las rodillas flexionadas⁶⁶. El diámetro abdominal sagital se correlaciona estrechamente con el volumen de grasa visceral medido por TC⁶⁷. La exploración por TC es costosa y supone exposición a radiación. Todavía no está recomendada para la evaluación clínica sistemática del riesgo.

Aspectos prácticos: manejo de la obesidad y el sobrepeso (*)

La pérdida de peso intencionada en los pacientes obesos puede mejorar o prevenir muchos de los factores de riesgo de CI relacionados con la obesidad. La reducción de la PA ocurre antes de conseguir el peso corporal deseado.

Manejo del riesgo total de ECV: peso corporal

- El aumento del peso corporal está asociado a un aumento de la morbilidad y mortalidad total y por ECV, mediado en parte por el aumento de la presión arterial y el aumento del colesterol plasmático, la reducción del cHDL y el aumento de la probabilidad de diabetes
- La reducción del peso está recomendada en los obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y debe considerarse en los casos de sobrepeso ($IMC \geq 25$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$)
- Los varones con un perímetro de cintura de 94-102 cm y las mujeres con un perímetro de cintura de 80-88 cm deben ser aconsejados sobre la necesidad de no aumentar su peso. Se debe aconsejar perder peso a los varones con más de 102 cm y las mujeres con más de 88 cm
- La restricción de la ingesta calórica total y el ejercicio físico regular son las piedras angulares del control del peso. Es probable que con el ejercicio se produzcan mejorías en el metabolismo de la grasa central incluso antes de que tenga lugar una reducción del peso

Actividad física y peso corporal

Hay suficiente evidencia disponible a partir de estudios de intervención que apoyan el papel de la actividad física y el ejercicio de moderado a intenso para promover la pérdida de peso⁶⁸. Los estudios recientes indican que el ejercicio puede tener efectos beneficiosos antes de que sea aparente un efecto de entrenamiento^{69,70} y puede afectar al metabolismo de la grasa abdominal antes de que se produzca una pérdida de peso corporal^{69,70}. Esta información puede ser valiosa

(*) La obesidad abdominal en nuestra población es particularmente alta. La media de la circunferencia de cintura era de 96 cm en los varones y 87 cm en las mujeres de 25 a 64 años del estudio MONICA-Cataluña en 1992¹. En el estudio EUROASPIRE-II², la prevalencia de obesidad ($IMC \geq 25$) en pacientes coronarios era el 17% en varones y el 29% en mujeres, y los resultados del estudio EUROASPIRE-III, aún no publicados, muestran un aumento considerable de la obesidad en todos los países. Es necesario educar a médicos y enfermeras del sistema sanitario español en la importancia de anotar sistemáticamente el peso, la talla y la circunferencia de la cintura en las historias clínicas.

¹Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes*. 1999;23:116-25.

²EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. *European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events*. *Lancet*. 2001;357:995-1001.

para motivar a las personas con alto riesgo a que empiecen a ejercitarse.

Dieta e intervenciones sobre el comportamiento

Se han propuesto multitud de dietas e intervenciones sobre el comportamiento diferentes para el tratamiento de la obesidad. El control del sobrepeso depende de alcanzar el equilibrio adecuado entre las calorías ingeridas y el gasto energético. Los enfoques dietéticos varían en su contenido energético total, la composición de macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y lípidos), la densidad energética y el índice glucémico⁷¹. La dieta pobre en grasas se considera el enfoque estándar para la reducción de peso y tiene un efecto más favorable en el cLDL. La ingesta total de grasas debe mantenerse entre el 25 y el 35% de la energía. La reducción de las grasas saturadas es el objetivo preferido debido a sus efectos en el perfil lipoproteínico. El consumo de ácidos grasos saturados y ácidos grasos de tipo trans debe ser $< 7\%$ ⁷².

La dieta pobre en hidratos de carbono se ha vuelto popular y es capaz de reducir significativamente el peso corporal a corto plazo y puede tener un efecto beneficioso en los triglicéridos plasmáticos y el cHDL⁷³. Sin embargo, su seguridad a largo plazo todavía está siendo investigada. El alcohol es una fuente importante de calorías y su reducción puede ser una parte importante del control del peso corporal.

La modificación de los hábitos que incluye cambios en el estilo de vida a largo plazo para conseguir una pérdida gradual de peso es la base de todos los tratamientos contra la obesidad. Según una revisión Cochrane reciente, las terapias de comportamiento y las terapias cognitivoconductuales ayudan a perder más peso cuando se practican junto con la dieta y los programas de ejercicio⁷⁴. Las intervenciones sobre el comportamiento también se han mostrado capaces de ayudar a mantener la pérdida de peso⁷⁵.

Tratamiento farmacológico del sobrepeso

En general, la contribución de los tratamientos farmacológicos es modesta y, en el pasado, algunos productos han tenido graves efectos secundarios.

El orlistat inhibe las lipasas intestinales para prevenir la hidrólisis y la absorción de las grasas. Produce una pérdida de peso, en general, modesta y puede dar lugar a alteraciones gastrointestinales. Se debe usar con una dieta completa y equilibrada.

La sibutramina aumenta la sensación de saciedad después de comer por un efecto de sus metabolitos, que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina. Tanto las contraindicaciones como los efectos secundarios asociados son considerables.

El rimonabant es un inhibidor de los receptores de endocannabinoides capaz de inducir una pérdida de peso modesta pero sostenida cuando se combina con una dieta de calorías controladas. Puede mejorar la tolerancia a la glucosa y beneficiar al metabolismo lipídico y se asocia a una reducción modesta de la PA. Se están estudiando sus posibles efectos adversos en la depresión. Está pendiente de comprobarse si sus efectos prometedores en cuanto al peso y otros factores de riesgo se van a traducir en una evidencia sólida de reducción de episodios cardiovasculares.

ACTIVIDAD FÍSICA

Antecedentes científicos

- La ausencia de una actividad física regular puede contribuir al inicio precoz y la progresión de ECV.
- Casi cualquier aumento en la actividad física produce beneficios para la salud.
- La evaluación de la actividad física es un elemento clave de la valoración del riesgo.

La inactividad física es un problema importante de salud pública en Europa: los niños se han vuelto menos activos físicamente, y sólo en unos pocos países los niños tienen acceso a las dosis diarias recomendadas de actividad física. Más de la mitad de los adolescentes se vuelven físicamente inactivos después de dejar la escuela.

Los adultos se enfrentan a una reducción significativa en la exigencia física en su lugar de trabajo, y durante el tiempo de ocio muy poca gente es físicamente activa. Un estilo de vida sedentario se asocia al doble de riesgo de muerte prematura y a un aumento del riesgo de ECV^{76,77}. Evitar el estilo de vida sedentario durante la vida adulta puede alargar la esperanza total de vida y la esperanza de vida libre de ECV (en unos 1,3-3,5 años)⁷⁸.

El entrenamiento físico tiene una amplia variedad de efectos beneficiosos en el curso de la aterosclerosis y reduce un 20-25% la mortalidad total⁷⁹. A pesar de esto, en Europa sólo una minoría de pacientes con ECV participa en programas de entrenamiento físico. Incluso entre los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC), sólo unos pocos se inscriben en estos programas, a pesar de que pueden beneficiarse de forma importante de los entrenamientos físicos adaptados.

Aproximadamente, una cuarta parte de la población anciana padece ECV. Los cambios fisiológicos y mentales que ocurren en la edad avanzada pueden contribuir a la inactividad física, pero la actividad física regular puede frenar de forma efectiva los cambios relacionados con la edad, mejorar así el funcionamiento físico y alargar la supervivencia libre de enfermedad.

Valoración de la actividad física

Existen distintos métodos disponibles para la evaluación de la actividad física: el agua con doble marca, la calorimetría indirecta, la observación directa, los monitores de actividad (pedómetros, acelerómetros), los monitores de frecuencia cardíaca y cuestionarios o diarios de actividad. Para la forma física y la capacidad de ejercicio se usa una prueba de esfuerzo incremental máxima⁸⁰.

En la práctica clínica, la evaluación debe combinarse con el cálculo de riesgo de ECV total usando el método SCORE/Heart Score. En el caso de individuos con bajo riesgo, puede ser suficiente una entrevista breve sobre la actividad física de esa persona, pero en personas con alto riesgo esto puede completarse con una prueba de esfuerzo. La evaluación en adultos con ECV conocida se debe combinar con una prueba de esfuerzo para detectar isquemia miocárdica, estratificar según el riesgo y orientar sobre el manejo clínico.

Manejo del riesgo total de ECV: actividad física

- Se debe hacer hincapié en que los efectos positivos para la salud se producen con prácticamente cualquier incremento en la actividad física; pequeñas cantidades de ejercicio tienen un efecto aditivo; en el lugar de trabajo hay oportunidades para el ejercicio, por ejemplo, utilizando las escaleras en lugar del ascensor
- Se debe intentar encontrar actividades de ocio con las que se pueda disfrutar
- 30 minutos de ejercicio moderadamente intenso la mayoría de los días de la semana reducen el riesgo y mejoran la forma física
- Practicar ejercicio con la familia o los amigos tiende a mejorar la motivación
- Los beneficios añadidos incluyen sensación de bienestar, reducción del peso y mayor autoestima
- El aliento y el apoyo continuo de los médicos sobre la práctica de ejercicio pueden ayudar a largo plazo

Aspectos prácticos: manejo

En la población joven, la promoción de una buena forma física es una responsabilidad compartida entre los padres, el personal escolar, los profesionales de la salud, los políticos y la sociedad en general: cada niño en Europa debe tener acceso a períodos de actividad física diaria. Se necesita de más estudios para encontrar instrumentos capaces de medir la forma física y la actividad y crear programas para mejorar y mantener la actividad física.

La elección del estilo de vida, incluida la forma física mantenida, es responsabilidad exclusiva de cada persona. Esta elección puede tener el apoyo de la familia y los amigos, el entorno del trabajo, el acceso a actividades atractivas y asequibles durante el tiempo de ocio, y de campañas de promoción de salud. Se recomienda el ejercicio físico regular dentro de los recursos del lugar de trabajo. El objetivo último es realizar por lo menos media hora de actividad física la mayoría de los días de la semana, ya que cualquier aumento en la actividad se asocia a beneficios apreciables en la salud.

La intensidad puede definirse por la frecuencia cardíaca que se pretende alcanzar o por el esfuerzo percibido. Se recomienda una frecuencia cardíaca durante el máximo ejercicio de un 60-75% de la media de la frecuencia cardíaca máxima. Se puede aplicar la escala de Borg de esfuerzo percibido usando el nivel de «esfuerzo moderado». Esto se puede alcanzar fácilmente mediante una gran variedad de actividades como caminar enérgicamente o correr, montar en bicicleta, nadar, trabajar en el jardín o practicar danza aeróbica, tenis, golf o incluso esquí de fondo⁸¹.

Las recomendaciones para los pacientes con ECV conocida deben basarse en un juicio clínico exhaustivo que incluya una prueba de esfuerzo. La mayoría se va a beneficiar de un programa de rehabilitación cardíaca: además del ejercicio físico supervisado en grupos de pacientes, éste incluye orientación sobre el estilo de vida y apoyo, así como medidas dirigidas a reducir el riesgo. Si los pacientes prefieren realizar los programas en casa, van a necesitar de sus médicos recomendaciones claras, ánimos y un seguimiento regular. En el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, puede ser ventajoso realizar entrenamiento de intensidad moderada con intervalos dinámicos y entrenamiento de resistencia.

En el caso de personas mayores, se debe recomendar mantener una actividad física diaria de moderada a submáxima. Se deben aplicar los principios de cambios en el comportamiento, incluido el apoyo social, la autoeficacia y el refuerzo positivo, y los programas deben iniciarse a baja intensidad para ir aumentando gradualmente hasta una intensidad moderada. Los elementos esenciales de los programas de actividad para las personas mayores son una combinación de resistencia, fuerza, equilibrio y flexibilidad.

Incluso los pacientes ancianos con ECV pueden beneficiarse de los programas de rehabilitación: el entrenamiento físico es seguro y mejora la fuerza, la forma aeróbica, la resistencia y la función física, y no hay diferencias entre sexos en el resultado.

Así pues, la evaluación, la orientación y el apoyo en el mantenimiento de la actividad física son tareas básicas de los médicos y otros profesionales de la salud comprometidos con la prevención de la enfermedad cardiovascular.

FRECUENCIA CARDIACA

Antecedentes científicos

Se ha demostrado que el aumento de la frecuencia cardíaca está asociado a un aumento del riesgo de mortalidad de cualquier causa, mortalidad por ECV y desarrollo de ECV en la población general, hipertensos y diabéticos y en aquellos con enfermedad arterial coronaria preexistente^{82,83}. Esta relación también se ha observado en los modelos animales. Levine⁸⁴ ha demostrado una relación semilogarítmica inversa entre la frecuencia cardíaca y la esperanza de vida en los mamíferos. Se ha demostrado una reducción en el desarrollo de aterosclerosis en primates alimentados con una dieta rica en colesterol después de una reducción farmacológica o quirúrgica de la frecuencia cardíaca⁸⁵.

La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que esta relación es estrecha, gradual e independiente de otros factores, incluidas la PA y la actividad física. Mientras que prácticamente todos los estudios han demostrado un efecto significativo en varones, la relación entre la mortalidad por ECV y la frecuencia cardíaca elevada en mujeres y ancianos no ha sido estadísticamente significativa después de ajustes multivariados en algunos de estos estudios. El riesgo de muerte súbita en los varones está especialmente asociado a una frecuencia cardíaca elevada en reposo⁸⁶.

La baja frecuencia cardíaca puede tener efecto en las ECV a través de efectos antiarrítmicos o antiisquémicos. Otros mecanismos posibles son el efecto directo que tiene la frecuencia cardíaca elevada en la homeostasia, puede causar la progresión de la aterosclerosis.

No hay estudios clínicos que hayan investigado el efecto de reducir la frecuencia cardíaca en el pronóstico de personas asintomáticas. Los metaanálisis sobre el tratamiento con bloqueadores beta o con bloqueadores de los canales de calcio en pacientes que han tenido un IM y en pacientes con ICC han demostrado su efecto beneficioso^{87,88}. Los estudios han demostrado que el beneficio alcanzado está relacionado con el grado de reducción de la frecuencia cardíaca; sin embargo, no se sabe con seguridad si éste es el único mecanismo del beneficio de los bloqueadores beta⁸⁹.

Aspectos prácticos: manejo

En la población general se pueden recomendar medidas sobre el estilo de vida dirigidas a evitar una frecuencia cardíaca elevada. Estas medidas incluyen la actividad física regular, y evitar el estrés psicológico y el uso excesivo de estimulantes como la cafeína. No puede recomendarse la reducción farmacológica de la frecuencia cardíaca en la población asintomática.

Tanto los bloqueadores beta como los bloqueadores selectivos de los canales I_f son efectivos para el tratamiento de la angina⁹⁰. Los bloqueadores beta están recomendados en pacientes que han tenido un IM y en pacientes con ICC después de ajustar la dosis cuidadosamente.

PRESIÓN ARTERIAL

Antecedentes científicos

La PA elevada es un factor de riesgo de CI⁹¹, insuficiencia cardiaca, ECV, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal tanto en varones como en mujeres⁹¹⁻⁹⁴. Los niveles de PA se correlacionan inversamente con la función cognitiva, y la hipertensión se asocia a un aumento en la incidencia de demencia⁹⁵. La mortalidad por CI y accidentes cerebrovasculares aumenta de forma progresiva y lineal a partir de PA tan baja como 115 mmHg de presión sistólica y 75 mmHg de presión diastólica⁹⁶.

Además, los datos longitudinales obtenidos a partir del estudio de Framingham indican que los valores de PA en 130-139/85-89 mmHg se asocian a un aumento de más de 2 veces en el riesgo relativo de ECV, comparado con PA < 120/80 mmHg⁹⁷.

Se ha mantenido la clasificación de hipertensión utilizada en las guías de 2003 y 2007 de la ESH/ESC (tabla 4). La hipertensión sistólica aislada debe clasificarse utilizando los valores de PA indicados para la hipertensión sistólica-diastólica. Sin embargo, su asociación con una PA diastólica baja (60-70 mmHg), que indica una presión del pulso amplia, se debe considerar como un factor de riesgo más elevado.

Estratificación del riesgo y afección de los órganos diana

La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico depende no sólo del grado de PA, sino también del riesgo cardiovascular total, que precisa de una historia clínica cuidadosa, exploración física y pruebas de laboratorio para identificar: *a*) si hay ECV clínicamente establecida; *b*) si concurren otros factores de riesgo cardiovascular, y *c*) si hay ECV subclínica o daño de órganos terminales (un estadio intermedio en el continuo del riesgo cardiovascular). La enfermedad renal o cardiovascular clínicamente establecida aumenta notablemente el riesgo de episodios cardiovasculares ulteriores a cualquier grado de PA (tabla 5).

El concurso de otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, colesterol plasmático elevado, historia familiar de ECV prematura) también aumenta de forma importante el riesgo asociado a una elevación moderada de la PA (véanse las tablas de riesgo SCORE)⁴².

TABLA 4. Definición y clasificación de la presión arterial

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

La hipertensión sistólica aislada debe clasificarse (1, 2, 3) según los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados, siempre que los valores diastólicos sean < 90 mmHg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a las clasificaciones de hipertensión leve, moderada y grave, respectivamente. Estos términos se han omitido para evitar la confusión con la cuantificación del riesgo cardiovascular total.

Aspectos prácticos: manejo de la hipertensión arterial

¿A quién hay que tratar?

El término «tratamiento» debe considerarse en el sentido de manejo total. Esto significa una orientación detallada sobre el estilo de vida para todos los individuos con PA elevada y un uso sensato de medicación en algunos casos. La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico antihipertensivo depende de que haya ECV establecida, diabetes, enfermedad renal y afección de órganos diana; en las demás personas, es esencial el cálculo del SCORE de riesgo total de ECV (tabla 6). Las personas en quienes las determinaciones repetidas de PA muestran un grado de hipertensión de 2-3 (es decir, valores sistólicos ≥ 160 mmHg o valores diastólicos ≥ 100 mmHg) son, en general, consideradas candidatas a tratamiento antihipertensivo, porque un gran número de estudios clínicos controlados con placebo han demostrado de forma concluyente que, en pacientes con estos valores de PA, la reducción de la PA disminuye la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares⁹⁸⁻¹⁰¹. No obstante, el beneficio puede ser modesto en los casos en que el riesgo de ECV total sea bajo. En concreto, no hay resultados de estudios clínicos aleatorizados y controlados que guíen respecto al tratamiento farmacológico en, por ejemplo, mujeres jóvenes sin otros factores de riesgo. Los beneficios probables del tratamiento farmacológico deben sopesarse con relación a sus efectos secundarios, su coste, la utilización de recursos médicos y la conversión de personas sanas en «pacientes».

A todos los hipertensos de grados 1-3 se les debe proporcionar una valoración global de los factores de riesgo y una orientación apropiada sobre el estilo de vida después del diagnóstico de hipertensión, mientras que la rapidez en el inicio del tratamiento farmacológico depende del grado de riesgo cardiovascular total. El tratamiento farmacológico debe iniciarse rápidamente

TABLA 5. Factores que influyen en el pronóstico de la hipertensión

Factores de riesgo	Lesión de órganos diana	Diabetes mellitus	ECV establecida o enfermedad renal
<ul style="list-style-type: none"> Cifras sistólicas y diastólicas de PA 	<ul style="list-style-type: none"> HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell > 2.440 mm × ms) 	<ul style="list-style-type: none"> Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cerebrovascular: accidente isquémico; hemorragia cerebral; ataque isquémico transitorio
<ul style="list-style-type: none"> Cifras de presión de pulso (en ancianos) Edad (varones, > 55 años; mujeres, > 65 años) Tabaquismo 	<ul style="list-style-type: none"> o: HVI ecocardiográfica^a (IMVI: varones, ≥ 125 g/m²; mujeres, ≥ 110 g/m²) 	<ul style="list-style-type: none"> o: Glucosa plasmática poscarga > 110 mmol/l (198 mg/dl) 	
<ul style="list-style-type: none"> Dislipemia – CT > 5 mmol/l (190 mg/dl) o – cLDL > 3 mmol/l (115 mg/dl) o – cHDL: varones, < 1 mmol/l (40 mg/dl); mujeres, < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) o – TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Engrosamiento de la pared carotídea (grosor IM ≥ 0,9 mm) o placa Velocidad onda de pulso carótida-femoral > 12 m/s Índice de PA tobillo/brazo < 0,9 Índice de PA tobillo/brazo < 0,9 Aumento ligero de la creatinina plasmática: <ul style="list-style-type: none"> – Varones, 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl); – Mujeres, 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl) 		<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cardiaca: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria; insuficiencia cardiaca
<ul style="list-style-type: none"> Glucosa plasmática en ayunas, 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) Prueba de tolerancia a la glucosa anómala Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm los varones o > 88 cm las mujeres) Historia familiar de ECV prematura (varones a edad < 55 años; mujeres a edad < 65 años) 	<ul style="list-style-type: none"> Tasa estimada de filtración glomerular baja^b (< 60 ml/min/1,73 m²) o de aclaramiento de creatinina^c (< 60 ml/min) 		<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad renal: nefropatía diabética; daño renal (creatinina sérica: varones, > 133; mujeres, > 124 μmol/l) proteinuria (> 300 mg/24 h)
	<ul style="list-style-type: none"> Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o razón albúmina/creatinina 22 (varones) o ≥ 31 (mujeres) mg/g creatinina 		<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad arterial periférica Retinopatía avanzada: haemorragias o exudados, papiledema

C: colesterol; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IM: íntima-media; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; PA: presión arterial; TG: triglicéridos.

^aRiesgo máximo en el caso de HVI concéntrica: IMVI aumentado con una razón grosor de la pared/radio ≥ 0,42.

^bFórmula MDRD.

^cFórmula de Cockcroft-Gault.

La presencia de 3 de 5 de los factores que incluyen obesidad abdominal, glucosa plasmática en ayunas, PA ≥ 140/85 mmHg, cHDL bajo (varones, < 40 mg/dl o 1,03 mmol/l; mujeres, < 50 mg/dl o 1,29 mmol/l) y triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl o 1,7 mmol/l) indican síndrome metabólico.

en la hipertensión de grado 3, así como en los hipertensos de grados 1 y 2 con un riesgo cardiovascular total aumentado o muy aumentado (es decir, pacientes hipertensos con ECV establecida o enfermedad renal, afección de órganos diana (AOD), diabetes o un riesgo SCORE ≥ 5%). En los pacientes hipertensos de grados 1 o 2 con riesgo cardiovascular total moderado, el tratamiento farmacológico puede retrasarse algo para permitir la evaluación de los efectos que la orientación sobre el estilo de vida ha tenido en el riesgo total. Sin embargo, incluso en estos pacientes, la falta de control

de la PA después de un período adecuado sin tomar medidas farmacológicas debe conducir a instaurar el tratamiento farmacológico además de las medidas sobre el estilo de vida.

Cuando la PA inicial está dentro del rango normal (130-139/85-89 mmHg), la decisión sobre la intervención farmacológica depende mucho del riesgo cardiovascular total. En el caso de diabetes o historia de enfermedad cerebrovascular o coronaria, la evidencia¹⁰²⁻¹¹⁰ justifica la recomendación de iniciar un tratamiento farmacológico antihipertensivo (junto con cam-

TABLA 6. Manejo del riesgo total de ECV: presión arterial

SCORE Riesgo de ECV	Normal < 130/85	Normal alto 130-139/85-89	Grado 1 140-149/90-99	Grado 2 160-179/170-109	Grado 3 ≥ 180/110
Bajo < 1%	Orientación estilo de vida	Orientación estilo de vida	Orientación estilo de vida	Medicación si persiste	Medicación
Moderado 1-4%	Orientación estilo de vida	Orientación estilo de vida	+ Considerar medicación	Medicación si persiste	Medicación
Aumentado 5-9%	Orientación estilo de vida	+ Considerar medicación	Medicación	Medicación	Medicación
Muy aumentado ≥ 10%	Orientación estilo de vida	+ Considerar medicación	Medicación	Medicación	Medicación

En TODOS los casos hay que buscar y manejar todos los factores de riesgo. Aquellos con ECV establecida, diabetes o enfermedad renal tienen un riesgo notablemente más elevado, y es deseable una PA < 130/80 mmHg cuando sea factible. Para las demás personas, hay que evaluar el riesgo SCORE. Se debe tratar a quienes tengan lesión de un órgano diana como con «riesgo aumentado».

bios importantes en el estilo de vida) incluso en pacientes con PA en el rango alto de la normalidad, con ECV o diabetes asociadas.

¿Cómo hay que tratar?

Las intervenciones sobre el estilo de vida incluyen: reducción del peso en individuos con sobrepeso u obesos, reducción del uso de cloruro sódico a < 3,8 g/día (ingesta de sodio < 1,5 g/día, es decir, 65 mmol/día)¹¹¹; restricción del consumo de alcohol hasta no más de 10-30 g de etanol por día en varones (1-3 medidas estándar de licores, 1-3 vasos de vino o 1-3 botellas de cerveza) y 10-20 g de etanol por día en mujeres (1-2 de estas bebidas/día), y actividad física regular en individuos de vida sedentaria. Los hipertensos deben ser aconsejados, en general, sobre la necesidad de comer más fruta y verduras (4-5 raciones por día, es decir, 300 g)¹¹² y reducir el consumo de grasas saturadas y colesterol.

Fármacos antihipertensivos

El elevado número de estudios clínicos aleatorizados sobre tratamiento antihipertensivo, tanto los que comparan un tratamiento activo frente a placebo como los que comparan regímenes de tratamiento basados en compuestos diferentes, confirman que: a) los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la PA per se y no dependen fundamentalmente de los fármacos empleados, y b) los diuréticos tiazídicos (clortalidona e indapamida), los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina pueden reducir adecuadamente la PA y disminuir de forma significativa la morbimortalidad cardiovascular. Por lo tanto, todos estos fármacos son apropiados para iniciar y mantener el tratamiento antihipertensivo, ya sea como monoterapia o en combinación.

Dos recientes estudios clínicos a gran escala¹¹³⁻¹¹⁵ y un metaanálisis¹¹⁶ han concluido que los bloqueadores beta pueden tener escasa capacidad para proteger de los accidentes cerebrovasculares, a pesar de que son igualmente efectivos en la reducción de los episodios

coronarios y la mortalidad. Además, la administración de bloqueadores beta se ha demostrado beneficiosa en pacientes con angina, insuficiencia cardiaca e IM reciente^{87,117,118}. Así pues, se debe seguir considerando a los bloqueadores beta una opción válida para las estrategias de tratamiento antihipertensivo iniciales y posteriores. Sin embargo, pueden inducir ganancia de peso¹¹⁹, pueden tener efectos adversos en el metabolismo lipídico¹¹⁵ y pueden aumentar (respecto a otros fármacos) la incidencia de diabetes de nuevo inicio¹²⁰. Aunque estos efectos son modestos, deben usarse con precaución en pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos, incluido el síndrome metabólico y sus principales componentes^{121,122}. Esto se aplica también a los diuréticos tiazídicos, que tienen efectos dislipémicos y diabetógenos, sobre todo cuando se usan a dosis altas¹²⁰. Las tiazidas se han administrado frecuentemente junto con bloqueadores beta en estudios que han demostrado un exceso relativo de diabetes de nuevo inicio, lo que dificulta separar las contribuciones de los dos fármacos. Estos efectos metabólicos pueden ser menores con los bloqueadores beta vasodilatadores^{123,124}.

Los estudios clínicos que evalúan objetivos intermedios señalan otras diferencias entre varios fármacos o compuestos antihipertensivos: se ha descrito que los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina son particularmente efectivos para reducir la hipertrofia ventricular izquierda¹²⁵, incluido el componente fibrótico^{126,127} y la microalbuminuria y la proteinuria^{106,128-130}, y para preservar la función renal y retrasar la enfermedad renal terminal¹³⁰⁻¹³³. Los antagonistas del calcio, además de ser efectivos en la hipertrofia ventricular izquierda, parecen ser especialmente beneficiosos para frenar la progresión de la hipertrofia carotídea y la aterosclerosis¹³⁴⁻¹³⁶. Las evidencias sobre los beneficios de otras clases de fármacos antihipertensivos son mucho menores.

A menudo se necesita un tratamiento combinado para controlar la PA¹³⁷. Los fármacos de elección son los que tienen efectos de larga duración y una capacidad documentada para reducir la PA de forma efectiva durante más de 24 horas cuando se administran una vez por día. La simplificación del tratamiento mejora su cumplimiento¹³⁸ y, además, el control efectivo de la

PA las 24 horas tiene importancia pronóstica¹³⁹. Los fármacos de larga duración también minimizan las variaciones de la presión arterial, lo que puede conferir protección contra la progresión de la afección de los órganos diana y el riesgo de episodios cardiovasculares¹⁴⁰⁻¹⁴².

Presión arterial deseable

El principal objetivo del tratamiento de un paciente hipertenso es conseguir la máxima reducción en el riesgo total de morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Esto requiere el tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles que se han identificado, como el tabaquismo, la dislipemia o la diabetes, y el manejo adecuado de las afecciones asociadas, así como el tratamiento de la hipertensión per se.

Siempre que sea posible, la PA debe reducirse por debajo de 140/90 mmHg en todos los pacientes hipertensos que puedan recibir tratamiento farmacológico, y aún menores si la ausencia de efectos secundarios lo permite. En los pacientes diabéticos, el tratamiento antihipertensivo debe ser más intenso, y se ha propuesto como objetivo alcanzar valores < 130/80 mmHg. Este mismo objetivo es adecuado en los casos de enfermedad cardiovascular establecida cuando sea factible.

Duración del tratamiento

En general, el tratamiento antihipertensivo debe mantenerse indefinidamente. En la práctica clínica general, la hipertensión no se trata correctamente, y sólo una minoría de los pacientes alcanzan valores de presión arterial < 140/90 mmHg¹⁴³. Por lo tanto, aumentar el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo y conseguir un amplio control de la PA en la población representa un reto importante para la práctica clínica en el futuro.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Antecedentes científicos

La relación entre el aumento del colesterol plasmático y la enfermedad vascular aterosclerótica cumple todos los criterios de causalidad. La evidencia de que la reducción del colesterol plasmático disminuye el riesgo es igualmente inequívoca. Cuanto mayor es el riesgo, mayor es el beneficio. Una reducción del 10% del colesterol total en plasma se asocia a una reducción del 25% en la incidencia de enfermedad arterial coronaria después de 5 años, y una reducción del cLDL de 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) se acompaña de una disminución del 20% en los episodios de CI¹⁴⁴. A pesar de que la relación entre la reducción de la concentración de colesterol y el riesgo es muy estrecha, los datos de los estudios clínicos todavía no permiten definir un objeti-

vo concreto que alcanzar en la concentración del cHDL. El aumento de los triglicéridos plasmáticos avisa sobre la necesidad de buscar otros factores que pueden tener relación con lo que se ha llamado síndrome metabólico.

Aspectos prácticos: manejo

Tal como ocurre con el aumento de la PA, el primer principio de manejo es evaluar y controlar todos los componentes del riesgo total de ECV mediante una orientación adecuada sobre tabaquismo, ejercicio, nutrición y control de la PA.

En general, el colesterol plasmático total debe estar por debajo de 5 mmol/l (190 mg/dl), y el cLDL debe ser < 3 mmol/l (115 mg/dl). En los sujetos con más alto riesgo, sobre todo aquellos con ECV aterosclerótica clínicamente establecida, y en pacientes diabéticos, los objetivos del tratamiento deben ser menores: colesterol total < 4,5 mmol/l (~ 175 mg/dl), con opción de < 4 mmol/l (~ 155 mg/dl) si es factible; y cLDL < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl), con opción de < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl) si es factible. Si estos objetivos no son factibles, el riesgo total también puede reducirse haciendo un esfuerzo mayor para controlar los otros factores de riesgo.

¿Se deben administrar estatinas a todas las personas con enfermedad cardiovascular?

Las reducciones en el riesgo relativo parecen ser constantes para todas las concentraciones de lípidos, pero las reducciones en el riesgo absoluto son pequeñas en los pacientes con concentraciones lipídicas bajas, con poca evidencia de reducción en la mortalidad total. El uso universal de estatinas puede no ser realista en algunas economías.

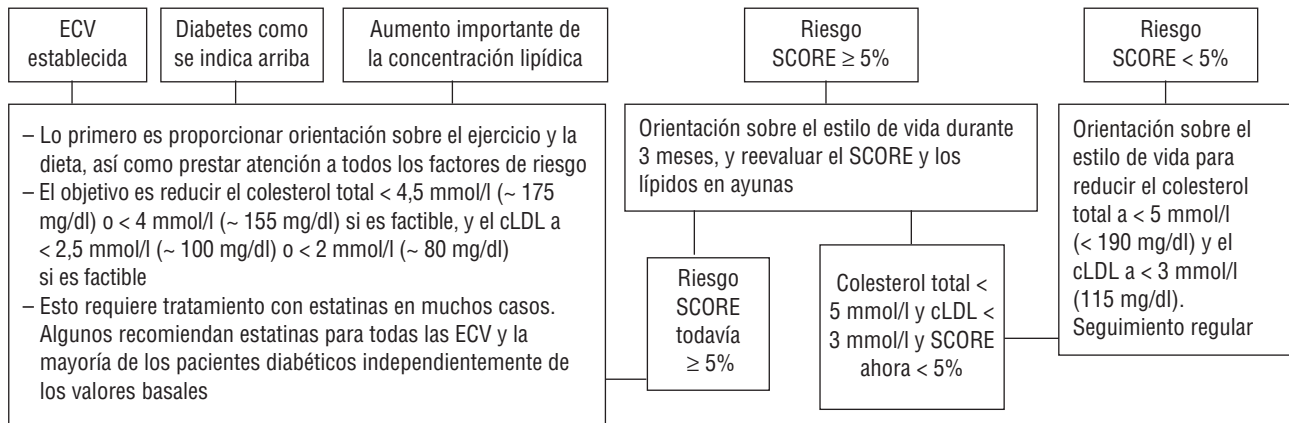
No hay objetivos específicos de tratamiento definidos para el cHDL y los triglicéridos, pero las concentraciones de cHDL < 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) en varones y < 1,2 mmol/l (~ 45 mg/dl) en mujeres y, de forma similar, los triglicéridos en ayunas > 1,7 mmol/l (~ 150 mg/dl) sirven como marcadores de un riesgo cardiovascular aumentado. Los valores de cHDL y triglicéridos deben usarse también como guía para la elección del tratamiento farmacológico.

Las personas asintomáticas con alto riesgo multifactorial de ECV, cuyos valores de colesterol total y cLDL sin tratar están próximos a 5 y 3 mmol/l, respectivamente, parecen beneficiarse de una reducción adicional del colesterol total hasta < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) y, si es factible, aún menos, y de una reducción adicional del cLDL hasta < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) y, si es factible, aún menos, con fármacos hipolipemiantes.

La tabla 7 resume el manejo de los lípidos plasmáticos en la práctica clínica. El primer paso es evaluar el

TABLA 7. Manejo del riesgo total de ECV: lípidos (*véase el comentario en la página 12e)

En TODOS los casos hay que buscar y manejar todos los factores de riesgo. Aquellos con ECV establecida, diabetes de tipo 2 o de tipo 1 con microalbuminuria o con hiperlipemia severa, ya tienen un riesgo elevado. Para las demás personas, se puede usar las tablas SCORE para calcular el riesgo total.



Los objetivos del tratamiento no están definidos para el cHDL y los triglicéridos, pero un cHDL < 1 mmol/l (40 mg/dl) para los varones y < 1,2 mmol/l (45 mg/dl) para las mujeres, y unos triglicéridos en ayunas de > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) son marcadores de riesgo cardiovascular aumentado.

riesgo cardiovascular total e identificar los componentes del riesgo que deben ser modificados. Si el riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años es < 5% y no va a exceder el 5% cuando se proyecta la combinación de factores de riesgo individuales a la edad de 60 años, se debe proporcionar una orientación profesional sobre la dieta, la actividad física regular y la necesidad de abandonar el hábito tabáquico para mantener bajo el riesgo cardiovascular. La evaluación del riesgo debe repetirse a intervalos de 5 años.

Obsérvese que la evaluación del riesgo total no se aplica a pacientes con hipercolesterolemia familiar, ya que un colesterol total > 8 mmol/l (~ 320 mg/dl) y un cLDL > 6 mmol/l (~ 240 mg/dl) colocan al paciente, por definición, en una situación de alto riesgo total de ECV, sobre todo porque habrá tenido alta concentración de colesterol desde la infancia. Este riesgo elevado justifica el tratamiento hipolipemiente incluso en sujetos jóvenes asintomáticos.

Cuando el riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años sea $\geq 5\%$ o vaya a ser $\geq 5\%$ en la combinación de factores de riesgo individuales proyectada a la edad de 60 años, se debe realizar un análisis completo de las lipoproteínas plasmáticas (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) y se debe proporcionar una orientación intensiva sobre el estilo de vida, en particular sobre la dieta y la actividad física. Si los valores de colesterol total y cLDL caen por debajo de 5 mmol/l (~ 190 mg/dl) y 3 mmol/l (~ 115 mg/dl), respectivamente, y el cálculo del riesgo total de ECV ha descendido a menos del 5%, esas personas deben recibir un seguimiento anual para asegurarse de que el riesgo cardiovascular se mantiene bajo sin medicación. Por el contrario,

cuando el riesgo total de ECV sigue siendo $\geq 5\%$, se debe considerar la administración de tratamiento farmacológico hipolipemiente para reducir aún más el colesterol total y el cLDL. Los objetivos en estos individuos en los que el riesgo elevado es persistente son reducir el colesterol total hasta < 4,5 mmol/l (~ 175 mg/dl), con opción de < 4 mmol/l (~ 155 mg/dl) si es factible, y reducir el cLDL hasta < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl), con opción de < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl) si es factible. Tal como se ha indicado antes, estos valores más bajos no son el objetivo del tratamiento de pacientes sin tratar que tienen valores más elevados. Es importante insistir en que los beneficios del tratamiento para reducir el colesterol dependen del riesgo inicial: cuanto mayor es el riesgo, mayor es el beneficio.

Debido a que el riesgo de ECV a lo largo de la vida en los pacientes diabéticos puede ser tan alto como en los no diabéticos con ECV previa, sobre todo cuando tienen otros factores de riesgo o microalbuminuria, es preciso realizar una prevención precoz e intensiva con fármacos hipolipemientes, incluso en pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo moderado^{145,146}.

A pesar de que los primeros estudios observacionales indicaban que el colesterol plasmático no está asociado con las tasas totales de accidente cerebrovascular y que la reducción del colesterol no disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular, la mayor parte de los grandes estudios clínicos con estatinas han demostrado una reducción significativa de las tasas de accidentes cerebrovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria o riesgo elevado de tenerla¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, debido a una reducción de las tasas de accidentes isquémicos¹⁵⁰. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad

cerebrovascular, así como los pacientes con EAP, merecen el mismo grado de atención al tratamiento de los lípidos plasmáticos que los pacientes con enfermedad arterial coronaria.

En todos los pacientes con síndrome coronario agudo, el tratamiento con estatinas debe iniciarse mientras están en el hospital¹⁵¹⁻¹⁵³. Este tratamiento tan precoz debe combinarse, no obstante, con cambios efectivos en el estilo de vida y, en especial, con una intervención sobre la dieta después del alta hospitalaria.

El beneficio de las estatinas parece aplicarse a ambos sexos y a la mayoría de los grupos de edad¹⁴⁵, aunque no se ha probado beneficio en mujeres sanas asintomáticas.

El actual arsenal de fármacos hipolipemiantes incluye los inhibidores de la hidroxil-3-metil-glutaril-CoA reductasa (estatinas), los fibratos, los quelantes de los ácidos biliares (resinas de intercambio aniónico), la niacina (ácido nicotínico) y los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (p. ej., ezetimiba). Las estatinas se han mostrado capaces no sólo de reducir la hiperlipemia, sino también de disminuir los episodios cardiovasculares y la mortalidad, así como la necesidad de cirugía de derivación aortocoronaria y varias formas de angioplastia coronaria. A las dosis más elevadas, las estatinas detienen la progresión o inducen la regresión de la aterosclerosis coronaria^{105,154}. Por lo tanto, deben utilizarse como fármacos de primera elección. Estos fármacos son fáciles de usar y grandes estudios clínicos¹⁴⁴ han demostrado que son seguros. La disfunción hepática es ocasional y reversible. La rabdomiólisis es rara; el dolor muscular intenso requiere la interrupción inmediata del tratamiento. Debido a que las estatinas se recetan como fármacos de administración a largo plazo, se debe prestar atención especial a las interacciones con otros fármacos (ciclosporina, macrólidos, antifúngicos azólicos, antagonistas del calcio, inhibidores de las proteasas, sildenafil, warfarina, digoxina, ácido nicotínico, fibratos, etc.), ya que muchos pacientes reciben tratamiento farmacológico para enfermedades concomitantes durante el tratamiento con estatinas¹⁵⁵.

Los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol pueden utilizarse en combinación con las estatinas en pacientes que no alcanzan los objetivos deseados con las estatinas. Los quelantes de los ácidos biliares también reducen el colesterol total y el cLDL, pero tienden a producir un aumento de los triglicéridos. Los fibratos y el ácido nicotínico se usan fundamentalmente para reducir los triglicéridos y aumentar el cHDL, mientras que los aceites de pescado (ácidos grasos omega-3) se usan para reducir los triglicéridos.

En algunos pacientes, es necesario realizar una terapia combinada con distintos fármacos hipolipemiantes para alcanzar los objetivos del tratamiento. La combinación de estatinas con fibratos se ha relacionado con una probabilidad moderadamente más alta de miopatía

y rabdomiólisis ocasional. Por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes y se les debe dar instrucciones precisas sobre los síntomas de alerta. No obstante, estos efectos adversos son muy raros y no deben ser la razón para denegar el tratamiento combinado a pacientes que realmente lo necesitan.

En algunos pacientes, no se pueden alcanzar los objetivos incluso después de administrar el tratamiento hipolipemiente máximo, aunque pueden beneficiarse del tratamiento en el grado en que se haya reducido el colesterol. El aumento de la atención hacia otros factores de riesgo ofrece una vía adicional para reducir el riesgo total.

DIABETES

Antecedentes científicos

La extensa bibliografía sobre diabetes, sus etapas precursoras y la ECV ha sido meticulosamente revisada en las guías recientes sobre diabetes, prediabetes y ECV creadas por el Grupo de Trabajo Conjunto de la ESC y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. Además del texto completo de las presentes guías, se remite al lector a ese documento⁵.

Aspectos prácticos: manejo

En sujetos con intolerancia a la glucosa, se ha demostrado que la progresión hacia la diabetes puede prevenirse o retrasarse mediante intervenciones sobre el estilo de vida. Incluso las intervenciones temporales parecen tener un impacto de larga duración años después del período de intervención.

En pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, los estudios clínicos aleatorizados demuestran consistentemente que un buen control metabólico previene las complicaciones microvasculares. En cuanto a la enfermedad macrovascular, la situación es menos clara. En la diabetes tipo 1, se han demostrado los efectos a largo plazo de un control metabólico óptimo en el riesgo de ECV, aunque esto puede estar mediado por el efecto en las complicaciones microvasculares. En la diabetes tipo 2, la evidencia combinada procedente de estudios epidemiológicos y estudios clínicos de intervención demuestra de forma sólida un efecto del control de la glucosa en el riesgo de ECV. Por consiguiente, hay buenas razones para intentar conseguir un buen control de la glucosa en los dos tipos de diabetes. En la diabetes tipo 1, el control de la glucosa requiere un tratamiento adecuado con insulina y un tratamiento profesional concomitante sobre la dieta. En la diabetes tipo 2, el primer tratamiento que hay que aplicar es una orientación profesional sobre la dieta, reducción del sobrepeso y aumento de la actividad física, seguido por un tratamiento farmacológico (tratamiento oral hipoglucemiante e insulina cuando sea necesario), con el objetivo de conse-

TABLA 8. Objetivos terapéuticos en pacientes con diabetes tipo 2

	Unidad	Objetivo
HbA _{1c} (alineado por DCCT)	HbA _{1c} (%)	≤ 6,5 cuando sea factible
Glucosa plasmática	Ayuno/preprandial mmol/l (mg/dl)	< 6,0 (110) cuando sea factible
	Posprandial mmol/l (mg/dl)	< 7,5 (135) cuando sea factible
Presión arterial	mmHg	≤ 130/80
Colesterol colesterol	mmol/l (mg/dl)	< 4,5 (175)
	mmol/l (mg/dl)	< 4,0 (155) cuando sea factible
Colesterol LDL	mmol/l (mg/dl)	< 2,5 (100)
	mmol/l (mg/dl)	< 2,0 (80) cuando sea factible

HbA_{1c}: glucohemoglobina.

guir un buen control de la glucosa. Los objetivos recomendados en el tratamiento para la diabetes tipo 2 se muestran en la tabla 8. Como las dianas del tratamiento son la glucohemoglobina (HbA_{1c}) y la glucosa, se debe prestar atención especial para evitar los episodios hipoglucémicos en pacientes que reciban tratamiento con insulina o fármacos estimuladores de la secreción de insulina (sulfonilureas, nateglinida y replaglinida), guiándose por la determinación de la glucosa por el propio paciente. Los objetivos de presión arterial y lípidos son, en general, más ambiciosos en el caso de pacientes diabéticos que en los sujetos no diabéticos.

SÍNDROME METABÓLICO

Antecedentes científicos

El síndrome metabólico describe un conjunto de factores de riesgo cardiovascular en individuos con obesidad o resistencia a la insulina. Este síndrome identifica a individuos con un riesgo de ECV aumentado según el conjunto de los factores de riesgo, pero no indica un riesgo de ECV por encima o por debajo del efecto de los factores de riesgo involucrados.

Síndrome metabólico

- El término «síndrome metabólico» se refiere a la combinación de varios factores que tienden a aparecer junto con la obesidad central (hipertensión, cHDL reducido, aumento de los triglicéridos, aumento de los azúcares sanguíneos) y aumentan el riesgo de diabetes y ECV
- Esto implica que, si se identifica uno de los componentes, está indicado realizar una búsqueda sistemática de los otros componentes, junto con un enfoque activo para manejar todos estos factores de riesgo
- La actividad física y el control del peso pueden reducir radicalmente el riesgo de diabetes de los pacientes con síndrome metabólico

Aspectos prácticos: manejo (*)

El diagnóstico del síndrome metabólico es de extrema importancia en sujetos no diabéticos como indicador de un aumento del riesgo de que se desarrollen diabetes tipo 2 y ECV. No obstante, el interés que suscita el síndrome metabólico no debe reemplazar el uso de otras herramientas similares de clasificación del riesgo a la hora de identificar a los individuos en situación de alto riesgo de ECV. Entre las distintas definiciones de síndrome metabólico formuladas por grupos de expertos nacionales e internacionales, la definición original del NCEP-ATP III y su revisión recomendada por la American Heart Association (AHA) y el NHLBI^{156,157} (tabla 9) y la definición creada por el Panel de Consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹⁵⁸ (tabla 10) se han desarrollado para uso clínico, aunque es importante señalar que las prevalencias obtenidas con estas definiciones no son en absoluto similares y los individuos identificados con síndrome metabólico son diferentes en gran medida. La prevalencia del síndrome metabólico es claramente mayor con la revisión del AHA/NHLBI de la definición del NCEP-ATP III que con la definición original del NCEP-ATP III y la definición de la IDF. Esto se debe fundamentalmente a un valor de corte más bajo para la alteración de la glucemia en ayunas en las dos definiciones nuevas, aunque en la definición de la IDF también contribuye el énfasis que se ha puesto en la obesidad central definida por valores de corte estrictos. La definición original del NCEP-ATP III es más robusta en la predicción del riesgo de ECV, con un valor predictor positivo más alto que la definición revisada del NCEP-ATP III y la de la IDF.

El estilo de vida ejerce una fuerte influencia en todos los componentes del síndrome metabólico y, por lo tanto, se debe hacer hincapié en la importancia que

(*) La prevalencia de síndrome metabólico en la población laboral del estudio MESYAS fue del 6% en varones y el 3% en mujeres entre 20 y 60 años¹.

¹Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. Rev Esp Cardiol. 2005;58:797-806.

TABLA 9. Definiciones originales y revisadas por NCEP-ATP III del síndrome metabólico

Al menos 3 de los siguientes 5 componentes

Obesidad central: perímetro de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres

Triglicéridos elevados: $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl)

cHDL bajo: < 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl) en varones y < 1,29 mmol/l (< 50 mg/dl) en mujeres

Aumento de la presión arterial: PA sistólica ≥ 130 mmHg y/o PA diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada

Alteración de la glucemia en ayunas: glucosa plasmática en ayunas $\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl) ($\geq 5,6$ mmol/l [≥ 100 mg/dl])^a o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada

PA: presión arterial.

^aLa versión revisada recomendada por la AHA/NHLBI utiliza valores de corte más bajos para la alteración de la glucemia en ayunas.**TABLA 10. Definición del síndrome metabólico según la Federación Internacional de Diabetes (IDF)**

Obesidad central definida por el perímetro de la cintura ajustado según las etnias ≥ 94 cm para varones europeos, ≥ 80 cm para mujeres europeas y por 2 componentes cualesquiera de los siguientes 4:

Triglicéridos elevados: $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica

cHDL bajo: < 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl) en varones, < 1,29 mmol/l (< 50 mg/dl) en mujeres o tratamiento específico para esta anomalía lipídica

Aumento de la presión arterial: PA sistólica > 130 mmHg y/o PA diastólica > 85 mmHg o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada

Alteración de la glucosa en ayunas: glucosa plasmática en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada

PA: presión arterial.

tienen los cambios profesionalmente supervisados en el estilo de vida sobre el manejo del síndrome metabólico, con especial atención a la reducción del peso corporal y el aumento de la actividad física. La hipertensión arterial, la dislipemia y la hiperglucemia (en el rango diabético) pueden, no obstante, necesitar un tratamiento farmacológico adicional, tal como se recomienda en las presentes guías.

FACTORES PSICOSOCIALES

Antecedentes científicos

Hay cada vez más evidencias científicas de que los factores psicosociales contribuyen, de forma independiente, al riesgo de CI incluso después del control estadístico para los efectos de los factores de riesgo estándar¹⁵⁹. Además de aumentar el riesgo de un primer episodio y empeorar el pronóstico en los casos de CI, estos factores pueden actuar como barreras al cumpli-

miento terapéutico y los esfuerzos para mejorar el estilo de vida y promover la salud y el bienestar en pacientes y poblaciones.

Se ha demostrado que los siguientes factores de riesgo psicosociales son capaces de condicionar el riesgo de contraer CI y pueden perjudicar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con CI:

- Nivel socioeconómico bajo.
- Aislamiento social y falta de apoyo social.
- Estrés en el trabajo y en la vida familiar.
- Emociones negativas, como depresión y hostilidad.

Actualmente es evidente que los factores de riesgo psicosociales no ocurren de forma aislada, sino que tienden a agruparse en los mismos individuos y grupos, como aquellos con NSEB. Además de los hábitos de riesgo para la salud, como el tabaquismo y la alimentación poco saludable, las personas con factores de riesgo psicosociales como la depresión también tienen mayor probabilidad de expresar características fisiológicas como cambios autonómicos, endocrinos e inflamatorios involucrados en el desarrollo de ECV.

También se están acumulando evidencias sobre los métodos de intervención terapéuticos y preventivos que contrarrestan el efecto de los factores de riesgo psicosociales y promueven un estilo de vida y unos hábitos saludables^{44,45,160}. Diversas intervenciones psicosociales han mostrado efectos beneficiosos en la angustia y los factores de riesgo fisiológicos^{44,46}, y algunos estudios han demostrado mejoras en los resultados clínicos de la ECV, sobre todo en varones blancos y en pacientes que consiguen los objetivos de la intervención. Los tratamientos de grupo sobre comportamientos específicos para mujeres con CI pueden ser útiles para reducir la angustia y el agotamiento. En pacientes con CI y depresión grave asociada, pueden administrarse inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para tratar la depresión y mejorar la calidad de vida. Los resultados de los estudios clínicos no aleatorizados indican que estas sustancias también pueden mejorar el pronóstico de pacientes deprimidos.

Aspectos prácticos: manejo de los factores de riesgo psicosociales en la práctica clínica (*)

1. Se deben evaluar en todos los pacientes los factores de riesgo psicosociales, como la depresión y la hostilidad, el NSEB, el aislamiento social y el estrés crónico, mediante una entrevista clínica con un cuestionario estándar. Albus et al¹⁶¹ proporcionan una selección de las herramientas de detección.

(*) Una alternativa a la pregunta sobre el bajo nivel socioeconómico sería: «¿Cuál es su nivel de estudios?».

2. Algunas de las preguntas centrales para la evaluación de los factores de riesgo psicosocial son las que se mencionan a continuación. Es importante señalar que estas preguntas tan directas deben ser formuladas de forma más sutil si se pretende entablar una relación de comunicación constructiva con el paciente:

– **NSEB.** ¿Su nivel de estudios corresponde únicamente al de la enseñanza obligatoria? ¿Es usted un trabajador manual?

– **Aislamiento social.** ¿Vive solo? ¿Tiene alguna persona de confianza próxima? ¿Tiene alguna persona que lo ayude en caso de enfermedad?

– **Estrés laboral y familiar.** ¿Tiene suficiente control sobre el cumplimiento de las exigencias del trabajo? ¿La recompensa que recibe es adecuada a su esfuerzo? ¿Tiene problemas serios con su cónyuge?

– **Depresión.** ¿Se siente triste, deprimido y desesperanzado? ¿Ha perdido el interés y el placer por la vida?

– **Hostilidad.** ¿Se siente enfadado a menudo por cosas insignificantes? Si alguien lo irrita, ¿suele hacerse lo saber a su pareja? ¿Se siente molesto a menudo por los hábitos de otras personas?

3. Se debe tratar con el paciente la relevancia de la calidad de vida y el resultado médico.

4. Hay que utilizar los principios de buena comunicación y orientación sobre el comportamiento descritos antes.

5. Los pacientes con NSEB precisan un esfuerzo preventivo especial.

6. En los pacientes de alto riesgo o en aquellos con ECV establecida y factores de riesgo psicosociales, hay que prescribir una intervención multimodal sobre el comportamiento, que integre la orientación individual o de grupo para los factores de riesgo psicosociales y que ayude a hacer frente al estrés y la enfermedad.

7. Se debe derivar a un especialista en caso de angustia emocional clínicamente significativa. Los pacientes con depresión clínica deben recibir psicoterapia o medicación antidepresiva, preferentemente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de acuerdo con las guías establecidas. Quienes no acepten el tratamiento deben ser objeto de estrecho seguimiento y se les debe volver a ofrecer tratamiento si la depresión persiste durante más de 4-6 semanas.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y FACTORES HEMOSTÁTICOS

Antecedentes científicos

Los factores de riesgo pueden clasificarse en las siguientes categorías jerárquicas: clásicos, establecidos, emergentes y putativos, y también como marca-

dores de riesgo. El nivel más alto de clasificación alcanzado hasta ahora por el grupo heterogéneo de factores que se comenta en estas guías es el de «emergentes», pero muchos se encuentran en fase de investigación activa en estudios clínicos y epidemiológicos. Estos factores se relacionan con muchos sistemas biológicos diferentes, como los que regulan las plaquetas, la coagulación, la fibrinólisis, la función endotelial y la respuesta inflamatoria. Interactúan de un modo que aún no se comprende del todo, pero sobre ello hay considerable interés y logros científicos. Además de su potencial utilidad en la predicción del riesgo de ECV a largo plazo, se han demostrado estrechas relaciones entre marcadores inflamatorios y obesidad y diabetes, lo que refuerza el interés por su investigación científica.

Hay sólida evidencia a partir de estudios patológicos^{162,163} y epidemiológicos¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ de que los marcadores circulantes de la inflamación activa y la hemostasia están en estrecha relación con IM fatal y no fatal. En una serie de casos de gran tamaño, proveniente de una base de datos nacional de atención primaria, se ha demostrado que el primer IM y el primer accidente cerebrovascular son mucho más comunes después de una infección respiratoria o urinaria reciente, y que el riesgo más alto se producía en los primeros 3 días después del diagnóstico (riesgos relativos, 5 y 3,2, respectivamente), y se reduce durante las siguientes semanas¹⁶⁸. Un informe europeo reciente, parte del estudio MONICA de la OMS, ha demostrado que las cifras poblacionales de ciertos factores hemostáticos difieren entre los centros y los países participantes y hay una relación significativa con el aumento de CI en los centros.

Los estudios epidemiológicos prospectivos también han vinculado los marcadores inflamatorios con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y la interleucina 6 (IL-6), una citocina proinflamatoria, con la ICC. Algunos estudios han demostrado que la predicción del riesgo de CI y de CI y accidente cerebrovascular puede mejorarse con la adición de estos nuevos factores de riesgo a modelos de riesgo que incluyan todos los factores de riesgo establecidos. Un informe reciente en Estados Unidos ha propuesto que se utilice la proteína C reactiva (PCR) como una «opción»¹⁶⁹ en las guías actuales, aunque esta propuesta se ha cuestionado tanto allí como en Europa^{170,171}.

Por lo tanto, la incorporación de la PCR y otros factores de riesgo emergentes para la predicción del riesgo cardiovascular en la práctica clínica habitual puede ser prematura, y se han propuesto criterios para su evaluación rigurosa. Estos criterios incluyen, entre otros: aplicabilidad a todos los episodios cardiovasculares clínicos relevantes; capacidad para predecir en un seguimiento a corto, intermedio o largo plazo; determinaciones estandarizadas; evaluación de la variabilidad; grado de correlación con los factores de riesgo establecidos, y mejora en la pre-

dicción general. Se ha llevado a cabo un gran número de metaanálisis de estudios epidemiológicos observacionales, por ejemplo para la PCR¹⁷² y el fibrinógeno¹⁷³. Estos metaanálisis van a proporcionar evidencias sobre la posible utilidad de los factores de riesgo emergentes en la práctica clínica futura; pero las investigaciones actuales de los determinantes de los marcadores inflamatorios, que incluyen la actividad física, factores relacionados con la dieta, el alcohol y la pérdida de peso como factores protectores y las infecciones como la periodontitis como factores de riesgo tratables, animan a un examen más detallado de este grupo de marcadores en investigaciones futuras.

Otro aspecto importante relacionado con estos metaanálisis es que la PCR (así como el fibrinógeno y posiblemente otros biomarcadores) a menudo está interferido por otras variables que no se pueden medir y está sujeta a una causalidad inversa (es decir, la enfermedad preclínica produce un aumento de la PCR). Por consiguiente, los metaanálisis a gran escala, como los que se han citado más arriba, caen en la trampa de promover la idea de que hay evidencia sólida sobre el vínculo causal. Diversos grupos han llevado a cabo un enfoque alternativo, el examen directo de los genotipos, que ha demostrado que los genotipos de PCR que codifican para concentraciones elevadas de PCR circulantes no tienen relación con ECV o factores de riesgo. No obstante, un gran metaanálisis de siete genes hemostáticos ha demostrado que las variantes del gen del factor V y del gen de la protrombina pueden estar moderadamente asociadas al riesgo de enfermedad coronaria¹⁷⁴.

FACTORES GENÉTICOS

La información genética se divide en tres categorías: historia familiar, fenotipos y genotipos.

Historia familiar: antecedentes científicos

Algunos estudios han establecido la importancia que tiene la historia familiar como factor de riesgo coronario de CI, y han demostrado que el riesgo por historia familiar de CI precoz (en familiares de primer grado, varones de edad < 55 años y mujeres de edad < 65 años) varía entre 1,5 y 1,7, y es independiente de factores de riesgo clásico de CI^{175,176}.

El riesgo de CI aumenta con:

- Antecedentes en familiares de primer grado (padres, hijo, hija, hermano o hermana), segundo grado (abuelos, tía o tío) o tercer grado (primo).
- A medida que aumenta el número de miembros de la familia con CI.
- Cuanto más temprana sea la edad de los miembros de la familia en que se desarrolla CI.

Historia familiar: aspectos prácticos

Por lo tanto, se debe realizar una evaluación de los factores de riesgo y una historia familiar de CI prematura, que incluya una historia detallada y un esquema del árbol genealógico, en los familiares de primer grado de cualquier paciente en que se desarrolle enfermedad coronaria antes de los 55 años en los varones o los 65 años en las mujeres. Se debe ofrecer asesoramiento sobre el estilo de vida y, cuando sea apropiado, manejo terapéutico de los factores de riesgo a los miembros de las familias en que la enfermedad coronaria sea muy prevalente.

Fenotipos: antecedentes científicos

El estudio de los determinantes genéticos de los «fenotipos» involucrados en la fisiopatología de la CI (dislipemia, hipertensión, disfunción endotelial, diabetes, hipertrofia cardíaca y vascular y aterosclerosis) tiene muchas probabilidades de ser clínicamente relevante, y cada paciente tiene sus propios determinantes genéticos y ambientales.

De muchos de estos fenotipos (rasgos cuantificables) hay buena evidencia de su fuerte determinación genética, que normalmente se valora por su «heredabilidad». Por ejemplo, de los rasgos de apoproteínas y lípidos, la heredabilidad varía entre el 40 y el 60%¹⁷⁷; de la lipoproteína (a) [Lp(a)] plasmática, la heredabilidad es > 90%¹⁷⁸. Puesto que los metaanálisis demuestran que la concentración de Lp(a) tiene un riesgo de CI 1,6 veces mayor¹⁷⁹, un efecto de magnitud equivalente al del tabaquismo, el gen de la Lp(a) aparece como un factor genético importante para la CI.

Los resultados indican un grado de heredabilidad entre moderado y alto de los factores de riesgo emergentes, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM), la IL-6, la fosfolipasa A2 (PLA2) y otros^{180,181}.

Genotipos: antecedentes científicos

La cantidad de rasgos que se relacionan con el riesgo de CI están influidos tanto por factores ambientales como genéticos. El concepto de interacción entre genes y ambiente es necesario para entender cómo se puede utilizar la información genética para una evaluación precisa del riesgo¹⁸², y es probable que este aspecto sea de la mayor importancia en la investigación del futuro. Los polimorfismos genéticos se definen como variantes de la secuencia que ocurren con una frecuencia > 1%. Incluyen polimorfismos de un único nucleótido (SNP), así como variantes en la inserción/delección y en el número de copias, que han demostrado ser muy comunes en estudios recientes¹⁸³.

Un gran número de genes «candidatos» ya ha sido investigado por su relación con las características de la CI y por el riesgo de CI en sí.

Muchas variantes en genes involucrados en el metabolismo lipídico (como, p. ej., la apolipoproteína E [apoE], la apolipoproteína B [apoB], la lipoproteína lipasa [LPL] y la proteína de transferencia del éster de colesterol [CETP]), la coagulación (el inhibidor 1 del activador del plasminógeno [PAI1], la glucoproteína IIb/IIIa [GPIIb/IIIa] y el factor V [FV]) y diferentes aspectos de la función endotelial (la óxido nítrico sintetasa endotelial [eNOS], la metileno tetrahidrofolato reductasa [MTHFR] y la ECA)¹⁸⁴ parecen tener relación con efectos estadísticamente significativos, aunque modestos, en el riesgo.

Pruebas basadas en el ADN para la predicción del riesgo

Los algoritmos actualmente disponibles para la predicción del riesgo de CI que se basan en los factores de riesgo convencionales^{185,186} presentan una tasa de predicción muy baja, por ejemplo, del 11% en un seguimiento de 10 años en varones sanos de Reino Unido, y esto puede mejorarse con la inclusión de genotipos de riesgo¹⁸⁷.

Los estudios de simulación han demostrado¹⁸⁸ que sólo se necesitan unos 20 genes para explicar el 50% de la carga de una enfermedad en la población si los genotipos predisponentes son comunes (> 25%), incluso cuando la proporción de riesgo individual es relativamente baja (es decir, que aumenta el riesgo en sólo un 20-50%).

Aspectos prácticos

Pruebas basadas en el ADN para la predicción del riesgo

De momento las pruebas basadas en el ADN no añaden demasiado al diagnóstico o al manejo del paciente. A largo plazo, la comprensión de la etiología de la enfermedad en cuanto a sus determinantes genéticos puede ser útil para identificar a los individuos con alto riesgo y para adaptar el manejo terapéutico a la dotación genética individual.

Farmacogenética

Actualmente, hay pocos datos en el campo de las ECV para saber cuál es la mejor elección de los fármacos disponibles según la composición genética individual o para evitar efectos secundarios peligrosos.

Faltan muchos trabajos para conocer el auténtico potencial de este campo.

Dislipemias familiares severas y enfermedad arterial coronaria

Existen muchas enfermedades hereditarias extremadamente raras en las que los lípidos plasmáticos son

anormales y el riesgo de CI está alterado. Nos vamos a centrar únicamente en las tres más comunes.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

Antecedentes científicos. La HF tiene una prevalencia estimada de 1/500¹⁸⁹. Se caracteriza por una hipercolesterolemia debida a concentración elevada de LDL, xantomas, CI prematura y una historia familiar con una o más de estas características. La angina, el infarto de miocardio o la muerte ocurren típicamente en varones entre los 30 y los 50 años de edad, y en mujeres entre los 50 y los 70 años¹⁹⁰, y los fumadores, los hipertensos y los individuos que presenten otros factores de riesgo tienen un riesgo particularmente elevado. Se han desarrollado diversos métodos con distintas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico clínico de HF¹⁹¹⁻¹⁹³, pero el estándar es una combinación de factores clínicos y bioquímicos y que se detecten cambios en el ADN causantes de enfermedad, lo que proporciona la mayor utilidad clínica.

La HF es un trastorno hereditario autosómico dominante, causado normalmente por una mutación en el gen del receptor de la LDL (*LDLR*). Hasta la fecha se han identificado en todo el mundo más de 700 mutaciones diferentes (datos disponibles en: <http://www.ucl.ac.uk/fh>), aunque el espectro dentro de un único país es mucho más pequeño^{194,195}. Comprobar las deleciones y las traslocaciones del gen de la *LDLR* es posible mediante una técnica denominada prueba de amplificación multiplexada dependiente del ligando (MLPA)¹⁹⁶, y se sabe que hasta un 5% de los pacientes con HF pueden presentar este tipo de deleción¹⁹⁷.

Alrededor del 3% de los pacientes con HF de Reino Unido, el norte de Europa y Estados Unidos presentan una mutación específica en el gen de la *apoB-100*, el ligando para el receptor de las LDL. Este trastorno se ha denominado *apoB-100* defectuosa familiar (FDB)¹⁹⁸. La FDB es más suave que la *HF-LDLR*, pero la hipercolesterolemia se desarrolla durante la infancia y en algunos individuos aparece CI prematura.

Recientemente se han identificado defectos en un tercer gen denominado proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*), que causa hipercolesterolemia monogénica¹⁹⁹. Estas mutaciones pueden producir un aumento de la degradación de los receptores de LDL, reducción del número de receptores en la superficie celular e hipercolesterolemia monogénica.

Utilizando las técnicas de diagnóstico genético actualmente disponibles en la práctica clínica¹⁹²⁻¹⁹⁴, es posible demostrar una mutación en el gen de la *LDLR*, *PCSK9* o *apoB* en hasta un 80-90% de los pacientes clínicamente diagnosticados, aunque normalmente sólo puede hacerse en el contexto de la investigación. Estos servicios especializados están disponibles en varios países europeos^{194,195,200-202}, aunque cada país debe tener su propio programa de estudio genético para la HF, porque el espectro de mutaciones varía de un país a otro.

Los datos actuales señalan claramente que la evaluación del ADN para la HF complementa las determinaciones de colesterol en el chequeo en cascada para identificar de forma definitiva a los sujetos afectados^{203,204}.

Aspectos prácticos. Debido al alto riesgo de CI, los pacientes con hipercolesterolemia familiar deben ser tratados de forma agresiva con estatinas cuando son jóvenes. Se debe ofrecer y proporcionar asesoramiento sobre el estilo de vida. Se debe realizar una evaluación en cascada para identificar a los familiares afectados. Es probable que se tenga que realizar tanto un diagnóstico fenotípico como uno genotípico para obtener resultados diagnósticos y terapéuticos óptimos.

Hiperlipemia familiar combinada (HFC)

Antecedentes científicos. Es la más común de las hiperlipemias graves²⁰⁵, con una prevalencia de quizás 1/100. La HFC probablemente sea más poligénica/multifactorial que la HF. El principal gen determinante del fenotipo de HFC se ha encontrado en familias finlandesas, y se ha identificado como el gen para el factor 1 regulador de la vía ascendente (USF1), uno de los principales controladores de la homeostasis de los lípidos y la glucosa²⁰⁶.

Aunque no se ha podido identificar una mutación específica en el gen *USF1* en los pacientes con HFC, la presencia de un haplotipo común compuesto por varias SNP se ha asociado al riesgo de HFC²⁰⁷.

Aspectos prácticos. Debido al alto riesgo de CI, los pacientes con HFC deben ser tratados con hipolipemiantes y asesoramiento sobre el estilo de vida. Actualmente se tiene poca experiencia para justificar la utilidad clínica de la evaluación en cascada para la identificación de los familiares afectados, aunque es probable que sea beneficioso.

Síndromes familiares de deficiencia de lipoproteínas de alta densidad

Antecedentes científicos. La relación inversa e independiente entre el cHDL y el riesgo de episodios de CI fatales y no fatales se ha establecido a partir de estudios clínicos y epidemiológicos. Una baja concentración de cHDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) se ha convertido en una parte de los algoritmos multiparamétricos utilizados para la evaluación del riesgo de ECV^{185,186}.

Se puede asumir que los pacientes con una concentración de cHDL por debajo del percentil 5 en una determinada población tienen una deficiencia monogénica de HDL²⁰⁸.

Aspectos prácticos. Hay que descartar causas secundarias y realizar una exploración física cuidadosa en

pacientes con concentración muy baja o ausencia de HDL. Se deben iniciar estudios familiares para demostrar la transmisión vertical del fenotipo de escaso cHDL. Como en la actualidad no está normalmente disponible ningún fármaco para aumentar el cHDL en pacientes con deficiencia familiar de cHDL, estos pacientes tienen que ser tratados por los otros factores de riesgo.

NUEVOS MÉTODOS DE IMAGEN PARA DETECTAR A INDIVIDUOS ASINTOMÁTICOS CON RIESGO ELEVADO DE EPISODIOS CARDIOVASCULARES

Antecedentes científicos

Uno de los principales objetivos de un programa de detección de ECV debe ser la identificación de los individuos aparentemente sanos que tienen enfermedad arterial asintomática, con el fin de frenar la progresión de la enfermedad aterosclerótica, inducir su regresión y, sobre todo, reducir el riesgo de las manifestaciones clínicas. La revolución tecnológica ha influido claramente en la toma de decisiones en los pacientes cardiovasculares, y esto puede aplicarse también a la detección precoz de la enfermedad, incluso en pacientes asintomáticos.

En el caso de la enfermedad arterial coronaria, las consecuencias de la aterosclerosis coronaria se pueden evaluar de forma objetiva mediante procedimientos no invasivos utilizando diversas técnicas, como ECG con pruebas de esfuerzo en bicicleta o cinta rodante, ecocardiografía de estrés o gammagrafía radionucleica. Estas técnicas se usan habitualmente en la clínica en los programas diagnósticos; raramente se han utilizado como herramientas de detección poblacional. Desde hace poco están disponibles nuevas técnicas para detectar lesiones coronarias.

La IRM se ha evaluado como instrumento para valorar la presencia o ausencia de estenosis arterial coronaria. El valor de esta técnica para la detección de la estenosis arterial coronaria todavía se está cuestionando. La sensibilidad, la especificidad y la solidez de esta técnica no son lo suficientemente altas para realizar un cribado de las estenosis coronarias en personas asintomáticas.

Un enfoque potencialmente más útil para la estratificación del riesgo es realizar una imagen in vivo de la pared arterial mediante IRM. La IRM in vitro es capaz de diferenciar entre los componentes de la placa de muestras arteriales de carótida, aorta y coronaria obtenidos de autopsias. De momento, la IRM es una herramienta de investigación prometedora, pero su uso se limita a un pequeño número de laboratorios de investigación. Por lo tanto, el uso de la IRM todavía no es apropiado para la identificación de pacientes con riesgo elevado de enfermedad arterial coronaria.

Las calcificaciones coronarias forman parte de la aterosclerosis de las arterias coronarias. Por lo común ocurren como lesiones ateroscleróticas dentro de la capa de la íntima exclusivamente y no se encuentran en paredes vasculares coronarias sanas. Por otra parte, las arterias coronarias afectadas por aterosclerosis no siempre muestran calcificaciones. La cantidad de calcificaciones coronarias se correlaciona con la carga de placa coronaria total. Es importante señalar que la calcificación coronaria no es un indicador de la estabilidad o inestabilidad de la placa aterosclerótica.

Los recientes desarrollos tecnológicos de la TC convencional han dado lugar a dispositivos de TC multicorte (MS-TC)²¹⁵. Con el uso de MS-TC es posible obtener una definición clara de los vasos coronarios en la mayoría de los pacientes. No obstante, la principal utilidad de esta técnica parece ser su valor predictivo negativo, próximo al 98% en algunos estudios. Este valor predictivo negativo tan alto lleva a considerar el uso de MS-TC para estudiar a ciertos subgrupos de la población con alto riesgo. Aun así, se requiere de estudios prospectivos para determinar con mayor claridad qué población puede beneficiarse más de esta tecnología.

Aunque actualmente la detección del calcio se usa ampliamente, no debe utilizarse arbitrariamente como método de exploración. Hace falta realizar estudios prospectivos que muestren el beneficio claro para cada subgrupo en que la MS-TC sea útil.

Los estudios poblacionales han demostrado una correlación entre la gravedad de la aterosclerosis en un territorio arterial y la implicación de otras arterias. Las lesiones ateroscleróticas en las arterias carótidas y en las piernas son más asequibles a las exploraciones no invasivas que las lesiones de las arterias coronarias o intracerebrales. Por lo tanto, la detección precoz de enfermedad arterial en individuos aparentemente sanos también se ha centrado en el territorio arterial periférico y en las arterias carotídeas. Recientemente se ha descubierto que las características de la placa carotídea evaluadas por US son predictoras de los episodios cerebrales isquémicos ulteriores. Los pacientes con placas estenóticas ecotransparentes presentaban un riesgo mucho más alto de episodios y accidentes cerebrovasculares que los individuos con otros tipos de placa.

Un índice tobillo-brazo (ITB) < 0,9 refleja estenosis $\geq 50\%$ entre la aorta y las arterias distales de las piernas. Debido a sus mayores sensibilidad y especificidad (ambas > 90%), un ITB < 0,9 se considera un signo fiable de enfermedad vascular periférica. En los individuos asintomáticos de más de 55 años de edad, se puede encontrar un ITB < 0,9 en un 12-27%. Incluso en la población anciana (71-93 años), un ITB bajo sirve para identificar al subgrupo con mayor riesgo de CI.

Recientemente se ha demostrado que la extensión de la aterosclerosis en las arterias de la retina se correlaciona con la extensión de la carga total de placas co-

ronarias. La aterosclerosis de las arterias de la retina también se correlaciona estrechamente con la concentración de colesterol plasmático total, cLDL, triglicéridos y apoB. Puesto que la oftalmoscopia es una técnica no invasiva y fácil de realizar que no tiene efectos adversos, podría utilizarse para detectar a los individuos asintomáticos con riesgo elevado de episodios cardiovasculares^{216,217}.

ASPECTOS RELACIONADOS CON EL SEXO: PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN MUJERES

Antecedentes científicos

Hay más mujeres que varones que mueren por ECV, aunque lo hacen a una edad más avanzada. La CI es ligeramente más común como causa de muerte en mujeres, y los accidentes cerebrovasculares son mucho más comunes. En cambio, el cáncer de mama representa sólo el 3% de todas las muertes de mujeres. El riesgo de ECV en mujeres se encuentra aplazado unos 10 años respecto al de los varones. Una mujer de 55 años tiene exactamente el mismo riesgo que un varón de 45 años. La reducción de las muertes por ECV en los últimos años ha sido mayor en los varones que en las mujeres y, de hecho, la incidencia de ECV ha aumentado en éstas, especialmente en los grupos de más edad^{209,210}.

- La hipertensión sistólica se está volviendo más frecuente en mujeres mayores.
- El uso de anticonceptivos orales combinado con tabaquismo aumenta el riesgo de ECV.
- La concentración de colesterol total alcanza su máximo en torno a los 60 años de edad en mujeres, unos 10 años más tarde que en los varones²¹¹.
- La diabetes aumenta considerablemente el riesgo de ECV fatal en mujeres.
- La obesidad es más prevalente entre mujeres de mediana edad y edad avanzada.

En general, las mujeres están en desventaja en todas las fases de la evolución clínica de la ECV²¹². El asesoramiento sobre el manejo del riesgo, sobre todo en lo que se refiere al tratamiento farmacológico, está dificultado por evidencias defectuosas, ya que a menudo las mujeres están infrarrepresentadas en los estudios clínicos terapéuticos, y puede haber diferencias entre sexos en la respuesta terapéutica²¹³. La aspirina reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres, pero no reduce el riesgo de IAM²¹⁴. En mujeres sin ECV, la reducción de los lípidos puede no afectar a la mortalidad total o la mortalidad por CI. En mujeres con ECV conocida, el tratamiento de la hiperlipemia es efectivo para reducir los episodios de CI, la mortalidad por CI, el IM no fatal y la revascularización, pero no tiene efecto en la mortalidad total.

Aspectos prácticos

1. Las políticas de salud pública nacionales y europeas deben abordar el problema del insuficiente reconocimiento de la magnitud de las ECV en mujeres y reflejarlo en la publicidad y la educación tanto de la población general como de la profesión médica.

2. Los clínicos deben prestar especial atención a la evaluación del riesgo en mujeres.

3. Los principios de la valoración del riesgo total y del manejo son los mismos para ambos sexos, con particular énfasis en la evaluación de tabaquismo, sobrepeso, uso de anticonceptivos orales y tolerancia a la glucosa en mujeres.

4. Un bajo riesgo absoluto en una mujer joven puede ocultar un gran riesgo relativo que dará lugar a un riesgo absoluto alto a medida que envejezca. Por lo tanto, el manejo efectivo de los cambios en el estilo de vida es, en general, más importante que el tratamiento farmacológico para evitar el alto riesgo absoluto a edad avanzada.

5. La extrapolación de los resultados obtenidos en los estudios clínicos sobre reducción de los lípidos a mujeres jóvenes o de mediana edad sin otros factores de riesgo puede conducir a un uso excesivo de los fármacos reductores de colesterol.

6. La terapia hormonal sustitutiva no implica una reducción del riesgo cardiovascular, aunque puede estar indicada para el alivio sintomático en la menopausia.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL COMO FACTOR DE RIESGO EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Daño renal y riesgo cardiovascular

- El riesgo de ECV aumenta progresivamente desde la microalbuminuria con tasas de filtrado glomerular estimadas preservadas hasta la enfermedad renal terminal, cuando el riesgo es ya 20-30 veces el de la población general
- Es relevante para la población general aparentemente sana y para los que tienen hipertensión, ECV e insuficiencia cardíaca
- Se asocia a presión arterial elevada, hiperlipemia, síndrome metabólico, ácido úrico, homocisteína y anemia
- Requiere un control especialmente intenso de los factores de riesgo

Antecedentes científicos

El deterioro renal se relaciona con el desarrollo de ECV y muerte. Ya hay aumento del riesgo en el momento en que aparece microalbuminuria. El riesgo au-

menta a medida que la función renal se deteriora, y la enfermedad renal en su fase terminal (ERFT) se relaciona con un riesgo de ECV de hasta 20-30 veces el de la población general²¹⁸. La relación entre la alteración de la función renal y el aumento del riesgo de ECV se observa en la población general, los hipertensos y los pacientes con ECV preexistente. El desarrollo de la alteración renal se relaciona con factores de riesgo como la edad, la hipertensión, la dislipemia y el síndrome metabólico, que también son factores de riesgo de ECV^{219,220}. Por lo tanto, las dos enfermedades pueden desarrollarse en paralelo. Una vez que se ha desarrollado la ERFT, otros factores, como las alteraciones en la homeostasis del fosfato cálcico y la anemia, también pueden contribuir al riesgo de ECV^{221,222}. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la función renal tiene relación independiente con el riesgo de muerte, muerte por ECV y hospitalización.

Aspectos prácticos: manejo

La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o macroalbuminuria (> 300 mg/24 h) se usan para evaluar la fase de la alteración renal. Una TFGe < 60 ml/min implica un riesgo significativo de ECV. La microalbuminuria a menudo acompaña a la TFGe reducida, y la combinación de las dos tiene efecto aditivo en el riesgo de ECV.

Inicialmente hay que tratar de controlar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con alteración renal. Los pacientes con alteración renal y CI o insuficiencia cardíaca pueden no estar tratados con toda la medicación adecuada²²³. Prestar una atención especial para asegurarse de que estos pacientes reciban todas las intervenciones terapéuticas necesarias puede mejorar la supervivencia²²⁴.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CARDIOPROTECTOR

Antecedentes científicos

Se debe considerar la utilización de fármacos profibróticos con los que se ha demostrado reducción de la morbilidad y la mortalidad en los estudios clínicos, además de los fármacos usados para el tratamiento de la presión arterial, lípidos y glucosa elevados.

Tratamientos antiplaquetarios

En pacientes con enfermedad aterosclerótica, los fármacos modificadores de la actividad plaquetaria producen una reducción significativa de la mortalidad de cualquier causa, la mortalidad vascular, el IM no fatal y los accidentes cerebrovasculares²²⁵. Se ha demostrado que la adición de clopidogrel es beneficiosa en los síndromes coronarios agudos²²⁶. En la enfermedad

aterosclerótica crónica y estable, la combinación de aspirina y clopidogrel no se relaciona con un beneficio significativo en IM, accidentes cerebrovasculares o muerte por ECV, aunque sí con un riesgo hemorrágico aumentado. En los individuos asintomáticos, la aspirina ha reducido el IM y la muerte por CI, pero ha aumentado los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y las hemorragias gastrointestinales (GI).

Bloqueadores beta

Los metaanálisis han demostrado el beneficio de los bloqueadores beta después de un IM, en cuanto a mortalidad de cualquier causa, reinfarcto y muerte por CI⁸⁷. (El estudio DAVIT demuestra que el verapamilo se puede considerar como un fármaco alternativo en pacientes post-IM y contraindicaciones para los bloqueadores beta). En pacientes con IC, se ha demostrado que el tratamiento con bloqueadores beta reduce la mortalidad de cualquier causa.

Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA)

En pacientes con insuficiencia cardiaca o en los que presentan disfunción ventricular izquierda, se ha demostrado que los IECA reducen el riesgo de muerte e IM recurrente y la progresión hacia insuficiencia cardiaca persistente²²⁷. El tratamiento con IECA también reduce el riesgo de muerte después de un IAM. Los estudios que han evaluado el beneficio de los IECA en los pacientes con enfermedad coronaria estable sin disfunción ventricular izquierda han dado resultados variables. El estudio PROGRESS ha demostrado que la reducción de la PA con una combinación de IECA y diurético disminuye significativamente los accidentes cerebrovasculares y los episodios coronarios en pacientes con ECV previa. En el estudio HOPE, los IECA redujeron el riesgo de muerte e IM en pacientes diabéticos de más de 55 años de edad con un factor de riesgo adicional y sin disfunción ventricular izquierda o hipertensión no controlada¹⁰⁶.

Anticoagulación

Está indicada la anticoagulación, sobre todo en combinación con aspirina, en pacientes después de un IM que tengan alto riesgo de tromboembolia²²⁸.

Aspectos prácticos: manejo

Tratamiento antiplaquetario: aspirina

Indicada en:

1. Todos los pacientes con ECV establecida (incluidos los diabéticos), a menos que haya contraindicación:

Cuándo hay que prescribir fármacos cardioprotectores además de los que se utilizan para tratar presión arterial, lípidos y diabetes

- Aspirina para prácticamente todos los pacientes con ECV establecida y personas con un riesgo SCORE > 10% una vez que se ha controlado la presión arterial
- Bloqueadores beta después de un infarto de miocardio y, en dosis cuidadosamente calculadas, en pacientes con insuficiencia cardiaca
- IECA en pacientes con disfunción ventricular izquierda y diabéticos con hipertensión o nefropatía
- Anticoagulantes en pacientes con riesgo aumentado de episodios tromboembólicos, especialmente fibrilación auricular

ción: se recomienda tratamiento de por vida con dosis bajas (75-150 mg diarios).

2. Individuos asintomáticos, sólo cuando el riesgo de ECV a 10 años esté muy aumentado y la PA esté controlada.

Tratamiento antiplaquetario: clopidogrel

Indicado en:

1. Casos de alergia a la aspirina.
2. Además de la aspirina, en los síndromes coronarios agudos durante 9-12 meses.
3. No se recomienda la combinación sistemática de aspirina y clopidogrel en la enfermedad aterosclerótica crónica y estable.

Bloqueadores beta

Indicados en:

1. Pacientes tras infarto de miocardio (incluidos los diabéticos).
2. Pacientes con IC.
3. Angina, para aliviar los síntomas de la isquemia miocárdica.
4. Como antihipertensivos (se prefieren otros antihipertensivos en los diabéticos).

IECA

Indicados en:

1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda.
2. Diabéticos, para reducir la PA, y si hay nefropatía, en la diabetes tipo 1 (y posiblemente en la de tipo 2).
3. Para reducir la PA. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden utilizarse en pacientes con indicación de IECA pero que no los toleren.

TABLA 11. Indicaciones para el tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular

Categoría de riesgo	Tratamiento recomendado	
Sin factores de riesgo	Aspirina, 81-325 mg diarios	
Un factor de riesgo moderado	Aspirina, 81-325 mg diarios o warfarina (INR, 2-3; objetivo, INR = 2,5)	
Cualquier factor de riesgo elevado o más de 1 factor de riesgo moderado	Warfarina (INR 2-3; objetivo, INR = 2,5) ^a	
Factores de riesgo menos validados o más débiles	Factores de riesgo moderados	Factores de riesgo elevados
Sexo femenino	Edad ≥ 75 años	Accidente cerebrovascular previo, ATI o embolia
Edad 65-74 años	Hipertensión	Estenosis mitral
Enfermedad arterial coronaria	Insuficiencia cardíaca	Válvula cardíaca protésica ^a
Tirotoxicosis	FEVI ≤ 35%; diabetes mellitus	

ATI: ataque isquémico transitorio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; INR: razón normalizada internacional.

^aCuando sea válvula mecánica, el objetivo de la INR debe ser > 2,5.

Bloqueadores de los canales de calcio

Indicados para:

1. Reducir la PA.
2. Después de un IM cuando los bloqueadores beta estén contraindicados.

Diuréticos

Indicados para:

1. Reducir la PA (se prefieren otros antihipertensivos en pacientes con diabetes tipo 2 o que tienen alto riesgo de que se desarrolle).

Anticoagulación

Indicada en:

1. Historia de episodios tromboembólicos.
2. Trombo ventricular izquierdo.
3. Fibrilación auricular persistente o paroxística (véanse las guías de la ESC sobre fibrilación auricular²²⁹) (tabla 11).
4. Considerar en:
 - i) IM anterior grande
 - ii) aneurisma ventricular izquierdo
 - iii) taquiarritmias paroxísticas, y
 - iv) IC tras IM

ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN

Antecedentes científicos

Se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar el efecto en la práctica clínica de diferentes estrategias de implementación de las guías.

Los sondeos de EUROASPIRE I (1995-1996)³⁹ y II (2000-2001)³⁸ han demostrado una alta prevalencia de

estilos de vida poco saludables y factores de riesgo modificables y un uso inadecuado de tratamientos farmacológicos en pacientes con CI establecida con el objetivo de alcanzar niveles de PA y de lípidos, con amplias variaciones en la práctica médica entre los distintos países.

Muchos sondeos han mostrado resultados similares y algunos también demuestran la existencia de una gran variabilidad entre países.

Existe un considerable potencial en Europa para elevar el estándar de la cardiología preventiva en pacientes coronarios y sus familias, mediante más intervenciones sobre el estilo de vida, el control de otros factores de riesgo y el uso óptimo de tratamientos farmacológicos profilácticos para reducir el riesgo de enfermedad recurrente y muerte. Se ha obtenido resultados similares para los accidentes cerebrovasculares.

Aunque disponer de revisiones sistemáticas y guías disminuye la necesidad de que los médicos se lean los estudios originales, sigue siendo difícil para ellos mantenerse al corriente de este tipo de síntesis. Incluso cuando los médicos son conscientes de la evidencia y están dispuestos a realizar cambios, la alteración de los patrones de atención médica que ya están muy establecidos es difícil, sobre todo cuando el entorno clínico no es proclive al cambio.

Barreras para la implementación de las guías de práctica clínica

Es esencial que las guías de práctica clínica estén en concordancia con las prioridades del sistema de salud y valores éticos aceptables para la mayoría de los clínicos. De no ser así, ésta podría ser una razón importante para que muchos clínicos no sigan las recomendaciones de las guías²³⁰.

La implementación de estas guías se debe basar en los sondeos nacionales para ajustarlas a la estratificación de los factores de riesgo y la muerte prematura por ECV de cada país, y deben compatibilizarse con

las prioridades establecidas por las autoridades sanitarias y los organismos profesionales. El volumen de trabajo que debe asumir el sistema de salud tiene que ser asequible y no debe implicar que los recursos se destinen a estrategias de prevención cuando el resultado clínico para la población sería mejor si se destinaran a otros usos.

¿Qué puede facilitar la prevención de la ECV?

- Guías de práctica clínica simples, claras y creíbles
- Tiempo suficiente
- Políticas estatales útiles (estrategia de prevención definida, con recursos e incentivos que incluyan la remuneración para la prevención y para el tratamiento)
- Políticas educativas que faciliten la adhesión del paciente al asesoramiento

El análisis de los obstáculos para cambiar la práctica clínica ha demostrado que éstos pueden proceder de distintos ámbitos de la organización de la atención sanitaria o de un entorno más amplio. La mayoría de las teorías sobre la implementación de la evidencia en la atención sanitaria hacen énfasis en la importancia de desarrollar una buena comprensión de este tipo de obstáculos para conseguir una intervención eficaz.

Relación médico-paciente

Las intervenciones preventivas tienen que basarse en un enfoque centrado en el paciente, en el que el médico valore y comprenda las preocupaciones del paciente, sus creencias y valores, y respete la elección del paciente incluso cuando no esté en concordancia con la primera propuesta del médico. Cambiar el estilo de vida o tomar medicación a menudo significa hacerlo el resto de su vida, por lo que la decisión debe ser tomada por el propio paciente. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento deben establecerse en colaboración con el paciente, teniendo en cuenta sus valores y prioridades. Si los objetivos del tratamiento son inasequibles, esto puede llevar a la frustración y la negligencia clínica, tanto del médico como del paciente. El médico debe examinar los valores del paciente que sean importantes para éste, sus creencias y expectativas respecto a las medidas de prevención que se van a tomar.

Aspectos prácticos

Áreas de formación

Es necesario formar a los médicos en la atención preventiva centrada en el paciente, con especial énfasis en:

- Los métodos centrados en el paciente y el proceso de consulta.
- La motivación para el cambio: cómo dar apoyo y reforzar la decisión del paciente para que adopte hábitos saludables.
- Cómo evaluar el riesgo multifactorial y utilizar las tablas de riesgo.
- Cómo comunicar el riesgo y los efectos de las intervenciones.
- Cómo discutir los objetivos del tratamiento y el seguimiento.

Estrategias de implementación

1. A escala europea (internacional):

- a) Publicación de las guías en revistas relevantes.
- b) Presentación en conferencias internacionales organizadas por las sociedades participantes.
- c) Implicación en las políticas de la Unión Europea a través de, por ejemplo, la Declaración de Luxemburgo, y desarrollo del Estatuto Europeo de Salud Cardíaca.

2. A escala nacional:

- a) Si todavía no se formó, la implementación exige un grupo experto que lidere las organizaciones nacionales que representan a grupos, similares a los Grupos de Trabajo Europeos. El grupo debe haber sido aceptado y debe recibir apoyo de las autoridades sanitarias nacionales.
- b) Adaptación y aplicación de los estándares nacionales, de acuerdo con las guías europeas.
- c) La implementación ulterior debe ser organizada por los colegios nacionales, de acuerdo con las necesidades locales, como se explica más adelante.

Las estrategias de implementación deben consistir en paquetes de distintas medidas combinadas:

1. Se debe implementar una propuesta sanitaria pública que ponga énfasis en el abandono del tabaquismo, una alimentación más saludable y un mejor acceso a la actividad física en todas las edades: así se da apoyo y se complementa la estrategia de prevención iniciada por el médico, orientada a cada paciente con alto riesgo.

2. Una campaña de información pública de las Cuartas Guías Conjuntas de Prevención de ECV y las correspondientes guías nacionales, con dos temas principales: a) información sobre el concepto de evaluación de riesgo múltiple y tratamiento y los umbrales de intervención, y b) lo que la gente puede hacer para reducir el riesgo.

El mensaje debe animar a las personas que se encuentran en una situación de alto riesgo a reconocerlo

y consultar con el médico, pero debe tranquilizar a las personas con bajo riesgo y transmitirles que pueden seguir estando sanos sin la ayuda del médico.

3. Un programa de información y educación dirigido a los médicos en prácticas (práctica general, internistas y otros). Debe consistir en una selección de las estrategias eficaces ya mencionadas: *a)* conferencias y actividades dentro del programa de Educación Médica Continuada (EMC) con participación interactiva; *b)* auditoría e informes de evaluación, preferiblemente combinados con visitas de colegas formados; *c)* divulgación de las versiones electrónicas, aplicable a los equipos de bolsillo, y *d)* divulgación de algoritmos de riesgo y recomendaciones de tratamiento simples y breves (de una sola hoja).

El texto CME de «Guías europeas sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica: versión resumida» está acreditado por European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) con “4” horas de créditos externos de CME. Cada participante debe reclamar únicamente las horas de crédito que haya dedicado a esta actividad educativa. La EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), institución dependiente del European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110:121-61.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2003;10 Suppl 1:S1-78.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, De Boer MJ, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
6. www.ehnheart.org
7. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition*. London: British Heart Foundation; 2005.
8. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27:1610-9.
9. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*. 2006;27:107-13.
10. Tunstall-Pedoe H, Kulaasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-57.
11. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ*. 1994;309:23-7.
12. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U, et al; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from Euroaspire I and II surveys. *Diabetologia*. 2004;47:1257-65.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-62.
14. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D, Duncan ME, Cook-Mozaffari P. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979-99. *Br J Surg*. 2005;92:968-75.
15. MASS: Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1531-9.
16. Kroger K, Stang A, Kondratieva H. Prevalence of peripheral arterial disease —results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*. 2006;21:279-85.
17. Price J, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999;20:344-53.
18. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop

- Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2006;113:e463-654.
19. Bhatt D, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
 20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
 21. Henke P, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopal S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardio-protective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg*. 2004;39:357-65.
 22. Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, Biller J, Long BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
 23. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:311-37.
 24. WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). Disponible en: www.who.int/tobacco/framework/
 25. Commission of the European Communities. Green paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic diseases. *Int J Epidemiol*. 2005;14:COM 637.
 26. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
 27. Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659-72.
 28. Mc Alister F, Lawson FME, Teo KK, Arsmstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ*. 2001;323:957-62.
 29. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1996.
 30. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ*. 1998;316:361-5.
 31. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318:527-30.
 32. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317:858-61.
 33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490-7.
 34. Davey-Smith G, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ*. 1994;308:72-4.
 35. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 1998;316:140-4.
 36. Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:1557.
 37. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ*. 1999;318:548-51.
 38. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention programmes: a comparison of EUROASPIRE I & II in 9 countries. EUROASPIRE I & II Group. European Action on Secondary prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001;357:995-1001.
 39. EUROASPIRE Study Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J*. 1997;18:1569-82.
 40. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ*. 1981;282:1847-51.
 41. Anderson K, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
 42. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
 43. Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland 1972-1997. *Int J Epidemiol*. 2000;29:49-56.
 44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1996;156:745-52.
 45. Dusseldorp E, Van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18:506-19.
 46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1626-34.
 47. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Washington: US Department of Health and Human Services; 2004. Disponible en: www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/
 48. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 1997;315:973-80.
 49. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington: US Department of Health and Human Services; 1990.
 50. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of Smoking Cessation. Oxford: Blackwell; 2006.
 51. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. En: Jordan J, Barde B, Zeiher AM, editores. Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology—A Systematic Review of the Literature. Washington: American Psychological Association; 2007. p. 83-105.
 52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
 53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
 54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2601-7.
 55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10:497-511.
 56. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ*. 1984;288:1401-11.

57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2117-28.
58. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO; 1998.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res.* 1998;6:S51-209.
60. Vikram N, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index < 25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition.* 2003;19:503-9.
61. Chowdbury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18:219-34.
62. Ross R, Leger L, Morris D, De Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol.* 1992;72:787-95.
63. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, et al. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18:771-5.
64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, et al. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:563-7.
65. Poulitot M, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-8.
66. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:10.
67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr.* 1988;48:1351-61.
68. Martinez-Gonzalez M, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:1192-201.
69. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, Brubaker PH, Focht BC, Foy CG, et al. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Physiol.* 2003;22:414-23.
70. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, Johnson JA, Locke SK. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab.* 2001;21:363-73.
71. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004;110:2952-67.
72. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295:655-66.
73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:285-93.
74. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological Interventions for Overweight or Obesity (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 2005.
75. Wing R, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med.* 2006;355:1563-71.
76. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle aged men. Evidence from a 20 year follow up of primary prevention study in Goteburg. *Ann Epidemiol.* 1997;7:69-7.
77. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampret JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med.* 1993;328:538-45.
78. Franco O, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:2355-60.
79. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:682-92.
80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2005;12:102-14.
81. Börjesson M, Assanelli D, Carré F, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, Seiler C, et al; ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2006;13:137-49.
82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1489-94.
83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardiff J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1104-6.
85. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science.* 1984;226:180-2.
86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1993;70:49-55.
87. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. b-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7.
88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. b-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550-60.
89. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol.* 1986;57:F43-9.
90. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-36.
91. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996;275:1571-6.
92. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MR-FIT Research Group. *JAMA.* 1992;268:3085-91.
93. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.* 1988;116:1713-24.

94. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5.
96. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration*. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72.
100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
101. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50:272-98.
102. Zhang X, Attia J, D'Este C, Ma XY. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovascular Prev Rehab*. 2006;13:429-37.
103. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
104. Fox K, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindoprilin stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
105. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
106. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
107. Schrier R, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int*. 2002;61:1086-97.
108. Atkins R, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:281-7.
109. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001;134:370-9.
110. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AR, et al. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
111. Otten J, Pitzzi Helliwig J, Meyers LD. The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington: National Academies Press; 2006.
112. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
113. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
115. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
116. Bradley H, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers a first line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24:2131-41.
117. Bonet S, Agusti A, Amau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med*. 2000;160:621-7.
118. Heidenreich P, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281:1927-36.
119. Sharma A, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37:250-4.
120. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:3-10.
121. Lindholm L, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al; for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20:1879-86.
122. Kjeldsen S, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al; VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006;24:1405-12.
123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007 Jan 19 [Epub ahead of print].
124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2006;24:1397-403.
125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.

126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Díez J, López B, Dahlöf B, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation*. 2004;110:552-7.
127. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, et al. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005;23 Suppl 2:S381.
128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857-63.
129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Out-comes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:936-42.
130. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliiev IP, Brusegan V, et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
131. Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422-7.
135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 1998;16:1667-76.
136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276:785-91.
137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press*. 2005;14:196-209.
138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:973-85.
139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5:93-8.
141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133-7.
142. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536-41.
143. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet*. 1997;349:454-7.
144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
145. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
147. 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
148. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
149. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
150. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1998;128:89-95.
151. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE-IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405-10.
153. De Lemos J, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
154. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
155. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn*. 2005;127:65-8.
156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

158. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
159. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:637-51.
160. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological Interventions for Coronary Heart Disease (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 2004.
161. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:75-9.
162. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
163. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
164. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, et al; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2003;166:103-9.
166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J*. 2004;25:1049-56.
167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, et al; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003;108:2453-9.
168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-8.
169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-551.
170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol*. 2006;133:232-50.
171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and noncardiovascular disease. *J Thromb Haemostasis*. 2005;3:1618-27.
172. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
173. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:416-20.
174. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006;367:651-8.
175. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1990;120:963-9.
176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet*. 2003;67:97-106.
177. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, Pedersen NL, Whitfield JB, DeFaire U, et al. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res*. 2002;5:87-97.
178. Austin M, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, Utermann G. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet*. 1992;51:829-40.
179. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102:1082-5.
180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*. 2001;154:681-9.
181. Worns M, Victor A, Galle PR, Hohler T. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels—a study in twins. *Genes Immun*. 2006;7:600-5.
182. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:628-36.
183. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444:444-54.
184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet*. 2006;70:145-69.
185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1997;97:1837-47.
186. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
187. Cooper J, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis*. 2005;181:93-100.
188. Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, Little J, Flanders WD. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? *Int J Epidemiol*. 2005;34:1129-37.
189. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 1995. p. 1215-45.
190. Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet*. 1972;1:393-9.
191. Scientific Steering Committee on behalf of Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991;303:893-6.
192. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171-6.
193. Umans-Eckenhausen M, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357:165-8.
194. Heath K, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:244-52.
195. Fouchier S, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet*. 2001;109:602-15.
196. Holla O, Teie C, Berge KE, Leren TP. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta*. 2005;356:164-71.

197. Heath K, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis*. 2001;154:243-6.
198. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1993;104:1-18.
199. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-6.
200. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program clinical genetic aspects. *Semin Vasc Med*. 2004;4:67-74.
201. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. *J Med Screen*. 2006;13:156-9.
202. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:335-8.
203. Leren T, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med*. 2004;4:75-85.
204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:428-33.
205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1973;52:1533-43.
206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusis AJ, Gentile M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet*. 2004;36:371-6.
207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, Saarela J, Koistinen HA, Pajukanta P, et al. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet*. 2005;14:2595-605.
208. Von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*. 2006;186:231-9.
209. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:994-1005.
210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP, et al; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93.
211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, Barrett-Connor E, Payne GH. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol*. 1992;2:161-76.
212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*. 1998;98:1279-85.
213. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J*. 2005;26:1571-2.
214. Ridker P, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293-304.
215. Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys*. 1998;25:2417-31.
216. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: Role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J*. 2004;45:333-7.
217. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1107-9.
218. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:8-18.
219. Fox C, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291:844-50.
220. Sarafidis P, Whaley-Connell, Sowers J, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *JCMS*. 2006;1:58-65.
221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:429-36.
222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3154-65.
223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17 Suppl 2:S136-40.
224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1587-92.
225. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ*. 2002;324:71-86.
226. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol*. 1993;72:1004-9.
228. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
229. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2006;27:1979-2030.
230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ*. 2005;331:551.

Graham I et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida