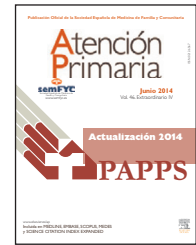




Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



GRUPOS DE EXPERTOS DEL PAPPS

Recomendaciones preventivas cardiovasculares

Antonio Maiques Galán, Carlos Brotons Cuixart, Fernando Villar Álvarez, Enrique Martín Rioboó, José Ramón Banegas Banegas, Jorge Navarro Pérez, José Juan Alemán Sánchez, José María Lobos-Bejarano, Ricardo Ortega Sánchez-Pinilla, Domingo Orozco-Beltrán y Vicente Gil Guillén

Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS

Introducción

El Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) presenta la octava actualización de las recomendaciones preventivas cardiovasculares¹⁻⁸ que desde el año 1997 viene publicando. El objetivo de este trabajo es ofrecer recomendaciones de cribado, control y tratamiento de las actividades preventivas cardiovasculares, centrándonos en actualizar los factores de riesgo cardiovascular (RCV) más importantes como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la diabetes, habida cuenta de que el tabaquismo se aborda en otro apartado del documento. También se presenta, como en ediciones anteriores, una guía clínica resumida de actuación sobre la HTA y la dislipemia.

El contenido de cada actividad preventiva trata de resolver de forma resumida distintas cuestiones esenciales para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo. En la tabla 1 se muestran los aspectos abordados en cada uno de los apartados y los tipos de estudios de referencia en los que se ha basado la recomendación. Se ha hecho especial hincapié en emitir recomendaciones prácticas para aplicar al paciente a partir de la evidencia.

La clasificación de la evidencia se ha realizado utilizando una descripción literal de la gradación, para facilitar la lectura del documento buscando como resultado principal la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares (tabla 2). De esta forma hay recomendaciones con mayores evidencias sustentadas en ensayos clínicos y metaanálisis de reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular o total que ocurren en diferentes grupos de población, o

bien estudios de cohortes bien diseñados en el apartado de la prueba diagnóstica. También estaría el grupo de las recomendaciones con menos evidencias o útiles en determinadas circunstancias, como pueden ser las que están fundamentadas en ensayos clínicos limitados a poblaciones muy específicas o a pocos casos o estudios; en este apartado se ha incluido la periodicidad de las pruebas de cribado que se basan en la opinión de grupos de expertos. En otro grado se encontrarían las cuestiones que no tienen suficiente evidencia para demostrar la reducción de la enfermedad cardiovascular (ECV) y no es posible decidirse por una recomendación. Por último estarían las intervenciones que generarían más daño que beneficio.

Hipertensión arterial

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La importancia epidemiológica y clínica de los factores de RCV, como la HTA, la dislipemia y la diabetes, se describe en el reciente estudio ENRICA⁹. Se trata de un estudio descriptivo-transversal, representativo de la población española mayor de 18 años, donde se establece la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de cada factor de riesgo.

La tabla 3 muestra que la prevalencia de la HTA en la población general adulta de España es del 33%. Aproximadamente, el 40% de los hipertensos desconoce que lo es, el 20% de los diagnosticados no está tratado con medicamentos antihipertensivos y la mitad de los tratados no alcanza objetivos terapéuticos de control según las actuales

Apartado del capítulo	Estudios de referencia
<i>Importancia epidemiológica y clínica del problema</i>	
Prevalencia, conocimiento y control del factor de riesgo	Estudios epidemiológicos España
Relación causal entre el factor de riesgo y el RCV	Estudios de cohortes
<i>Prueba diagnóstica</i>	
Prueba recomendada para el cribado	Estudios de cohortes
Relación de la prueba diagnóstica con el RCV	
Valores para el diagnóstico	
Periodicidad recomendada	Recomendación de expertos
<i>Revisión de la evidencia</i>	
Efecto de las medidas de educación sanitaria en reducción del factor de riesgo	Ensayos clínicos
<i>Tratamiento farmacológico</i>	
Reducción del riesgo de ECV conseguida con los fármacos	
Valores del factor de riesgo para introducir fármacos	
Mejor fármaco para reducir la ECV	
Mejor combinación de fármacos para reducir la ECV	
Objetivo de reducción del factor de riesgo	
Mejor estrategia de tratamiento	

ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.

guías de práctica clínica¹⁰. Por ello, solo 1 de cada 4 hipertensos en la población general está adecuadamente controlado.

Según los datos del estudio DARIOS realizado en 10 comunidades autónomas de España, se evidencia poca variación geográfica en la frecuencia de hipertensión en sujetos de 35 a 74 años¹¹.

<ul style="list-style-type: none"> • Recomendaciones de mayor evidencia • Recomendaciones con menos evidencias o útiles en determinadas circunstancias • No hay evidencia suficiente para su recomendación • No recomendado

Prueba diagnóstica

Prueba recomendada para el cribado y relación con el riesgo cardiovascular

La toma de la presión arterial (PA) en clínica con varias determinaciones realizadas a lo largo de varias semanas es la prueba recomendada para el diagnóstico de HTA. Este método está relacionado con el RCV y, además, es la prueba utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos de tratamiento con fármacos antihipertensivos.

Las otras pruebas diagnósticas que se utilizan actualmente son la automedida de la PA en domicilio (AMPA) o la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). Estas pruebas tienen una mejor correlación con el RCV^{12,13} o con la afectación de órganos diana¹⁴ que la PA tomada en consulta. Sin embargo, la toma de la PA en clínica que se utiliza como comparador en estos estudios generalmente se hace con 1 o escasas determi-

Concepto	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Prevalencia (%)	33,3	38,5	27,8
Conocimiento (%)	59,4	53,8	67,1
Tratamiento en conocidos (%)	78,8	74,2	83,7
Control en tratados (%)	48,5	45,0	47,6

Prevalencia de hipertensión arterial (HTA): presión arterial (PA) sistólica > 140 mmHg y/o PA diastólica > 90 mmHg o en tratamiento farmacológico.
 HTA conocida: HTA y referida por el sujeto.
 HTA tratada: HTA conocida y tratada farmacológicamente.
 HTA controlada: HTA tratada y con cifras < 140/90 mmHg.
 El conocimiento se calculó en los individuos considerados hipertensos por las cifras de PA o por estar con medicación antihipertensiva.

naciones o cumple parcialmente con los requisitos diagnósticos¹³.

La MAPA tiene la ventaja de proporcionar un mayor número de mediciones e incluir valores nocturnos y ha mostrado proporcionar un diagnóstico más exacto y coste-efectivo de HTA comparada con la PA tomada en la clínica o automecida^{15,16}. Esto hace que tanto la MAPA como la AMPA sean particularmente útiles en determinadas situaciones clínicas: para confirmar el diagnóstico de HTA, identificar el tipo de hipertensión (bata blanca, hipertensión enmascarada), detectar episodios hipotensivos y maximizar la predicción del riesgo^{17,18}.

Valores para el diagnóstico

Las cifras de PA utilizadas para el diagnóstico de hipertensión son de 140/90 mmHg para la consulta, 135/85 mmHg para la AMPA o la MAPA diurna y 130/80 mmHg para la MAPA de 24 h¹⁹.

Periodicidad recomendada

Aunque no se conoce el intervalo óptimo de cribado de HTA, diversos comités de expertos han venido recomendado, siguiendo la práctica clínica habitual, que en adultos la PA debería medirse en cada visita clínica rutinaria cuando el médico lo crea apropiado y remeida cada 2 años en aquellos con PA normal (120-9/80-4 mmHg), o cada año en aquellos con PA normal-alta (130-9/85-9 mmHg)²⁰.

Revisión de la evidencia

Medidas de educación sanitaria o intervenciones no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas como la pérdida de peso²¹, práctica de ejercicio físico aeróbico, reducir el consumo de alcohol o la sal de la dieta consiguen un descenso moderado de las cifras de PA²². Un reciente metaanálisis que analizó los estudios que utilizaban el consejo o la educación sanitaria para modificar más de un factor de riesgo con el objetivo de reducción de la morbimortalidad coronaria, solo encontró resultados positivos en pacientes de alto riesgo hipertensos o diabéticos y no en el total²³. Incluso en países de baja y media renta per cápita se ha demostrado la efectividad de las intervenciones no farmacológicas para conseguir descensos de la PA²⁴.

Otras múltiples intervenciones han demostrado ser eficaces para disminuir la PA, aunque con resultados dispares y heterogéneos (sistemas organizados de revisiones regulares asociadas a una rigurosa farmacoterapia antihipertensiva, automonitorización de PA domiciliaria, recordatorios de citas o programas comunitarios)²⁵.

Tratamiento farmacológico

Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. El tratamiento farmacológico de la HTA es eficaz para reducir la enfermedad cerebrovascular, principalmente, cardiopatía isquémica, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total²⁶.

Valores del factor de riesgo para introducir fármacos. En pacientes con estadio I de HTA (PA: 140-159/90-99 mmHg) no existe evidencia de que el tratamiento farmacológico disminuya la morbimortalidad, aunque podría plantearse de

forma individual si tras unos meses de intentos de cambios de estilo de vida no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados²⁷. El inicio de tratamiento farmacológico está recomendado en casos de PA > 160/100 mmHg en pacientes de bajo o moderado riesgo²⁷, y se recomienda con cifras > 140/90 mmHg en caso de diabetes, presencia de lesiones de órganos diana o pacientes de alto riesgo vascular¹⁹.

Mejor fármaco para reducir la enfermedad cardiovascular.

No hay diferencias sustanciales entre los distintos fármacos utilizados como primer escalón terapéutico (diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II])^{26,28}. De esta forma, su efecto preventivo depende más de la reducción de la PA que de los efectos pleiotrópicos específicos de cada fármaco.

En pacientes diabéticos, recientemente se han publicado 2 metaanálisis que demuestran la superioridad de los IECA frente a los ARA II^{29,30}. Del mismo modo, un metaanálisis publicado en el año 2012, que comparaba los inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona frente a otros fármacos, y por separado (IECA frente a ARA II), evidenció que solamente los IECA alcanzaron significación estadística en la reducción de la mortalidad por cualquier causa³¹.

Aunque algunas guías recomiendan el uso de antagonistas del calcio dihidropiridínicos en pacientes mayores de 55 años³² o asociados a diuréticos en mayores de 60 años³³, la edad de los pacientes (incluso en mayores de 80 años) o la comorbilidad asociada tampoco suponen claros elementos diferenciales para utilizar uno u otro fármaco³⁴.

Mejor combinación de fármacos para reducir la enfermedad cardiovascular.

En el momento actual, no hay evidencias firmes que avalen el uso de 2 o más fármacos en combinación como primer escalón terapéutico, ya que provienen de estudios de casos y controles³⁵ o de reducción de resultados intermedios, como es el descenso de la PA³⁶.

Tampoco disponemos de evidencias relevantes que aclaren cuál es la mejor combinación de fármacos. Por un lado, la combinación de un IECA con un fármaco antagonista del calcio reduce más los episodios cardiovasculares que la asociación de un diurético con un IECA³⁷. Por otro, las evidencias no aconsejan la asociación de un IECA o ARA II³⁸ o de estos fármacos con el aliskiren, por la ausencia de beneficios y por un aumento significativo del número de problemas cardiovasculares y renales^{39,40}.

Objetivo de reducción del factor de riesgo. En diabéticos, el estudio ACCORD⁴¹ y 3 metaanálisis recientes⁴²⁻⁴⁴ no demostraron el beneficio de reducir la PA por debajo de 130/80 mmHg. Finalmente, tampoco en la insuficiencia renal las evidencias muestran la necesidad de alcanzar los objetivos más bajos de PA⁴⁵.

Respecto al objetivo terapéutico, al menos en pacientes menores de 60 años, el consenso es unánime con la recomendación de alcanzar, al menos, una PA de 140/90 mmHg, independientemente de la condición comórbida asociada^{19,32,33}. En pacientes mayores de este rango etario (> 60-65 años), tanto las guías^{19,32,33} como una reciente revisión⁴⁶ recomiendan alcanzar un OT de al menos 150/90, incluso en pacientes de edad muy avanzada, siempre que mantengan una buena calidad de vida.

Recomendaciones en hipertensión arterial

Recomendaciones con mayor evidencia

- La pérdida de peso, practicar ejercicio físico aeróbico y reducir el consumo de alcohol o la sal de la dieta consiguen un descenso moderado de las cifras de PA
- La prueba recomendada para el diagnóstico de la HTA es la PA tomada en clínica
- Los diuréticos, los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los IECA o los ARA II se recomiendan como primer escalón terapéutico
- Los IECA han demostrado superioridad, tanto en HTA en población general como en diabéticos en resultados de mortalidad
- Se debe iniciar tratamiento farmacológico en HTA $\geq 160/100$ mmHg y en entre 140-160/90-100 mmHg si se asocia a alto riesgo vascular (presencia de lesión de órganos diana o enfermedad vascular asociada)
- El objetivo de control de la HTA es una PA $< 140/90$ mmHg en población general, diabéticos y con insuficiencia renal. En mayores de 60 a 65 años, el objetivo de control puede ser $< 150/90$ mmHg

Recomendaciones con menos evidencias o útiles en determinadas circunstancias

- Debería considerarse ofrecer al paciente la realización de MAPA y AMPA para confirmar el diagnóstico de HTA, identificar el tipo de hipertensión (bata blanca, hipertensión enmascarada), detectar episodios hipotensivos y maximizar la predicción del riesgo
- Hay algunas evidencias de que la combinación de un IECA y un antagonista del calcio es mejor que un diurético y un IECA
- La PA debería medirse en cada visita clínica rutinaria cuando el médico lo crea apropiado y remeida cada 2 años en aquellos con PA normal (120-9/80-4 mmHg) o cada año en aquellos con presión normal-alta (130-9/85-9 mmHg)

No existe evidencia suficiente para su recomendación

- El uso de 2 o más fármacos en combinación como primer escalón terapéutico
- Reducir la PA con fármacos por debajo de 130/80 mmHg

No recomendado

- La combinación de IECA con los ARA II o de estos con el aliskiren

Dislipemia

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La hipercolesterolemia, considerada como un colesterol total (CT) > 200 mg/dl, o bien tener un tratamiento farmacológico hipolipemiente, es el factor de riesgo más prevalente y afecta al 50% de la población española; sin embargo es el menos conocido (50%) y el menos tratado (41,7%) (tabla 4)^{9,47}. Un 26% de la población tiene un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 50 mg/dl⁴⁷. La elevada prevalencia de la hipercolesterolemia persiste aún para cifras de CT ≥ 250 mg/dl: el 43% de los varones y el 40% de las mujeres en población de entre 35 y 74 años¹¹.

El incremento del CT sérico está relacionado con la mortalidad por cardiopatía isquémica, sin encontrarse asociación con la mortalidad por ictus⁴⁸, mientras que el incremento del cHDL lo reduce⁴⁹.

Prueba diagnóstica

Prueba recomendada para el cribado

La prueba recomendada para el cribado de la dislipemia es la determinación del CT, debido a su relación con la mortalidad cardiovascular, y acompañado del cHDL, ya que permite calcular mejor el RCV⁴⁹.

Valores para el diagnóstico

Aunque las cifras de colesterol se interpretan en función de la estratificación del RCV, se suele considerar como hipercolesterolemia una cifra de CT ≥ 200 mg/dl, mientras que el cHDL con efecto protector sería a partir de los 50 mg/dl y actuaría como factor de riesgo por debajo de los 45 mg/dl. Es a partir de estos valores cuando aumenta o disminuye el RCV en estudios longitudinales como el de Framingham⁵⁰.

Tabla 4 Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipercolesterolemia en el total de la población y por sexo en España⁹

Concepto	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Prevalencia (%)	50,3	48,4	52,1
Conocimiento (%)	50,0	51,5	48,6
Tratamiento en conocidos (%)	41,7	40,7	42,8
Control en tratados (%)	52,9	59,5	46,8

Prevalencia de hipercolesterolemia: colesterol total (CT) elevado en sangre (> 200 mg/dl) o en tratamiento farmacológico.

Hipercolesterolemia conocida: CT elevado medido y referido por el sujeto.

Hipercolesterolemia tratada: CT elevado conocido y tratado farmacológicamente.

Hipercolesterolemia controlada: CT tratado con cifras < 200 mg/dl.

El conocimiento se calculó en los individuos considerados hipercolesterolémicos por las cifras de CT o por estar con medicación hipolipemiente.

Periodicidad recomendada

No hay evidencias suficientes para establecer un rango de edad y una periodicidad determinada para realizar el colesterol sérico en población sana, por lo que la actitud más razonable es incluirla en cualquier análisis de sangre solicitado al paciente, con una periodicidad mínima de 4 años.

Revisión de la evidencia

Medidas de educación sanitaria o intervenciones no farmacológicas

La grasa saturada es uno de los factores dietéticos que más influencia tiene en la elevación del colesterol⁵¹ y se encuentra una asociación entre el consumo de ácidos grasos saturados de la dieta, la elevación del colesterol sérico y, posteriormente, con la mortalidad coronaria^{51,52}. Sin embargo, una revisión más reciente de estudios epidemiológicos prospectivos concluye que no hay suficiente evidencia para relacionar la cantidad de grasa saturada de la dieta con un incremento del riesgo de ECV⁵³.

Por otro lado, en estudios de intervención dietética se observó que es más importante una modificación de las grasas, reduciendo las saturadas y sustituyéndolas por insaturadas, que disminuir la cantidad total, tal como se expone en un reciente metaanálisis; el tipo ideal de ácido graso insaturado no está claro⁵⁴.

Tratamiento farmacológico

Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Hay una relación lineal entre los miligramos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reducidos con estatinas y el RCV, cuantificándose que descensos de 1 mmol/l (39 mg/dl) de cLDL determinan una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio e ictus mortal o no y recibir un tratamiento de revascularización) de un 21%. Este resultado se obtiene en ensayos clínicos que utilizan dosis estándar de estatinas frente a placebo⁵⁵.

La utilización de estatinas a dosis altas frente a dosis estándar consigue una reducción mayor y significativa de los episodios cardiovasculares mayores (un 15%)⁵⁶. El grupo donde más se han utilizado las dosis altas de estatinas ha sido en el de los que han sufrido una cardiopatía isquémica⁵⁷.

Además de los episodios cardiovasculares mayores, las estatinas reducen también la mortalidad total, la cardiovascular, la coronaria y los ictus isquémicos⁵⁵, pero sin resultados en la prevención de los ictus hemorrágicos⁵⁸.

Se ha demostrado que los beneficios cardiovasculares ocurren en diferentes grupos de población. Entre estos se encuentran los pacientes con ECV⁵⁵ o cerebrovascular⁴, los diabéticos⁵⁹, sin ECV⁶⁰, en varones o mujeres⁶¹, en ≥ 65 años sin ECV⁶² e, incluso, en pacientes con RCV bajo⁶³. La extensa población en la que las estatinas han demostrado su eficacia hace que prioritariamente se recomiende el tratamiento en los grupos con mayor RCV: ECV, diabéticos, riesgo alto mediante tablas de riesgo o pacientes con un cLDL elevado^{64,65}.

Las estatinas a dosis de atorvastatina > 40 mg o rosuvastatina > 10 mg consiguen reducciones intensas del cLDL (aproximadamente un 45% con un intervalo de confianza [IC] de entre el 23 y el 66%) y a dosis de atorvastatina ≤ 40 mg, rosuvastatina ≤ 10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg o fluvastatina 80 alcanzan reducciones moderadas

(aproximadamente un 38% de media, con un IC entre el 6 y el 61%)⁶⁶. Con respecto al cHDL consiguen incrementos muy escasos y no significativos estadísticamente; además, las dosis altas de estatinas no están asociadas con mejoras de la concentración de cHDL⁶⁶.

Mejor fármaco para reducir la enfermedad cardiovascular. Así pues, las estatinas son, entre los diferentes fármacos hipolipemiantes, los que más evidencias disponen en la reducción de la ECV y los que deben utilizarse para el tratamiento de la dislipemia. Entre los otros fármacos hipolipemiantes están las resinas y la ezetimiba, que reducen fundamentalmente el cLDL, la niacina, que aumenta el cHDL, y los fibratos, que reducen los triglicéridos (TG). El papel de estos fármacos en el tratamiento de la dislipemia se limita a cuando hay intolerancia a la estatina o se asocian a una estatina.

Mejor combinación de fármacos para reducir la enfermedad cardiovascular. Los estudios que comparan el efecto de añadir otro fármaco hipolipemiente a una población tratada con estatinas obtienen beneficios escasos o nulos. Así, la ezetimiba reduce los episodios cardiovasculares isquémicos, que eran considerados como un objetivo secundario del estudio⁶⁷, y la combinación con fibratos⁶⁸ o niacina⁶⁹ no incrementa el beneficio conseguido con la estatina sola.

Objetivo de reducción del factor de riesgo. No se dispone de suficiente evidencia para establecer un objetivo terapéutico de cLDL. Pese a esta ausencia de información relevante para recomendar un objetivo terapéutico, algunas guías clínicas establecen valores de cLDL de control⁶⁴, siguiendo, posiblemente, una orientación más pragmática.

Mejor estrategia terapéutica. Los ensayos con fármacos hipolipemiantes que presentan como resultado final la modificación de la ECV utilizan mayoritariamente la estrategia de comparar una estatina a una determinada dosis frente a placebo⁵⁵ o frente a una estatina con una dosis más alta⁵⁷.

Recomendaciones en dislipemia

Recomendaciones con mayor evidencia

- La prueba de cribado recomendada es el CT y el cHDL
- Las estatinas a dosis que consiguen reducciones moderadas del cLDL constituyen el tratamiento básico de la dislipemia
- Las estatinas a dosis que consiguen reducciones intensas del cLDL consiguen beneficios adicionales y estarían indicadas, sobre todo, en pacientes con cardiopatía isquémica
- Prioritariamente se recomienda el tratamiento con estatinas en los grupos de población con mayor RCV: ECV, diabéticos, riesgo alto mediante tablas de riesgo o pacientes con un cLDL elevado
- Como recomendación dietética se aconseja modificar la composición de la grasa de la dieta, reduciendo la saturada y sustituyéndola por la insaturada

Recomendaciones con menos evidencias o útiles en determinadas circunstancias

- Los otros fármacos hipolipemiantes, fibratos, resinas, ezetimiba, están indicados cuando hay intolerancia a la estatina
- La periodicidad mínima de la determinación del CT y el cHDL en población sana es cada 4 años
- El establecimiento de objetivos terapéuticos en función del riesgo del paciente puede tener un interés en la práctica clínica

No existe evidencia suficiente para su recomendación

- No hay suficientes evidencias para recomendar la asociación de una estatina con un fibrato o niacina

Diabetes tipo 2

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La prevalencia de diabetes en España en población ≥ 18 años es de un 6,9%, mayoritariamente conocida (79,5%), tratada con fármacos (85,5%) y controlada (69%), tal como se muestra en la tabla 5⁹. Otro estudio, también con base poblacional y en ≥ 18 años, pero utilizando un muestreo agrupado por centros de salud, duplica la prevalencia de la diabetes (13,8%)⁷⁰.

Un estudio poblacional en Cataluña⁷¹ muestra el siguiente perfil del paciente diabético tipo 2: edad media de 68,2 años; 6,5 años de evolución de la enfermedad; hemoglobina glucosilada (HbA1c) del 7,15%; PA de 137,2/76,4 mmHg; cLDL de 112,5 mg/dl, e índice de masa corporal de 29,6 kg/m²; tenía antecedentes de enfermedad isquémica de miocardio un 11,3%, de enfermedad cerebrovascular un 6,5% y de enfermedad arterial periférica un 2,9%; de los que estaban en prevención primaria tenían buen control (HbA1c $\leq 7\%$; PA $\leq 130/80$ mmHg, y cLDL < 130 mg/dl) un 12,9% y de los que estaban en prevención secundaria tenían buen control (HbA1c $\leq 7\%$; PA $\leq 130/80$ mmHg, y cLDL < 100 mg/dl) un 12,1%.

La diabetes supone un incremento del RCV de aproximadamente 2 veces con respecto al no diabético⁷². Además, también está asociada con una importante mortalidad prematura causada por algunos cánceres, enfermedades infecciosas, causas externas, suicidios y trastornos degenerativos, independientemente de los principales factores de riesgo⁷³.

La glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa se asocian con modestos incrementos en el riesgo de ECV. Así, la glucemia basal alterada tuvo un riesgo relativo de 1,20 (IC del 95% 1,12-1,28) para valores de entre 110-125 mg/dl y de 1,18 (IC del 95%, 1,09-2,10) para valores de entre 100 y 125 mg/dl, y la intolerancia a la glucosa un riesgo relativo de 1,20 (IC del 95%, 1,07-1,34)⁷⁴.

Tabla 5 Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la diabetes mellitus en el total de la población y por sexo en España⁹

Concepto	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Prevalencia (%)	6,9	8,0	5,7
Conocimiento (%)	79,5	79,9	78,6
Tratamiento en conocidos (%)	85,5	83,0	88,7
Control en tratados (%)	69,0	68,4	69,5

Prevalencia de diabetes mellitus: glucemia > 126 mg/dl o en tratamiento farmacológico (oral y/o insulina).
Diabetes conocida: diabetes medida y referida por el sujeto.
Diabetes tratada: diabetes conocida y tratada farmacológicamente (oral y/o insulina).
Diabetes controlada: diabetes tratada con HbA1c $< 7\%$.
El conocimiento se calculó en los individuos considerados diabéticos por las cifras de glucemia basal o por estar con medicación antidiabética.

Prueba diagnóstica

Prueba recomendada para el cribado y valores para el diagnóstico

La prediabetes (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) y la diabetes se diagnostican mediante la medición de la glucemia basal en ayunas, la medición a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa o mediante la medición de la HbA1c (tabla 6).

La HbA1C comparada con la glucemia basal proporciona pequeñas mejoras en la predicción del RCV en pacientes no diagnosticados de diabetes⁷⁵. Sin embargo, en los pacientes diabéticos, la HbA1C presenta una asociación más fuerte con el riesgo de microangiopatía (retinopatía y nefropatía) y enfermedades cardiovasculares que la media de las glucemias⁷⁶. Por lo tanto es una prueba tan útil como la glucemia basal para el diagnóstico y mejor para el control del diabético.

Periodicidad recomendada

La periodicidad de la determinación de la glucemia basal en la persona no diabética no tiene evidencias para establecer una recomendación. Sin embargo, la glucemia suele añadirse a cualquier análisis que se solicita, aconsejando una periodicidad mínima de cada 4 años.

Revisión de la evidencia

Medidas de educación sanitaria o intervenciones no farmacológicas

Una intervención dirigida a promover, tras el cribado, el manejo multifactorial temprano intensivo en pacientes con diabetes tipo 2 fue asociada con una pequeña, pero no significativa, reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares y muerte⁷⁷. Las intervenciones en estilo de vida basadas en alcanzar y mantener un 7% de pérdida de peso y en realizar 150 min o más por semana de actividad física moderada-intensa⁷⁸ y, en menor medida, la metformina producen pérdida de peso y previenen o retrasan la incidencia

Tabla 6 Criterios diagnósticos de prediabetes y diabetes

Criterios diagnósticos	GB (mg/dl)	SOG-2 h (mg/dl)	Glucemia al azar + síntomas	HbA1c (%)
Prediabetes	100-125	140-199	nc	5,7-6,4
Diabetes	≥ 126	≥ 200	≥ 200	≥ 6,5

GB: glucemia basal en ayunas; HbA1c: hemoglobina glucosilada; nc: no considerado; SOG-2 h: medición a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa.

de diabetes⁷⁹. También, la educación individual en pacientes con diabetes tipo 2 reduce la HbA1C⁸⁰, pero sin evidencias de reducción de la ECV.

Tratamiento farmacológico

Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Las evidencias con ensayos clínicos o metaanálisis de los fármacos antidiabéticos para reducir la ECV son escasas. La metformina es el fármaco que lo ha demostrado en el estudio UKPDS⁸¹ y con un buen perfil de seguridad⁸². También la pioglitazona ha conseguido un beneficio cardiovascular, pero con un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca⁸³ comprobado también con un metaanálisis en el grupo de las tiazolidindionas⁸⁴. La insulina⁸⁵ y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4^{86,87} tienen un efecto neutro, es decir, ni aumentan ni disminuyen el RCV y no se dispone de datos suficientes para las sulfonilureas⁸⁸. Por último, se desconoce la repercusión sobre la ECV de los receptores de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1* o péptido similar al glucagón tipo 1) o de los inhibidores del transportador sodio-glucosa 2 del riñón.

Mejor fármaco para reducir la enfermedad cardiovascular. Las evidencias en reducción de la ECV han hecho que se considere como fármaco de primera elección a la metformina.

Mejor combinación de fármacos para reducir la enfermedad cardiovascular. El segundo nivel de tratamiento asociado a la metformina no es posible seleccionarlo usando criterios de beneficios sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y se ha elegido en función de las características propias de cada fármaco: eficacia para reducir la HbA1c, coste, potenciales efectos adversos, efecto en el peso, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia o preferencias de los pacientes⁸⁹.

Objetivo de reducción del factor de riesgo. El control intensivo de la glucemia mediante fármacos antidiabéticos comparado con el control habitual reduce significativamente el número de infartos de miocardio no fatales, sin afectar a la mortalidad cardiovascular o total, pero aumenta más de 2 veces el riesgo de hipoglucemia según el metaanálisis de Bousageon et al⁹⁰. El control intensivo reduce el riesgo de inicio o empeoramiento de retinopatía o microalbuminuria. El control intensivo consiste en una reducción de la HbA1c < 7% (media de 6,7%), mientras que en el control habitual la HbA1c final es < 8% (7,5% de media). En consecuencia, el control en la diabetes debería estar entre un 7 y un 8% y en casos de microangiopatía intentar bajar del 7%, con especial cuidado con las hipoglucemias.

Mejor estrategia terapéutica. La mejor estrategia de tratamiento de la diabetes para la prevención cardiovascular y de la microangiopatía es, además del control glucémico adecuado, una intervención multifactorial que incluya el tratamiento de la HTA, la dislipemia, promover la actividad física, las recomendaciones dietéticas y el abandono del tabaquismo^{91,92}.

Recomendaciones en diabetes tipo 2

Recomendaciones con mayor evidencia

- La prueba de cribado recomendada es la glucemia basal
- La HbA1c es mejor para monitorizar el control de la glucemia en el diabético
- Un control adecuado de la diabetes debería estar entre un 7-8% de HbA1c
- Un control intensivo de la diabetes (HbA1c < 7%) puede estar justificado en pacientes con retinopatía o microalbuminuria
- La metformina es el fármaco que se debería utilizar en la primera línea de tratamiento de la diabetes
- La mejor estrategia de tratamiento es una intervención multifactorial de la diabetes

Recomendaciones con menos evidencias o útiles en determinadas circunstancias

- La periodicidad mínima de la determinación de la glucemia en población sana es cada 4 años

No existe evidencia suficiente para su recomendación

- La segunda línea de tratamiento no tiene suficientes evidencias para la elección del fármaco asociado a la metformina

No recomendado

- No está recomendado el control intensivo indiscriminado de la diabetes

Guía clínica

La prevención, diagnóstico y tratamiento de la HTA se basa en la estratificación del RCV. Hay situaciones clínicas que facilitan la estratificación, como haber padecido una ECV o una diabetes, pero en pacientes sin estas características es más difícil elaborar una adecuada valoración del riesgo. En este sentido hay diferentes métodos para calcular el riesgo en prevención primaria.

Método para calcular el riesgo cardiovascular

El PAPPS recomienda como método para calcular el riesgo el sistema del SCORE (*systematic coronary risk evaluation*), de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades europeas⁶⁴ (fig. 1). La tabla del SCORE^{93,94} proporciona el riesgo de mortalidad cardiovascular, es decir, la probabilidad de morir por una ECV, coronaria y no coronaria, en los próximos 10 años.

Prioridades en prevención cardiovascular

El establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular ayuda a ordenar las actuaciones en razón de la eficacia y la magnitud del beneficio. Adaptando el documento de la Guía Europea, la tabla 7 muestra el orden de prioridades de mayor a menor riesgo.

Modificadores del riesgo cardiovascular

El RCV puede ser mayor del mostrado en la tabla 2 en diversas situaciones:

- Personas que se aproximan a la siguiente categoría de edad.
- Evidencia preclínica de arteriosclerosis (p. ej., mediante ecografía, tomografía computarizada u otras técnicas de imagen).

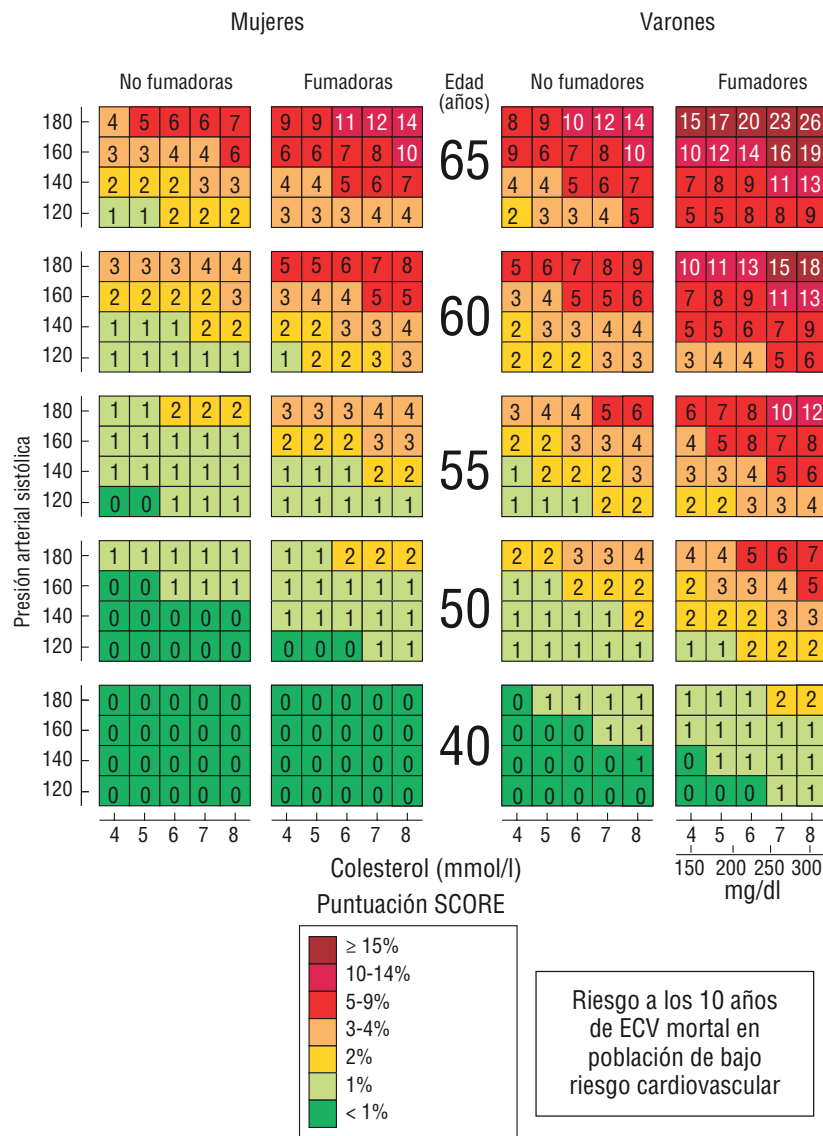


Figura 1. Riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en las regiones de Europa de riesgo bajo por sexo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaco (tabla SCORE de países de bajo riesgo).

- Antecedentes familiares de ECV prematura: antecedentes de ECV en familiares de primer grado, padres o hermanos, antes de los 55 años de edad en familiares varones y antes de los 65 años en familiares mujeres.
- Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica o ecográfica.
- Cifras bajas de cHDL: < 40 mg/dl en varones y de 46 mg/dl en mujeres.
- Glucemia basal alterada.
- Obesidad abdominal o sedentarismo.
- Proteína C reactiva (ultrasensible) elevada.
- Síndrome metabólico (criterios según la clasificación de la ATPIII)⁹⁵: obesidad abdominal (definida por un perímetro de la cintura > 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres), hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dl), cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres), HTA (> 130/85 mmHg) o uso de fármacos antihipertensivos, y glucemia basal alterada, definida por una concentración de glucosa ≥ 100 mg/dl o uso de fármacos antidiabéticos.

Actuación en el paciente con enfermedad cardiovascular

Las actuaciones en el paciente con ECV incluyen medidas de educación sanitaria intensas y, siempre, tratamiento con fármacos. La indicación de tratamiento y los objetivos de control se muestran en las tablas 8 y 9. La introducción del fármaco debe hacerse desde el mismo momento en que se realiza el diagnóstico.

Un aspecto importante en esta categoría de riesgo son los fármacos profilácticos, que han demostrado una reducción de la morbilidad o mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica u otra ECV:

- *Antiagregantes*. La antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis baja está indicada en pacientes con cualquier manifestación de ECV, para mejorar el pronóstico y reducir la aparición de nuevos episodios cardiovasculares en distintos territorios⁹⁶. En caso de existir una contraindicación formal (alergia o intolerancia, asma inducido por AAS) debe utilizarse clopidogrel.
- *Bloqueadores beta*. La indicación fundamental de los bloqueadores beta comprende a las personas que han padecido un infarto agudo de miocardio con el objetivo de reducir la mortalidad⁹⁷. A mayor gravedad del infarto agudo de miocardio se ha objetivado un mayor beneficio clínico.
- *IECA*. Estos fármacos están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática, y su beneficio clínico y pronóstico aditivo son como los de los bloqueadores beta. A los pacientes con intolerancia o alergia a los IECA se les puede ofrecer un ARA II.

Actuación en el paciente con riesgo cardiovascular alto y moderado

Las tablas 8 y 9 muestran las recomendaciones de introducción de tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo alto y moderado. El tratamiento farmacológico se introducirá desde el momento del diagnóstico en pacientes con

Tabla 7 Prioridades en prevención cardiovascular

1. Pacientes con RCV muy alto: enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular arteriosclerótica (ictus isquémico o ataque isquémico transitorio)
2. Pacientes con RCV alto
 - RCV ≥ 5% según las tablas
 - Elevación acusada de un factor de riesgo:
 - cLDL ≥ 190 mg/dl
 - PA ≥ 180/110 mmHg
 - Diabetes tipos 1 y 2
3. Pacientes con RCV moderado: presentan tabaquismo o algún factor de riesgo con una elevación menos intensa (dislipemia, HTA) y un RCV < 5%
4. Pacientes con RCV bajo: sin factores de RC (tabaquismo, HTA, dislipemia o diabetes)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

Tabla 8 Indicación de tratamiento con fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos

Estratificación del riesgo	cLDL (mg/dl)	PA (mmHg)
ECV	≥ 100	≥ 140/90
Riesgo alto	≥ 130	≥ 140/90
Riesgo moderado	≥ 190	≥ 140/90

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial.

Tabla 9 Objetivos del tratamiento hipolipemiante y antihipertensivo

Estratificación del riesgo	cLDL (mg/dl)	PA (mmHg)
ECV	< 100	< 140/90
Riesgo alto	< 130	< 140/90
Riesgo moderado	< 130	< 140/90

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial.

riesgo alto y se esperará semanas para comprobar las medidas de educación sanitaria en los que tienen un riesgo moderado.

El diagnóstico de una lesión de órganos diana que incluye la hipertrofia ventricular izquierda ecográfica o electrocardiográfica, una creatinina plasmática de entre 1,2 y 1,5 mg/dl en varones y de entre 1,2 y 1,4 mg/dl en mujeres, o un filtrado glomerular calculado < 60 ml/min, microalbuminuria (30-300 mg/día), hemorragias retinianas o exudados con o sin papiledema, aconseja iniciar el tratamiento con fármacos sin dilatación cuando los valores de PA sean ≥ 140/90 mmHg.

Actuación en las personas con riesgo cardiovascular bajo

La actuación en las personas con RCV bajo consiste en acciones integradas en el marco de un programa de examen periódico de salud, que incluye vigilancia sobre tabaco, HTA, hipercolesterolemia, alimentación, obesidad, diabetes mellitus, actividad física y consumo de alcohol. En relación con las actividades de cribado, las recomendaciones catalogadas con un grado A o B en población general serían las indicadas en este grupo: cribado HTA, dislipemia y obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Aleixandre Martí ME, Banegas Banegas JR, Forés García D, et al. Guía de prevención cardiovascular. Madrid: Sersa; 1997.
- Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares: aplicaciones prácticas del riesgo cardiovascular. *Aten Primaria*. 1999;24 Supl 1:66-75.
- Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32 Supl 2:27-41.
- Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Broton Cuixart C, Torcal Laguna J, Banegas Banegas JR, Lorenzo Piqueres A, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria*. 2005;36 Supl 2:11-26.
- Maiques A, Villar F, Brotons C, Torcal J, Orozco D, Navarro J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2007;39 Supl 3:15-26.
- Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueras J, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28 Supl 2:13-27.
- Maiques A, Brotons C, Villar F, Lobos JM, Torcal J, Orozco D, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPs 2009. ACTUALIZACIÓN PAPPs '09. Madrid: SEMFYC; 2009. p. 101-12.
- Maiques Galán A, Broton Cuixart C, Villar Álvarez F, Navarro Pérez J, Lobos Bejarano J, Ortega Sánchez-Pinilla R, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2012;44 Supl 1:3-15.
- Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
- Banegas JR, Graciani A, De la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60:898-905.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM; on behalf of the CEI. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens*. 2012;30:713-9.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16:971-5.
- Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:1289-99.
- Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3621.
- Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011;378:1219-30.
- Mancia G, Bombelli M, Seravalle G, Grassi G. Diagnosis and management of patients with white-coat and masked hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:686-93.
- Banegas JR, Ruilope LM, De la Sierra A, De la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014. [Epub ahead of print].
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2007;147:783-6.
- Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Walthering A, Hemkens LG, Semlitsch T, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD008274.
- Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-33.
- Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD001561.
- Baena CP, Olandoski M, Younge JO, Buitrago-López A, Darweesh SK, Campos N, et al. Effects of lifestyle-related interventions on blood pressure in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:961-73.
- Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD005182.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
- Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD006742.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis

- of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
29. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6008.
 30. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:773-85.
 31. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012; 33:2088-97.
 32. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *BMJ*. 2011;343:d5644.
 33. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16:14-26.
 34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
 35. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58:566-72.
 36. Byrd JB, Zeng C, Tavel HM, Magid DJ, O'Connor PJ, Margolis KL, et al. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am Heart J*. 2011;162:340-6.
 37. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi Y, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359: 2417-28.
 38. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
 39. Agency EM. Questions and answers on ongoing review of aliskiren-containing medicines. 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/12/WC500119983.pdf
 40. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344:e42.
 41. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
 42. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1253-69.
 43. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-810.
 44. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD008277.
 45. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154:541-8.
 46. Wright JT Jr, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med*. 2014;160:499-503.
 47. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65:551-8.
 48. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
 49. Cooney MT, Dudina A, De BD, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611-6.
 50. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
 51. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990;81:1721-33.
 52. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-15.
 53. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:535-46.
 54. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 16(5).
 55. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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.
 56. Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, Da Costa Vieira JL, Restelatto LM, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. *Int J Cardiol*. 2013;166:431-9.
 57. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
 58. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124: 2233-42.
 59. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
 60. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 31(1).

61. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:572-82.
62. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2090-9.
63. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborator, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
64. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
65. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013. [Epub ahead of print].
66. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:658-70.
67. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343-56.
68. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
69. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
70. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
71. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012;35:774-9.
72. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
73. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-41.
74. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1310-7.
75. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA.* 2014;311:1225-33.
76. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes.* 2014;63:282-90.
77. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbaek A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2011;378:156-67.
78. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86.
79. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35:731-7.
80. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD005268.
81. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
82. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6:395-402.
83. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
84. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370:1129-36.
85. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-28.
86. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
87. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
88. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Glud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4).
89. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-79.
90. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169.
91. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.

92. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
93. Brotons C, Royo-Bordonad M, Armario P, Artigao R, Conthe P, De Álvaro F, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (I). *Aten Primaria.* 2004;34:427-36.
94. Brotons C, Royo-Bordonad M, Armario P, Artigao R, Conthe P, De Álvaro F, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (y II). *Aten Primaria.* 2004;34:484-92.
95. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of 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.
96. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
97. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7.