



4. Protocolo de control y seguimiento en personas con RCV alto y moderado

4.1. Introducción

Se consideran pacientes con **RCV ALTO**:

- Los “clínicamente definidos”, personas que presentan alguno de los siguientes condicionantes clínicos que por sí mismos ya les confiere un RCV alto sin necesidad de estimar el RCV por la tabla. Estos son:
 - DM2.
 - DM1 con microalbuminuria.
 - Alteraciones específicas de los lípidos de carácter genético: HF, HFC y deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad (Hipoalfalipoproteinemia, cHDL < 35 mg/dL).
 - Elevación acusada de uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - TA \geq 180/110 mmHg.
 - CT \geq 320 mg/dL.
 - cLDL \geq 190 mg/dL.
 - HTA con lesión de órgano diana.
 - ERC.
- Aquellas personas que presentan algún factor de riesgo cardiovascular mayor, Hábito de fumar, Hipertensión Arterial, Dislipemia o Diabetes⁶ y **un riesgo estimado \geq 20%** de sufrir una EVA en los próximos diez años (según resultado de la tabla).

Se consideran pacientes de **RCV MODERADO**:

- Aquellas personas que presenten alguno de los FRCV mayores, no presentan ningún condicionante clínico de RCV alto previamente definidos, y la estimación del RCV por la tabla sea < 20% de sufrir EVA en los próximos diez años.

En la estratificación de una persona en un determinado grupo de riesgo, debe considerarse siempre la existencia de los llamados **modificadores de riesgo**. Estos factores representan circunstancias clínicas que pueden indicar un mayor riesgo del estimado mediante las tablas, y en ausencia de FRCV mayores nos indican una mayor probabilidad de la aparición de estos o de Enfermedad Vascul Aterosclerótica. Por lo tanto, debe realizarse una valoración individualizada de las circunstancias particulares de cada persona, independientemente de su RCV.

Estos factores modificadores de riesgo son:

⁶La diabetes confiere por sí misma un RCV Alto, sin embargo, se debe estimar el riesgo según la tabla para ponderar el efecto de otros FRCV concomitantes y apoyar la toma de decisiones en las intervenciones.



- Antecedentes familiares de EVA prematura familiares consanguíneos de primer grado (padre, madre, hermanos/as, hijos/as) que hayan sufrido un evento cardiovascular prematuramente: < 55 años en los varones o < 65 en las mujeres.
- Sedentarismo.
- Personas asintomáticas con pruebas de aterosclerosis subclínica (ITB, Ecografía, etc.).
- SAHOS.
- Personas sin hábito de fumar, pero con antecedentes de hábito de fumar en los últimos 10 años.
- Obesidad ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) o PA $\geq 102 \text{ cm}$ en los hombres y $\geq 88 \text{ cm}$ en las mujeres.
- Antecedentes personales de prediabetes: GBA, TAG o HbA1c entre 5,7-6,4%.
- Trastornos mentales que den lugar a un deterioro funcional significativo o un menor uso de los sistemas sanitarios: trastornos de ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos por sustancias, trastornos de la personalidad, trastornos del estado de ánimo y trastornos psicóticos.
- Factores psicosociales:
 - Nivel socioeconómico bajo, bajo nivel de estudios.
 - Aislamiento social, falta de apoyo social.
 - Estrés en el trabajo y en la vida familiar.
 - Emociones negativas: depresión, ansiedad y hostilidad.
- Disfunción eréctil.
- Determinadas enfermedades inflamatorias crónicas:
 - Artritis reumatoide.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Psoriasis.
 - Espondiloartritis anquilosante.
- Tratamiento VIH.
- Antecedentes de quimioterapia / radioterapia.
- Antecedentes personales de preeclampsia, parto prematuro, diabetes gestacional.
- Menopausia precoz.
- Migraña con aura.
- ITB < 0,9.



4.2. Esquema de actuación

Tabla 34. Esquema de actuación en personas con RCV alto

Esquema de actuación RCV alto	
1. Promover y/o modificar hábitos y estilo de vida saludables	
	<ul style="list-style-type: none"> – Tabaquismo y productos relacionados con la nicotina – Alcohol – Alimentación – Actividad física
2. Controlar FRCV	
	<ul style="list-style-type: none"> – Control del sobrepeso / obesidad – Control HTA – Control dislipemias – Control diabetes – Control ERC
3. Utilizar medicamentos preventivos	
	Considerar el uso de ácido acetilsalicílico en RCV Alto (individualizar en cada persona)
4. Investigar FRCV en familiares de primer grado	
	Si hay antecedentes familiares de EVA prematura

Fuente: elaboración propia.

Tabla 35. Esquema de actuación en personas con RCV moderado

Esquema de actuación RCV moderado	
1. Promover y/o modificar hábitos y estilo de vida saludables	
	<ul style="list-style-type: none"> – Tabaquismo y productos relacionados con la nicotina – Alcohol – Alimentación – Actividad física
2. Controlar Factores de Riesgo Cardiovasculares	
	<ul style="list-style-type: none"> – Control del sobrepeso/obesidad – Control HTA – Control Dislipemias – Control Diabetes (DM1 sin microalbuminuria)
3. Investigar FRCV en familiares de 1^{er} grado	
	Si hay antecedentes familiares de EVA prematura

Fuente: elaboración propia.



4.3. Objetivos para la persona con RCV alto o moderado

En la atención de personas con RCV alto o moderado, es fundamental establecer objetivos claros y alcanzables para mejorar su salud y prevenir la aparición de enfermedades vasculares.

Tabla 36. Objetivos a lograr por factor de riesgo y/o hábitos de vida en personas con RCV alto

Objetivos RCV alto
RCV*
< 10%. En varones > 60 años: RCV < 20%
Tabaco y productos relacionados con la nicotina
No fumar Si fuma, avanzar en la etapa o estadio de cambio
Alcohol
No consumo o limitación a la franja de bajo riesgo
Alimentación
Patrón de dieta mediterránea
Peso corporal
Rango de IMC deseable entre 18,5-24,9 Kg/m ² PA deseable: < 94 cm en hombres / < 80 cm mujeres
Actividad física
Ejercicio aeróbico y de fuerza individualizado
HTA
< 140-80 mmHg Si diabetes, ERC o proteinuria > 1 g/día: < 130-80 mmHg
cLDL
< 70 mg/dL y una reducción ≥ 50% de los valores basales de cLDL
cHDL
Varones ≥ 40 mg/dL. Mujeres ≥ 45 mg/dL.
Colesterol no HDL
< 100 mg/dL (< 85 mg/dL si diabetes)
HbA1c
< 7% (individualizar según la situación clínica y características de la persona)
FGe
≥ 60 mL/min/1,73 m ²
Cociente albúmina/creatinina
< 30 mg/dL

* El RCV además de ser un objetivo clínico, orienta el seguimiento y la evolución de la persona. Se obtienen mejores resultados con el abordaje simultáneo de todos los FRCV que con el abordaje intensivo de sólo uno de ellos.

Fuente: elaboración propia.



Tabla 37. Objetivos a lograr por FR y/o hábitos de vida en personas con RCV moderado

Objetivos RCV moderado
RCV
< 5%. En varones > 60 años: RCV < 15%
Tabaco y productos relacionados con la nicotina
No fumar Si fuma, avanzar en la etapa o estadio de cambio
Alcohol
No consumo o limitación a la franja de bajo riesgo
Alimentación
Patrón de dieta mediterránea
Peso corporal
Rango de IMC deseable entre 18,5-24,9 Kg/m ² PA deseable: < 94 cm en hombres / < 80 cm mujeres
Actividad física
Ejercicio aeróbico y de fuerza individualizado
HTA
< 140-90 mmHg
cLDL
< 100 mg/dL
cHDL
Varones ≥ 40 mg/dL. Mujeres ≥ 45 mg/dL
Colesterol no HDL
< 130 mg/dL
HbA1c
En personas con DM1 sin albuminuria < 7%

* El RCV además de ser un objetivo clínico, orienta el seguimiento y la evolución de la persona. Se obtienen mejores resultados con el abordaje simultáneo de todos los FRCV que con el abordaje intensivo de sólo uno de ellos.

Fuente: elaboración propia.

Algunos de los objetivos indicados deben individualizarse en cada persona, según edad, expectativa de vida, ante la aparición de efectos secundarios...



4.4. Desarrollo de los objetivos

4.4.1. Riesgo Cardiovascular

Riesgo Cardiovascular alto

El objetivo primordial a conseguir en este tipo de personas es la disminución del RCV para lo que se requiere, independientemente del valor de cada factor de riesgo aislado, un seguimiento más estrecho y una intervención más intensa, precisando, en muchas ocasiones, un tratamiento farmacológico si no se reduce el riesgo con las medidas higiénico - dietéticas.

Las medidas de educación sanitaria sobre los hábitos y estilos de vida tienen un efecto multifactorial por actuar simultáneamente sobre varios factores de riesgo, lo que ocasiona un beneficio considerable en el RCV.

Los cambios sobre los hábitos y estilos de vida, arraigados durante años, suele ser la parte más difícil y compleja de la intervención. Requiere de una interacción positiva y cercana con la persona y la toma de decisiones conjuntas. Los/as profesionales de enfermería juegan un importante papel en los cuidados, tanto para ayudar a afrontar los distintos problemas de salud y el cumplimiento de la medicación, como para facilitar los cambios en los estilos de vida.

Riesgo Cardiovascular Moderado

En este grupo de personas los cambios de conducta sobre los hábitos y estilos de vida hacen con frecuencia que no sea necesario el uso de medicamentos.

Un aspecto importante para lograr cambios de conductas a largo plazo es el establecer objetivos realistas, progresivos y factibles con la persona, que produzcan refuerzos positivos. Esto permitirá aumentar la confianza y ayudar a la persona a avanzar hacia nuevos objetivos.

El riesgo cardiovascular y la edad

La estimación del RCV en personas jóvenes con factores de riesgo adquiere especial relevancia al constituir éste un grupo que estará potencialmente expuesto al efecto nocivo de estos factores durante un largo periodo de tiempo.

El valor predictivo del RCV, estimado por las tablas, disminuye conforme lo hace la edad del individuo, excluyéndose de esta estimación a los menores de 30 años. En estos casos, se exige una valoración clínica juiciosa y aplicar estrategias dirigidas a modificar conductas y a establecer hábitos de vida más saludables que permitan evitar, retrasar o minimizar la aparición de enfermedades crónicas en años posteriores.

Igualmente, en personas jóvenes mayores de 30 años con FRCV en las que se obtenga una estimación del RCV subestimado como consecuencia de su menor edad, puede conllevar a que los clínicos y las propias personas minimicen la necesidad de intervenciones preventivas precoces y con la intensidad apropiada.

La implicación clínica de estas consideraciones conlleva a que aquellos jóvenes con factores de riesgo asociados, sin olvidar los factores modificadores del riesgo (especialmente los antecedentes familiares, prediabetes, obesidad y sedentarismo), han de ser candidatos a intervenciones preventivas estructuradas, precoces e intensivas, aun habiéndose obtenido una estimación de RCV relativamente bajo.



En personas de edad avanzada (superior a 75 años), el peso de la edad confiere un aumento considerable del RCV absoluto. En estos casos, el juicio clínico ha de tener presente el estado general de salud, la eficacia de las intervenciones, el balance riesgo/beneficio y las preferencias de la persona.

El riesgo cardiovascular en la mujer

Más allá de las diferencias biológicas según sexo, los factores de desigualdad de género aumentan el riesgo de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres.

El género es el sistema de valores, normas, roles y estereotipos asignados a hombres y mujeres a través de los cuales se determinan procesos estructurales, psicosociales y comportamentales. Algunos de los aspectos relacionados con el género que influyen en la salud cardiovascular son:

- Las dificultades de la conciliación familiar-laboral y el reparto desigual de las tareas domésticas, su papel como cuidadoras de otras personas y las condiciones laborales y económicas (en ocasiones inferiores a las de los hombres).
- El acoso y la discriminación cotidiana, incluida la violencia de género, como estresores crónicos.
- El papel de la mujer en la sociedad, que puede influir sobre el propio acceso al sistema de salud. En muchas ocasiones se anteponen las necesidades y cuidados de los otros a su propia salud o se justifica el malestar a circunstancias de la vida diaria.
- Existe cierto retraso en la sospecha de ECV en comparación a los hombres, por lo que frecuencia se retrasa la pauta de su tratamiento, lo que provoca una mayor progresión de las enfermedades de este tipo.
- Es importante prestar una atención especial a las mujeres en edad premenopáusica o menopáusica o con antecedentes de las diferentes afectaciones que pueden ocurrir durante los embarazos, al evaluar el riesgo de ECV, considerando factores como la diabetes, el hábito de fumar, el sobrepeso, el uso de anticonceptivos orales y la intolerancia a la glucosa.
- La prevalencia de la EVA ha aumentado en mujeres en los últimos años, y aunque fallecen más mujeres que hombres en términos absolutos, lo hacen a una edad más avanzada. Factores como la diabetes, la hipertensión y el hábito de fumar aumentan significativamente el riesgo de muerte por enfermedad en las mujeres.

Tabla 38. Recomendaciones sobre RCV en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones RCV	
En las personas con un RCV alto , el objetivo es disminuir su RCV a menos del 10%.	D
En las personas con un RCV moderado , el objetivo es disminuir su RCV a menos del 5%.	D



Recomendaciones RCV	
En varones mayores de 60 años con RCV Alto, dada la influencia que tiene la edad en el cálculo del RCV, nos lleva a ser menos estrictos, por lo que el objetivo de disminución del riesgo es < 20%.	D
En varones mayores de 60 años con RCV Moderado, dada la influencia que tiene la edad en el cálculo del RCV, el objetivo de disminución del riesgo es <15%.	D
Se debe de realizar una estimación del RCV al menos una vez al año a las personas con RCV alto o moderado.	√

Fuente: elaboración propia.

4.4.2. Tabaco y productos relacionados con la nicotina

El consumo de **tabaco** está directamente relacionado con un aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares como CI, ictus, EAP y muerte cardiovascular. El abandono del consumo de tabaco disminuye significativamente el riesgo de padecer estas enfermedades, aunque dicha disminución depende del tiempo que haya pasado desde que se deja de fumar [1] (1++).

Numerosos estudios han demostrado aumentos del doble en la mortalidad cardiovascular, en el desarrollo de CI y un crecimiento del 60% en la prevalencia de la IC. También se le asocia mayor riesgo de padecer Enfermedad Arterial Periférica y Enfermedad Renal Crónica [2, 1, 3, 4] (1++).

El riesgo asociado al tabaco está relacionado al consumo del mismo, sin existir un umbral seguro; el consumo moderado también produce efectos nocivos y por lo tanto se recomienda el abandono total del hábito tabáquico [5] (1++).

Del mismo modo, la mera exposición al tabaco conlleva también consecuencias nocivas para el organismo, similares a las que experimenta una persona fumadora, como un aumento del riesgo de enfermedades coronarias de entre el 25 y el 60%, dependiendo de la dosis [6, 7] (+).

La evidencia no sólo se limita al consumo de cigarrillos, sino también a los **puros** y a los **cigarrillos electrónicos**.

Los puros contienen los mismos componentes tóxicos que los cigarrillos, destacando una mayor concentración de nitrosaminas (sustancias carcinógenas) debido a su proceso de curado y fermentación. El humo de los puros también contiene mayor nivel de monóxido de carbono.

El análisis de un total de 22 estudios muestra que fumar puros en exclusiva (sin historia previa de consumo de cigarrillos) se asocia con mayor mortalidad, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de laringe, cáncer de pulmón, enfermedad coronaria, y aneurisma aórtico. Los autores concluyen que fumar puros conlleva muchos de los mismos riesgos para la salud que fumar cigarrillos. Los riesgos de morir como resultado del consumo de puros varían según el número de puros fumados y la inhalación del humo, y pueden ser tan altos o superar a los de los cigarrillos [8] (1++).

Por otra parte, los cigarrillos electrónicos simulan el papel de los cigarrillos a través de la combustión de la nicotina y otras sustancias químicas hasta convertirlas en vapor, las cuales son inhaladas por el organismo. Su consumo también supone un incremento del



RCV y debe promoverse su abandono, del mismo modo que con los cigarrillos tradicionales [9, 10, 11, 12] (1+).

Por tanto, en personas RCV alto y moderado se debe recomendar el abandono del hábito tabáquico, en cualquiera de sus formas.

Los/as profesionales sanitarios están en una situación idónea para la intervención por su alta credibilidad y el frecuente contacto que mantienen con la población fumadora [9, 12] (1++).

Las intervenciones sanitarias deben centrarse en la recomendación del abandono del tabaco, mediante estrategias de educación y entrevista motivacional. Las más efectivas para el abordaje del tabaquismo son:

- El **consejo breve** y personalizado ofrecido por profesionales de la salud a toda persona fumadora, la prestación de material de apoyo (informativo/formativo), el ofrecimiento de su disposición para ayudar en el proceso de dejar de fumar, programas de terapia conductual grupal etc.
- El **consejo intensivo** indicado para las personas fumadoras que quieren hacer un intento de abandono del tabaco. Se incluye, en caso de precisararlo, la terapia farmacológica con productos sustitutivos de la nicotina y medicamentos clínicamente probados para la deshabitación tabáquica (terapia sustitutiva de nicotina/citisina).

Según la evidencia científica disponible, se sostiene que todas las formas aprobadas de **TSN** tienen la capacidad de mejorar las posibilidades de éxito en aquellos individuos que buscan dejar de fumar. Entre estas formas se encuentran los chicles, parches transdérmicos, aerosoles nasales, inhaladores y comprimidos o pastillas sublinguales. En general, se ha observado que las TSN pueden aumentar la tasa de abandono del tabaco en un rango que va del 50% al 60%. Además, se ha encontrado que la eficacia relativa de estas terapias parece no depender de la intensidad del apoyo adicional brindado a la persona. Si bien las TSN son beneficiosas para incrementar las probabilidades de dejar de fumar, no son un requisito indispensable para lograr el éxito en el tratamiento [13] (1+).

Por otra parte, la **citisina** es el medicamento que actualmente es financiado por el Sistema Nacional de Salud como tratamiento para dejar de fumar. Si bien se ha comprobado que es efectiva para este propósito, la evidencia disponible hasta el momento es limitada en su alcance [14, 15] (2+).

Tabla 39. Recomendaciones sobre tabaco y productos relacionados con la nicotina en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Tabaco y productos relacionados con la nicotina	
Se recomienda interrogar y registrar en la historia de salud los antecedentes y el hábito actual de fumar de todas las personas que consulten en AP, como mínimo cada dos años.	C
Todas las personas fumadoras deberían ser animadas a dejar de fumar en cada oportunidad de contacto. Dejar de fumar tiene importantes e inmediatos beneficios para la salud a cualquier edad.	A



Recomendaciones Tabaco y productos relacionados con la nicotina	
Se recomienda que toda persona fumadora reciba al menos una intervención educativa breve para dejar de fumar por parte de profesionales sanitarios.	A
Se recomienda proporcionar a todas las personas que intentan dejar de fumar intervenciones conductuales y farmacológicas eficaces para el tratamiento, excepto cuando estén contraindicadas y en poblaciones específicas para las cuales no hay datos de eficacia suficientes (p. ej., embarazadas).	A
Se recomienda que en el tratamiento farmacológico de la deshabituación tabáquica se utilicen fármacos de primera línea como la TSN u otros.	A
Las técnicas de intervención motivacional parecen ser eficaces para aumentar la probabilidad de que una persona haga un intento de abandono en el futuro. Por lo tanto, los/as profesionales sanitarios deben usar técnicas motivacionales para animar a las que actualmente no están dispuestas a dejarlo para que se planteen hacer un intento de abandono en el futuro.	B
La exposición al humo del tabaco incrementa el RCV y debe ser minimizada.	A
Es beneficioso felicitar y reforzar la conducta de las personas exfumadoras y no fumadoras.	D
El uso del cigarrillo electrónico también tiene efectos perjudiciales y no constituye una alternativa terapéutica para lograr la deshabituación tabáquica.	A

Fuente: elaboración propia.

4.4.3. Alcohol

Son numerosas las evidencias científicas sobre los efectos perjudiciales que tiene el consumo de riesgo (> 28 UBE/semana en hombres y 17 UBE/semana en mujeres), que no solo aumenta el RCV sino también aquellos factores fisiológicos que repercuten directamente en él, como la presión arterial o los niveles de colesterol.

Según los estudios más recientes, incluso los niveles de consumo de alcohol actualmente considerados seguros están vinculados con el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La evidencia sobre los beneficios para la salud cardiovascular que puede tener un consumo moderado de alcohol viene siendo cuestionada durante los últimos años, por lo que se recomienda a los/as profesionales sanitarios una actitud prudente de no recomendar el consumo de alcohol a personas que nunca han bebido y prohibir el consumo moderado a aquellas que ya lo hacen de forma establecida, independientemente del RCV presente [16] (1++).

Se ha estimado que la esperanza de vida de un bebedor de 40 años podría incrementarse hasta en dos años mediante reducciones en el consumo de alcohol por debajo de 100 gramos por semana [17] (1+).

Asimismo, el consumo de tan sólo 10 gramos de alcohol al día se asocia a un incremento del 0,5% (comparando con los no consumidores) del riesgo de padecer una de las 23 patologías relacionadas con su consumo, entre las que se incluyen el cáncer, las ECV,



la cirrosis, la diabetes, las autolesiones, enfermedades infecciosas del sistema respiratorio, etc. [18] (1++).

De acuerdo con los estudios epidemiológicos, existe una relación lineal entre el alto consumo de alcohol y un mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de ictus o ECV. Además, el consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo para el diagnóstico de FA, y la abstinencia reduce la probabilidad de recurrencia de FA en aquellos que tienen el hábito de beber [19, 20, 21] (1++).

Por otra parte, el consumo de alcohol también tiene impacto sobre otros FRCV. Estudios demuestran que consumos superiores a 30 gramos al día incrementan la PAS, PAD, los niveles de cHDL, la apoproteína A y los TG [18] (1++).

El consejo sanitario breve para reducir el consumo de alcohol en personas con consumo de riesgo y perjudicial ha demostrado ser una medida efectiva para reducir este consumo y la morbimortalidad que ocasiona, por lo que todos los/as profesionales sanitarios deberían realizarla, siendo recomendable que contenga al menos dos de los siguientes elementos: *feed-back*, consejo y objetivo terapéutico [12] (1++).

La efectividad y el coste-efectividad de las intervenciones breves han sido probados por numerosos estudios, tanto nacionales como internacionales. Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el tema, concluye que el consejo sanitario breve es efectivo, tanto para hombres como mujeres, en reducir el consumo de alcohol a los 6 y 12 meses, incluso en períodos superiores [22] (1++).

Asimismo, un metaanálisis de estudios españoles en AP apoya la eficacia del consejo sanitario breve sobre personas con consumo de riesgo, aunque su efecto sea solo moderado, encontrándose una disminución en el consumo semanal de alcohol de aproximadamente 100 gramos [23] (1++).

Tabla 40. Recomendaciones sobre alcohol en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Alcohol	
Se recomienda interrogar y registrar en la historia de salud el consumo de alcohol, como mínimo cada dos años, en toda persona mayor de 14 años, sin límite superior de edad.	C
En personas abstemias, no se recomendará el consumo de alcohol.	D
En general, se aconsejará la abstinencia en personas con RCV alto o moderado.	√
No hay un nivel de consumo beneficioso. Si se consume cuanto menos mejor: <ul style="list-style-type: none"> • Siempre por debajo de los límites del consumo de riesgo (>4 UBE/día en hombres y > 2-2,5 UBE/día en mujeres o ingestas ocasionales > 6 UBE/día en hombres o > 4 UBE/día en mujeres, en una sesión de consumo). • Se debe reducir el consumo a unos valores máximos de 1 UBE/día en mujeres y 2 UBE/día en hombres, dejando algunos días a la semana libres sin alcohol y evitando los episodios de consumo intensivo. 	B C
En aquellas personas con consumos superiores a los aconsejados se les debe realizar una intervención breve y consejo en cada contacto para reducir sus niveles de consumo.	A



Recomendaciones Alcohol	
La persona con hipertensión bebedora de riesgo debe reducir su consumo para disminuir la TA.	B
En personas con dislipemias se debe identificar la ingestión excesiva de alcohol y aconsejar la reducción o sustitución por bebidas no alcohólicas.	A
La abstinencia es necesaria en los bebedores problema.	√

Fuente: elaboración propia.

4.4.4. Alimentación

Las características de la alimentación sobre la salud cardiovascular los podemos valorar a tres niveles:

- Efecto de los patrones de dieta.
- Efecto de los nutrientes.
- Efecto de los alimentos.

Efecto de los patrones de dieta sobre la salud cardiovascular

Numerosos estudios sobre el impacto de los patrones alimentarios demuestran el potencial preventivo de la dieta, identificando ciertos patrones dietéticos que pueden influir positivamente en la salud cardiovascular.

En concreto, se recomienda la dieta mediterránea, que incluye un gran consumo de frutas, verduras, legumbres, frutos secos, productos integrales, pescado, aceite de oliva como fuente principal de grasa, una limitación en el consumo de alcohol (si bien, a efectos del presente programa, se recomienda evitar su consumo) y un bajo consumo de carne roja, productos lácteos y ácidos grasos (AG) saturados.

Los datos del ECA de prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) y otras investigaciones realizadas indican que la adherencia a estos patrones de alimentación confiere un claro beneficio cardiovascular [24, 25, 26] (1++).

Con relación a las grasas comestibles, el aceite de oliva virgen es la grasa culinaria más eficaz en la prevención de las EVA. La intervención nutricional durante unos cinco años en el estudio PREDIMED, demostró que los participantes asignados a la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos experimentaron una reducción media del 30% de episodios cardiovasculares mayores, aparte de otros efectos beneficiosos, entre ellos la reducción del riesgo de DM2 y de FA [27] (1++).

Además, se evidenció que complementar la dieta mediterránea con frutos secos durante 5 años resultó en una disminución del 28% en el riesgo de ECV en comparación con una dieta de control [27] (1++).

Las características de una dieta saludable, que confiera beneficios cardiovasculares, son las siguientes:

- Adopción de un patrón alimentario basado en productos vegetales en lugar de animales, con un elevado consumo de cereales, frutas, verduras, frutos secos y legumbres.



- Representación de AG saturados de < 10% de la ingesta energética total, sustituyéndolos por AG poliinsaturados, AG monoinsaturados y carbohidratos de cereales integrales.
- El aceite de oliva como fuente principal de grasa.
- Consumo reducido de los AG insaturados trans, y ninguno debe provenir de alimentos procesados.
- Consumo total de sal < 5 g/día.
- 30-45 g de fibra al día, preferiblemente de granos integrales.
- ≥ 200 g de fruta al día (≥ 2-3 raciones).
- ≥ 200 g de verduras al día (≥ 2-3 raciones).
- Reducción del consumo de carne roja a un máximo de 350-500 g a la semana, especialmente de carne roja procesada.
- Consumo de pescado 1-2 veces por semana, en especial pescado graso 30 g diarios de frutos secos sin sal.
- No consumir alcohol es lo más beneficioso.
- Eliminación del consumo de bebidas azucaradas, como los refrescos y zumos industriales, y las bebidas energéticas.

Efecto de los nutrientes sobre la salud cardiovascular

Además de considerar los patrones de dieta, la investigación también ha progresado en cuanto al conocimiento de los nutrientes individuales en los FRCV. La ingesta adecuada o inadecuada de diferentes nutrientes puede afectar los niveles de colesterol, la presión arterial y la inflamación, entre otros factores.

Tabla 41. Efecto de los nutrientes sobre la salud cardiovascular

Efecto de los nutrientes sobre la salud cardiovascular		
Sobre el perfil lipídico	Efecto antioxidante (*)	Sobre la tensión arterial
Los AG: - AG monoinsaturados - AG poliinsaturados Fibra soluble e insoluble Esteroles vegetales Fitoestrógenos	Vitamina E Vitamina C Betacarotenos Flavonoides	Sodio Potasio (**)

(*) Efecto beneficioso no a través de suplementos dietéticos, sino en base a una dieta rica en antioxidantes naturales.

(**) Efecto beneficioso no a través de suplementos dietéticos, sino mediante una dieta abundante en alimentos ricos en potasio, fruta y verdura (400 g/día).

Fuente: elaboración propia



Tabla 42. Efecto y mecanismo de los nutrientes sobre los FRCV

Nutrientes	Efecto y Mecanismo de acción sobre FRCV	Nivel evidencia
Efecto beneficioso sobre el perfil lipídico		
AG monoinsaturado (ácido Oleico) (*)	Poder hipocolesterolemiante (disminuye los niveles plasmáticos de CT y cLDL), y aumenta los de cHDL. Acción antiagregante plaquetaria y vasodilatadora. Efectos antiinflamatorios [28, 29].	(1+)
AG poliinsaturado (Omega 3)	Disminuye los niveles plasmáticos de TG y Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). También tiene una acción antiagregante plaquetaria y vasodilatadora [28, 29].	(1+)
Fibra soluble	Reduce las cifras de cLDL plasmático, la TA y el riesgo de enfermedad coronaria.	(2++)
Fibra insoluble	Efecto beneficioso sobre perfil lipídico más intenso que con la fibra soluble [30, 31, 32, 33].	(2++)
Esteroles vegetales	Reducen el cLDL mediante la disminución de la absorción intestinal de grasas [34].	(2++)
Fitoestrógenos (Proteína de soja)	Reducen los niveles plasmáticos de CT y cLDL, sin afectar al cHDL. El efecto es más intenso en sujetos hipercolesterolémicos [35].	(1++)
	Existe un efecto beneficioso sobre la EVA en relación con el contenido de los alimentos derivados de soja de fibra, vitaminas y AG poliinsaturados [36].	(1++)
Efecto antioxidante		
Vitamina E, C, betacarotenos, ubiquinona, ácido lipoico y flavonoides.	Resultados positivos en dietas ricas en alimentos con antioxidantes naturales [37, 38].	(2+)
	No hay resultados positivos cuando los antioxidantes se administran a modo de suplementos dietéticos [39, 40].	(1+)
Efecto sobre la presión arterial		
Sodio	Relación directa entre el consumo de sodio con las cifras de TA	(1+)
	La restricción del consumo de sal previene la aparición de HTA y reduce las cifras de TA en personas con hipertensión.	(1++)
Potasio	Estudios poblacionales han demostrado una relación inversa entre la ingesta de potasio en la dieta y las cifras de TA y prevalencia de hipertensión [41].	(1++)
	Los suplementos de potasio en la dieta no son de utilidad en el tratamiento de la hipertensión [42].	(1++)

(*) Existe un consenso bastante generalizado en que la alimentación con un relativamente alto contenido en grasa total a base de AG monoinsaturado (con la dieta mediterránea como paradigma) es tanto o más beneficiosa para la salud cardiovascular que la dieta rica en hidratos de carbono y pobre en grasa total y saturada que se ha recomendado habitualmente como cardiosaludable en países anglosajones.

Fuente: elaboración propia.



Efecto de los alimentos sobre la salud cardiovascular

A continuación, se realiza un resumen sobre los efectos beneficiosos de diferentes tipos de alimentos sobre la salud cardiovascular.

Tabla 43. Efecto de los alimentos sobre la salud cardiovascular

Efecto de los alimentos sobre la salud cardiovascular		
Frutas y verduras	Pescado	Frutos secos
Antioxidantes (Vitamina E y C y betacarotenos) Flavonoides (ajo, cebolla, frutas del bosque, fresas) Fibra Potasio Ácido fólico	AG poliinsaturado Omega-3	Fibra AG poliinsaturado Fitoesteroles Vitamina E Ácido fólico Polifenoles antioxidantes

Fuente: elaboración propia.

Frutas y Verduras

Numerosos estudios prospectivos han documentado una relación positiva significativa entre el consumo de frutas y verduras y la protección frente a la EVA. Se ha demostrado una disminución del 4% en el riesgo de mortalidad cardiovascular por cada ración adicional de fruta (equivalente a 77 g) y verduras (equivalente a 80 g) por día consumida [43] (1+).

También ha manifestado impactos beneficiosos sobre la tensión arterial. El estudio DASH evaluó el impacto de una dieta rica en frutas y verduras en la presión arterial, y se encontró que esta dieta reduce tanto la diastólica como la sistólica, cuando se consumen más de 400 gramos de estos alimentos al día [44] (1+).

El consumo de tubérculos (sobre todo, patatas) no se asocia con un aumento del RCV excepto si son fritas en aceites no recomendables y saladas [44] (1+).

Con las evidencias existentes, se recomienda el consumo de cuatro a cinco raciones diarias entre frutas y verduras dado que reduce la mortalidad global y cardiovascular, si bien es más evidente sobre la enfermedad cerebrovascular que sobre la enfermedad coronaria [45] (1+).

Pescado

Los estudios muestran que comer pescado (especialmente aquel rico en AG omega 3) al menos una vez por semana, se relaciona con una reducción del 16% en el riesgo de enfermedad cardíaca. Un consumo de 2 a 4 veces por semana se asocia con una disminución del 6% en el riesgo de sufrir un ictus [46, 47, 48] (1+).

Incentivar el consumo de pescado o marisco (especialmente blanco o azul), es un importante componente de las modificaciones de estilo de vida para las personas con riesgo de padecer EVA alto o moderado [45] (1+).

Frutos secos

Los frutos secos son ricos en AG poliinsaturados, lo que permite reducir la colesterolemia sin aumentar el contenido calórico total de la dieta. También son ricos en otros componentes beneficiosos para la salud cardiovascular, como arginina, precursor



del ácido nítrico, un vasodilatador endógeno, ácido fólico, que contribuye a reducir la homocisteinemia, vitamina E, polifenoles antioxidantes, fitoesteroles y otros compuestos [49] (1+).

El consumo frecuente de frutos secos se asocia con una reducción en la ECV, especialmente en la enfermedad coronaria, y en la mortalidad por cualquier causa. El consumo diario de 30 g de frutos secos (en combinación) produce una reducción de aproximadamente el 30% del riesgo de EVA [50] (2++).

Se recomienda consumir frutos secos crudos (no tostados ni salados) y sin pelar (ya que la mayoría de los antioxidantes están en la piel) a diario o al menos tres veces por semana para controlar el colesterol y mejorar la salud en general. Para mantener su efecto saciante y evitar ganar peso, deben ser consumidos durante el día, no como postre después de la cena [45] (2++).

Entre los frutos secos recomendados están las avellanas, nueces, almendras, pistachos, anacardos, macadamias y piñones.

El Café y el Té

El café (tanto el normal como el descafeinado) y el té son ricos en polifenoles y hay evidencias de alto nivel de que su consumo habitual se asocia con reducción de EVA. Sin embargo, los efectos de estas bebidas dependen de la dosis, la composición, etc.

Por ejemplo, el café sin filtrar contiene cafestol, que aumenta el cLDL, y kahweol (compuesto fenólico), que se puede asociar con un aumento de hasta el 25% de mortalidad por enfermedad aterosclerótica con el consumo ≥ 9 tazas al día [51]. Por otro lado, consumos más moderados (3 o 4 tazas al día) han demostrado efectos beneficiosos en la salud vascular [52] (2++).

Además, el consumo crónico y habitual de café no se ha asociado con el aumento de riesgo de HTA [53, 54] (2++).

A su vez, el consumo de té verde o negro puede tener un efecto pequeño pero significativo de reducción de la TA. El efecto beneficioso del té está relacionado con su riqueza en flavonoides, y se ha observado que cada taza (236,6 mL) de aumento en el consumo diario de té (estimado de 280 mg y 338 mg de flavonoides totales al día para el té negro y verde, respectivamente) se asocia con un riesgo promedio de mortalidad por enfermedad cardiovascular 4% menor, un riesgo 2% menor de eventos de ECV, un riesgo 4% menor de derrame y un riesgo 1.5% menor de mortalidad por todas las causas [55, 56] (2++).

Carne

En general, se recomienda una reducción del consumo cárnico, y su sustitución ocasional por el pescado, si bien las investigaciones sobre carnes sugieren que comer carne blanca o magra (sin grasa visible) tres a cuatro veces por semana no aumenta el RCV [45] (2++).

Sin embargo, el consumo de carnes rojas o procesadas (como el beicon, las salchichas y los embutidos) sí aumenta la mortalidad total, el desarrollo de DM2 y ECV, y el riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica (del 3% para las carnes rojas y del 7% para las procesadas) [57] (2++).



Sal

El exceso de sal en la dieta se relaciona con problemas cardiovasculares y la mortalidad por causas cardiometabólicas. Se debe recomendar una dieta baja en sal (menos de 5 g al día) a la población en general, y con mayor énfasis en personas con hipertensión y sus familiares, recordando que, para calcular la cantidad total de sal en un alimento, es necesario multiplicar su contenido de sodio por 2,5 [12] (1++).

Para reducir el consumo de sal, se deben limitar los alimentos ricos en sal, como los precocinados, enlatados, salazones, embutidos y bebidas carbonatadas. Una alternativa a la sal es utilizar zumo de limón, ajo o hierbas aromáticas [45, 12] (1++).

Eficacia de la intervención

El asesoramiento dietético es la base de la intervención en la alimentación [12] (1+).

Diversos estudios, varios de ellos llevados a cabo en nuestro entorno, demuestran que aquellos consejos que fomentan la dieta mediterránea producen cambios beneficiosos en la conducta alimentaria y reducciones en la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria [26] (1+).

Cualquiera que sea la forma de administrar este asesoramiento (personalizado, grupal o por escrito), en comparación con ningún asesoramiento o un asesoramiento menos intenso, produce una mejoría en los FRCV y en los hábitos dietéticos [45] (1+).

Se pueden introducir cambios en los hábitos alimentarios de forma que aumenta la ingesta de fruta, verdura y de fibra, así como disminuir el aporte calórico total y de grasas saturadas [58] (1++).

Cuando se consigue disminuir o modificar la ingesta de grasas (reduciendo las grasas saturadas y reemplazándolas parcialmente por insaturadas), se observan pequeñas, pero potencialmente importantes reducciones de los FRCV [59] (1++).

Tabla 44. Recomendaciones sobre alimentación en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Alimentación	
<p>Se recomienda aconsejar una dieta rica y variada siguiendo el patrón de la dieta mediterránea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitar la ingesta de grasas procedentes de lácteos y carnes. • Potenciar la selección de lácteos desnatados y semidesnatados. • Potenciar la selección de carnes más magras como el pollo, el pavo, conejo o avestruz. • Evitar aceites y grasas hidrogenadas (pastelería y bollería industrial, precocinados y aperitivos). • Se recomienda el empleo del aceite de oliva en cantidades moderadas. • Se recomienda el consumo regular de pescado (al menos 3 veces/semana). • Se recomienda el consumo diario de frutas y verduras (400 g/día) o 5 raciones/día. 	A



Recomendaciones Alimentación	
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda reducir el consumo de sal a cantidades menores de 5 g/día. • Se recomienda el consumo regular de legumbres y cereales integrales. • Evitar las bebidas azucaradas como los refrescos y zumos industriales. • Evitar las bebidas energéticas. 	
Se recomienda el consumo diario de 30 gramos de frutos secos (no procesados), sin que esto suponga un exceso del contenido calórico total de la dieta.	B
A todas las personas con desviaciones importantes de su perfil alimentario, se les debe realizar al menos una intervención breve, de intensidad baja o moderada.	B
Las intervenciones sobre hábitos dietéticos deben dirigirse también hacia el ámbito familiar de la persona.	D

Fuente: elaboración propia.

4.4.5. Actividad física

Los planes de programas estructurados de modificación de los estilos de vida dirigidos a las personas con alto RCV han de incluir la intervención sobre la **actividad física**.

Según la Organización Mundial de la Salud (**OMS**), la **actividad física** es cualquier tipo de movimiento corporal que implique un gasto de energía de los músculos esqueléticos. El ejercicio físico, por su parte, es una forma planificada y estructurada de actividad física con el objetivo de mejorar o mantener la aptitud física.

La actividad física regular ha demostrado una amplia variedad de efectos beneficiosos en la evolución de la aterosclerosis, con efectos positivos sobre los FRCV y en la mejora de la calidad de vida. Tanto la actividad como el ejercicio físico protegen contra la ECV y mejora sus factores de riesgo, como la hipertensión, las dislipemias o la diabetes [60] (1++).

El efecto beneficioso de la actividad física es mayor en las personas de mayor RCV, pero su prescripción ha de estar precedida de una valoración clínica que incluya la evaluación de la condición física y la exclusión de la posible presencia de situaciones clínicas que puedan representar una contraindicación, o bien de situaciones que exijan la adopción de medidas de precaución para la práctica del ejercicio.

En general, se recomienda que los adultos de todas las edades dediquen al menos 150 a 300 minutos a la semana a la actividad física aeróbica de intensidad moderada o 75 a 150 minutos a la semana a la actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de las mismas, para reducir cualquier causa de mortalidad cardiovascular y morbilidad. Además, puede ser aconsejable la práctica de ejercicios de resistencia 2-3 días a la semana [61] (1+).

No obstante, es importante adaptar la actividad física a las necesidades individuales, ya que incluso las actividades cotidianas como el trabajo, el transporte activo, las tareas



domésticas y las actividades recreativas pueden contribuir a ella. En las personas de alto RCV es especialmente necesario que el inicio del programa de la actividad física se realice con incremento progresivo en intensidad y duración a lo largo de varias semanas. Asimismo, los adultos que no pueden realizar 150 minutos de actividad física de intensidad moderada a la semana deben mantenerse tan activos como lo permitan sus capacidades y su estado de salud.

Hipertensión Arterial

Disponemos de numerosas evidencias que demuestran un descenso de la PAS y la PAD con una actividad física moderada o intensa.

Estudios epidemiológicos indican que el ejercicio aeróbico regular es beneficioso para la prevención y el tratamiento de la HTA y la reducción del riesgo y la mortalidad cardiovascular. Un metaanálisis de varios ensayos controlados aleatorizados basados en el ejercicio declarado por las personas participantes mostró que el entrenamiento de resistencia aeróbica, el entrenamiento de resistencia dinámica y el ejercicio isométrico reducen la PAS/PAD en reposo 3,5/2,5, 1,8/3,2 y 10,9/6,2 mmHg, respectivamente, en comparación con la población general [62].

Dislipemias

La actividad física ha demostrado cambios favorables en las distintas fracciones lipídicas, siendo el resultado más consistente un incremento en el cHDL. El ejercicio aeróbico correspondiente a caminar enérgicamente unos 25-30 km/semana (o cualquier actividad equivalente), puede aumentar la concentración de cHDL en 0,08-0,15 mmol/L (3,1-6,0 mg/dL) [63, 64] (1+).

Las reducciones del cLDL, TG y CT han sido observados con una mayor variabilidad, si bien por lo general se considera que existe un beneficio de la actividad física en este sentido [65, 66] (2++).

Diabetes Mellitus

Existen evidencias de que la actividad física regular reduce el riesgo de desarrollar DM2, especialmente en la población de mayor riesgo de desarrollar diabetes [67, 68, 69, 70] (1++).

En personas que ya tengan la enfermedad, la actividad física es esencial para su control. Investigaciones sistemáticas han demostrado que hacer ejercicios aeróbicos planificados o ejercicios de resistencia pueden disminuir la HbA1c en un promedio del 0,6% en personas con DM2, lo que resulta en una disminución a largo plazo de eventos cardiovasculares y complicaciones microvasculares [71, 72] (1+).

Asimismo, el entrenamiento combinado aeróbico y de resistencia tiene un impacto en la HbA1c mayor que el entrenamiento aeróbico o de resistencia por separado [73, 74] (1+).

Por tanto, siempre que no exista contraindicación médica, las personas con diabetes deben realizar actividad física de manera regular y adaptada a las necesidades de cada persona [69, 70, 75] (1++).

En conjunto, las intervenciones dirigidas a aconsejar la práctica de actividad física se han asociado a menor concentración de HbA1c solo cuando se combinan con recomendaciones dietéticas [76, 69] (1++).



Tabla 45. Recomendaciones sobre actividad física en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Actividad Física	
Se recomienda que los adultos de todas las edades dediquen al menos 150 a 300 minutos a la semana a la actividad física aeróbica de intensidad moderada o 75 a 150 minutos a la semana a la actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de las mismas, para reducir cualquier causa de mortalidad cardiovascular y morbilidad.	A
Se recomienda que los adultos que no pueden realizar 150 minutos de actividad física de intensidad moderada a la semana deben mantenerse tan activos como lo permitan sus capacidades y su estado de salud.	B
Se recomienda reducir el tiempo sedentario para realizar al menos actividad ligera durante el día para reducir la mortalidad y morbilidad por todas las causas y cardiovascular.	B
La actividad física recomendada incluye aquella que puede ser incorporada en la vida diaria de la persona (caminar deprisa, subir escaleras, etc.).	B
Si no existen contraindicaciones, además de la actividad aeróbica, se han de realizar entrenamiento de resistencia de moderada-intensa al menos 2-3 días/semana (que no sean consecutivos).	B
En adultos mayores, realizar de 2-3 veces por semana ejercicios de flexibilidad y equilibrio.	B
En personas con hipertensión se han de evitar la práctica de ejercicio anaeróbico de alta intensidad, así como aquellos que exijan maniobra de Valsalva y/o movimientos exclusivamente con los brazos ni con estos por encima del cuerpo, ya que pueden aumentar considerablemente la presión sistólica.	B
La persona debe de ser advertida de los efectos de los fármacos que puedan interferir en la actividad física (especialmente estatinas, betabloqueantes y diuréticos).	C
El consejo para realizar actividad física debe tener presente las necesidades, preferencias y circunstancias de la persona, y los objetivos deben de ser acordados con ella.	C
El consejo nutricional ha de ser combinado con el consejo de actividad física y ha de contemplar la reducción de ingesta calórica en los casos de sobrepeso u obesidad.	C
Antes de llevar a cabo una actividad física más intensa de lo que supone el caminar de forma rápida (<i>brisk walking</i>), las personas con diabetes y hábito sedentario se podrán beneficiar de una valoración médica más profunda.	C
El ejercicio físico supervisado y combinando actividades aeróbicas y de resistencia pueden conferir beneficios adicionales. Las personas con diabetes deben de ser animadas a aumentar su actividad física diaria no estructurada. Ejercicios de flexibilidad pueden ser incluidos en los planes.	C



Recomendaciones Actividad Física	
Las personas con diabetes que no utilicen insulina o secretagogos es poco probable que sufran hipoglucemias relacionadas con la actividad física. Las personas en tratamiento con insulina y/o secretagogos deben de ser advertidas de la necesidad de suplementos de carbohidratos antes, durante o después del ejercicio para prevenir la hipoglucemia.	C
Los ajustes de la dosificación de los fármacos para prevenir hipoglucemias relacionas con el ejercicio puede ser necesario en personas en tratamiento con insulina y/o secretagogos. La mayoría de la medicación prescrita para los problemas de salud concomitantes no afectan al ejercicio, excepto betabloqueantes, algunos diuréticos y estatinas.	C
Las personas diabéticas con retinopatía proliferativa no controlada deben evitar actividades que aumenten la presión intraocular y el riesgo de hemorragia.	C
La presencia de microalbuminuria per se no es necesariamente una causa de contraindicación de ejercicio.	C

Fuente: elaboración propia.

4.4.6. Peso Corporal

El exceso de grasa corporal perjudicial para la salud constituye la obesidad, una enfermedad crónica y multifactorial.

El método más usado para definir y clasificar la obesidad es el IMC, expresado en Kg/m². Se acepta como punto de corte para la obesidad un valor de IMC ≥ 30 Kg/m².

Según su magnitud se clasifica en normopeso, sobrepeso y obesidad (grado I, grado II o grado III).

Tabla 46. Clasificación del peso corporal según IMC

Clasificación del peso corporal según IMC	
Normopeso	IMC entre 18,5 - 24,9 Kg/m ²
Sobrepeso	IMC entre 25,0 - 29,9 Kg/m ²
Obesidad grado I	IMC entre 30 - 34,9 Kg/m ²
Obesidad grado II	IMC entre 35 - 39,9 Kg/m ²
Obesidad grado III	IMC ≥ 40 Kg/m ²

Fuente: elaboración propia.

La **importancia de la obesidad** viene dada por asociarse a complicaciones crónicas, entre las que cabe destacar las enfermedades de origen aterosclerótico. Numerosos estudios respaldan la existencia de una relación entre la obesidad y un amplio espectro de ECV, como CI, IC, accidentes cerebrovasculares, arritmias ventriculares o muerte de origen cardíaco [77, 78, 79] (1++).

También tiene impacto sobre factores de riesgo relacionados con estas enfermedades, como la dislipemia y la HTA, y otras enfermedades como la DM2, colelitiasis, la



osteoartrosis, el SAHOS, algunos tipos de cánceres, la esterilidad y alteraciones psicológicas [69, 80, 81] (1++).

La mayor parte de los estudios epidemiológicos poblacionales observan que la mortalidad empieza a aumentar cuando el IMC supera los 25 Kg/m². Las personas con un IMC superior o igual a 30 Kg/m² presentan un incremento de la mortalidad de entre 50-100% en comparación con la población con IMC entre 20-25 Kg/m² [82, 83] (1++).

La obesidad abdominal

Además del exceso de grasa corporal, su distribución constituye un indicador relevante de riesgo y morbilidad.

La localización central o abdominal se relaciona con mayor riesgo de mortalidad total, de ECV, diabetes e HTA [84] (1+).

La medición más fiable es el PA. La relación entre el RCV con el peso corporal y el PA se expresa en la siguiente tabla:

Tabla 47. Relación entre el riesgo cardiovascular con el IMC y el PA

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	Hombres PA 94-102 cm Mujeres PA 80-88 cm	Hombres PA > 102 cm Mujeres PA > 88 cm
Peso normal	18,5 – 24,9	-	-
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Riesgo Aumentado	Riesgo Alto
Obesidad grado I	30,0 -34,9	Alto	Muy Alto
Obesidad grado II	35,0 – 39,9	Muy Alto	Muy Alto
Obesidad grado III	≥ 40	Extremadamente Alto	Extremadamente Alto

Fuente: OMS. Obesidad: prevención y manejo de la epidemia mundial.

Otras medidas antropométricas permiten cuantificar la obesidad abdominal. Una de ellas, analizada en el estudio de cohortes de CDC de Canarias, es la relación entre el PA y la estatura (ratio abdomen/estatura). Aunque este índice se relaciona bien con el RCV y los factores de riesgo, se necesitan estudios prospectivos en otras poblaciones que permitan generalizar su uso [85].

Factores dietéticos asociados a la obesidad

Existe una asociación entre los siguientes componentes de la dieta y la obesidad [86] (2 ++):

- Los alimentos de baja densidad energética (cereales integrales, cereales, frutas y verduras) contribuyen a proteger de la ganancia de peso, el sobrepeso y la obesidad.
- Los alimentos hipercalóricos (alimentos con alto contenido de grasa y de grasa animal, alimentos precocinados y bebidas azucaradas), sobre todo si se consumen grandes cantidades regularmente, contribuyen a la ganancia de peso, de sobrepeso y de obesidad.
- Las llamadas comidas rápidas (*fast food*) contribuyen a causar ganancia de peso, sobrepeso y obesidad.



Actividad física

La inactividad física se relaciona con la obesidad.

Hábitos como ver la televisión u otros dispositivos electrónicos con pantallas en estado de reposo son comportamientos sedentarios que deben limitarse. Además, habitualmente las personas relacionan este hábito con el consumo de alimentos hipercalóricos y los realizan de manera simultánea.

Tratamiento del sobrepeso y obesidad

Disminuciones moderadas y mantenidas del peso (5 Kg) dan lugar a los siguientes beneficios en salud [87] (1+):

- Mejoría del perfil lipídico.
- En algunos grupos de personas, como en personas con diabetes y en mujeres con otras comorbilidades, la disminución de peso reduce la mortalidad total.
- Disminuye la PAD y la PAS. Una pérdida de peso mayor de 5 Kg se asocia a una reducción a los 12 meses de la PAS entre 3,8 – 4,4 mmHg y de la PAD entre 3,0 y 3,6 mmHg. Una pérdida de 10 Kg de peso se asocia a una disminución de PAS de 6 mmHg y de PAD de 4,6 mmHg.
- Mejoría del control glucémico.
- Disminuye el riesgo de desarrollar DM2.

El tratamiento de la obesidad se basa en modificaciones dietéticas, la práctica del ejercicio físico y el apoyo psicológico con terapia conductual. Los objetivos para perder peso deben ser personalizados y considerar, no sólo el peso a perder, sino los factores de riesgo y cualquier enfermedad adicional (1++).

El tratamiento farmacológico y quirúrgico son opciones para obesidades importantes que no responden a las intervenciones anteriores (1+).

Modificaciones dietéticas

Las modificaciones dietéticas deben ser graduales y orientarse a conseguir cambios en los hábitos alimentarios. Se recomienda su realización a partir de un diario nutricional elaborado previamente por la persona, valorando lo que es correcto para mantenerlo y afianzarlo. A continuación, se consensuarán aquellos cambios que conjuguen la imprescindible reducción energética con la realización de las actividades normales de cada día [88].

Se recomienda el consumo de alimentos de baja densidad energética (cereales integrales, cereales, frutas y verduras), que contribuyen a proteger de la ganancia de peso, el sobrepeso y la obesidad. Por el contrario, alimentos hipercalóricos (alimentos con alto contenido de grasa y de grasa animal, alimentos precocinados y bebidas azucaradas), sobre todo si se consumen grandes cantidades regularmente, y la comida rápida (*fast food*) contribuyen a la ganancia de peso, de sobrepeso y de obesidad, por lo que su consumo debería restringirse en estas personas.

La restricción de la ingesta calórica es la piedra angular del tratamiento. Desde una perspectiva energética, se establece una reducción de 500 a 1000 Kcal por día en comparación con la dieta normal, lo que resultaría en una pérdida de peso de 0,5 a 1 Kg por semana. En un período de 6 meses, esto equivaldría a un promedio del 8 a 10%



del peso corporal inicial. Es importante destacar que esta reducción energética no debe ser inferior a 1200-1600 Kcal por día en hombres y 1000-1200 kcal por día en mujeres [88].

Las dietas muy hipocalóricas (< 800 Kcal/día) se asocian a una reducción mayor de peso en los primeros 3-4 meses. Sin embargo, pasado el año sus efectos tienden a disminuir [89, 90].

En contraposición, los beneficios de la dieta mediterránea tienden a mantenerse. En cuanto a las dietas que incluyen ayuno intermitente, se han observado pérdidas ponderales similares a las de restricción energética, cuando tienen la misma ingesta energética [91].

Actividad física

La actividad física de intensidad moderada es fundamental para el tratamiento integral y la pérdida de peso a largo plazo. Es importante destacar que su eficacia aumenta cuando se complementa con una dieta equilibrada y otros tipos de intervenciones, como el apoyo de la familia, reuniones en pequeños grupos o la orientación de un entrenador [88].

Para lograr la pérdida de peso, es fundamental que la actividad física incluya tanto ejercicios aeróbicos como de resistencia, que aumentan el gasto energético, controlan el apetito, reducen la masa grasa visceral, preservan la musculatura y disminuyen los factores de riesgo asociados a la obesidad, la ansiedad y el estrés [88].

Es importante destacar que la práctica de ejercicio físico no solo se limita a los ejercicios programados, sino que también incluye actividades cotidianas como subir escaleras en vez de usar el ascensor, caminar en vez de usar el coche para trayectos cortos o realizar pequeños paseos. Se recomienda la combinación de ambas formas de actividad física, controlando la frecuencia cardíaca según la fórmula: FCM: $220 - \text{edad (años)} \times 0,7$ [88].

Se recomiendan, al menos, 30 minutos diarios de actividad física moderada durante 5 días por semana, al menos. Inicialmente, en una persona con obesidad y no entrenada, sería recomendable caminar 5 Km/día (consumo de 100-200 Kcal/día) e ir incrementando progresivamente la intensidad y la distancia. Generalmente, la actividad física constante -aunque sea de baja intensidad- resulta efectiva para las personas no acostumbradas al ejercicio físico intenso y tiene menos abandonos [88].

Apoyo psicológico y modificaciones conductuales

Las personas con sobrepeso u obesidad se benefician de las intervenciones psicológicas, particularmente de las que utilizan estrategias conductuales y cognitivo-conductuales. Son más útiles cuando se combinan con medidas dietéticas y ejercicio físico [88] (1++).

La automedida del peso corporal se ha asociado con mayores reducciones de peso (2+).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento debe ser individualizado. La selección de los fármacos dependerá de la edad, la presencia o no de DM y de contraindicaciones.

El tratamiento farmacológico puede considerarse como tratamiento adicional a los cambios de estilo de vida en personas con IMC > 28 Kg/m² con morbilidad o IMC > 30 Kg/m² sin ella (1+).



Entre los fármacos recomendados se encuentran el Orlistat, la Lorcaserina, la fentermina/topiramato, Naltrexona/bupropion y la Liraglutida [92, 93, 94, 95].

Según un estudio de cinco ensayos aleatorios, la Liraglutida, combinada con dieta y actividad física durante 56 semanas, produjo una reducción adicional de peso de 4 a 6 kg y una mayor proporción de pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos el 5% en comparación con el grupo placebo. Además, el tratamiento con este fármaco se asoció a mejoras significativas de control glucémico y a beneficios cardiovasculares [96].

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica puede ser considerada en aquellos individuos que no hayan tenido éxito con otras opciones terapéuticas, y que tengan un IMC igual o superior a 40 Kg/m², o un IMC igual o superior a 35 Kg/m² con enfermedades graves asociadas o complicaciones que no están controladas farmacológicamente. Además, esta situación debe haber persistido durante más de cinco años.

Tabla 48. Recomendaciones sobre peso corporal en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Peso corporal	
El IMC es la medida antropométrica que debe ser utilizada para medir y clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.	B
A todas las personas con sobrepeso se les debe medir el PA para detectar si tienen o no obesidad abdominal.	C
A las personas con sobrepeso u obesidad se les debe aconsejar que reduzcan: <ul style="list-style-type: none"> – La ingesta de alimentos de alta densidad energética (alimentos grasos y que contengan grasa animal, alimentos precocinados y bebidas azucaradas). – El consumo de comida rápida (<i>fast food</i>). – La ingesta de alcohol (se recomienda abstinencia). 	B
A las personas con sobrepeso u obesidad se les debe aconsejar que se mantengan físicamente activas y reduzcan los hábitos sedentarios, incluido el ver la televisión y el uso de dispositivos electrónicos (teléfonos móviles, tablets, etc.).	B
Los programas para bajar peso deben incluir actividad física, cambios dietéticos y de hábitos.	A
Las intervenciones dietéticas para perder peso deben estar calculadas para producir un déficit de entre 500 y 1.000 Kcal/día.	A
Los programas de pérdida de peso deben estar adaptados a las preferencias individuales de cada persona.	D
A las personas con sobrepeso y obesidad se les debe prescribir una actividad física equivalente a 1.800-2.500 Kcal/ semana, correspondiente a una actividad física moderada de 225 - 300 min/semana.	A
En personas con IMC > 28 Kg/m ² y comorbilidad o IMC >30 Kg/m ² el tratamiento farmacológico podría ser considerado como un adyuvante de las intervenciones en estilo de vida.	A
A las personas con obesidad en tratamiento para perder peso se les debe recomendar controlar periódicamente su propio peso.	B



Recomendaciones Peso corporal	
En personas en las que otras opciones terapéuticas hayan fracasado, tengan un IMC ≥ 40 Kg/m ² o IMC ≥ 35 Kg/m ² y presenten enfermedades graves asociadas o complicaciones, no controladas farmacológicamente, en los que esta situación perdure por más de cinco años, se puede considerar la cirugía bariátrica.	A

Fuente: elaboración propia.

4.4.7. Hipertensión Arterial

La tensión arterial se clasifica en óptima, normal, normal-elevada o hipertensión, y queda definida por la siguiente tabla:

Tabla 49. Clasificación de la tensión arterial

Clasificación Tensión Arterial		
Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal – elevada	130-139	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	100-109
Hipertensión grado 3	≥ 180	≥ 110

Fuente: Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTA.

Se clasificará al paciente dentro de la categoría que incluya a la PAS o PAD más elevada.

Se denomina hipertensión sistólica aislada a la definida por unos valores de PAS ≥ 140 mmHg y PAD < 90 mmHg, y se clasificará de acuerdo con su nivel de PAD en los estadios o grados descritos anteriormente.

Objetivo de la TA

Como objetivo a alcanzar en personas con RCV alto se recomienda cifras de PAS < 140 mmHg y para la PAD < 80 mmHg. En personas con RCV Moderado las cifras objetivo son PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg

Asimismo, en personas de menos de <69 años, se recomienda perseguir el objetivo de alcanzar valores de PAS en el intervalo de 120-130 mmHg, tanto en un grupo como en otro.

Por otra parte, para las personas con RCV alto y diabetes, ERC o proteinuria > 1 g/día, se recomienda perseguir el objetivo de TA < 130-80 mmHg.

Tratamiento no farmacológico

Es conocido que un estilo de vida saludable puede prevenir o retrasar la aparición de la HTA y reducir el RCV. Los cambios efectivos en el estilo de vida, tales como la restricción de la ingesta de sal, la restricción en el consumo de alcohol, una alimentación rica en frutas y verduras, la reducción y el control del peso y la actividad física regular, pueden ser suficientes para retrasar o prevenir la necesidad de tratamiento



farmacológico en personas con HTA. Además, estos cambios pueden potenciar los efectos de los tratamientos hipotensores, pero nunca deben retrasar la instauración del tratamiento farmacológico en personas con daño orgánico causado por la HTA o con un nivel de RCV alto [61, 97] (1++).

Tras revisar 98 ensayos que incluyeron 7.993 participantes, se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas a corto plazo mediante dieta y ejercicio, terapias de relajación y reducción de sodio y ejercicio. La reducción media de la TA podría oscilar entre 2 y 9 mmHg. A nivel individual, hasta un 25% de las personas podrían lograr una reducción de la PAS superior a 10 mmHg con una intervención combinada de dieta y ejercicio [98] (1+).

Uno de los mayores obstáculos en la modificación del estilo de vida es la mala adherencia a largo plazo. Por eso, el uso de recordatorios ha resultado ser una medida muy efectiva en el seguimiento de las personas con hipertensión. Las consultas en AP necesitan un sistema organizado de revisión y seguimiento regular de las personas con hipertensión, ya que, al incrementar la intervención, mejoran los resultados [99] (1+).

Tratamiento farmacológico

Todas las guías coinciden en que las personas con HTA de grado 2 o 3 deben recibir tratamiento antihipertensivo combinado con intervenciones en el estilo de vida. Asimismo, las guías recomiendan el tratamiento farmacológico para la reducción de la TA de las personas con HTA de grado 1 y RCV alto o daño orgánico causado por HTA. Hay menos evidencia sobre el tratamiento reductor de la TA para personas con HTA de grado 1 y RCV moderado o para personas mayores (> 60 años) con HTA de grado 1 y sobre la necesidad de dicho tratamiento para personas con valores de TA normal-alta [61] (1+).

Se ha demostrado que una reducción de 10 mmHg en la PAS o de 5 mmHg en la PAD se relaciona con una disminución significativa en las complicaciones cardiovasculares graves (alrededor del 20%), la mortalidad por todas las causas (entre el 10% y el 15%), los ataques cerebrales (alrededor del 35%), las complicaciones coronarias (alrededor del 20%) e IC (alrededor del 40%). Estas reducciones en el riesgo son constantes y se mantienen independientemente de los valores iniciales de presión arterial en la categoría de hipertensión, el nivel de RCV, las comorbilidades (por ejemplo, diabetes y ERC), la edad, el sexo y el grupo étnico [100, 101, 102] (1+).

Otro objetivo clave del tratamiento antihipertensivo es prevenir la progresión de la ERC. Sin embargo, debido a la lenta disminución de la función renal en la mayoría de las personas con hipertensión, resulta difícil demostrar los descensos potenciales de la reducción de la presión arterial en términos de prevención de la ERC [103] (2++).

En algunos casos se ha demostrado un efecto protector de la reducción de la PA contra la progresión de la ERC hacia la etapa terminal en la nefropatía diabética y no diabética [101] (2++).

Betabloqueantes

Los betabloqueantes reducen significativamente el riesgo de ictus, IC y complicaciones cardiovasculares graves en personas con hipertensión, comparados con placebo, siendo esta eficacia muy similar a la del resto de fármacos hipotensores excepto para la prevención del ictus [104, 105] (1+).



Asimismo, los resultados sobre daño orgánico causado por HTA indican que los betabloqueantes son menos efectivos que los bloqueadores del SRAA o los calcioantagonistas para la prevención y la regresión de la HVI, el grosor íntimo-medial carotídeo, la rigidez aórtica y el remodelado de pequeño vaso. Estos fármacos también tienen un perfil de efectos secundarios menos favorable que los bloqueadores del SRAA y una tasa de abandono del tratamiento más elevada en la práctica clínica real [106, 61, 107] (1++).

Los betabloqueantes han demostrado ser particularmente útiles para el tratamiento de la HTA en circunstancias específicas, tales como la angina sintomática, el manejo de la frecuencia cardíaca, el infarto de miocardio reciente y la IC con fracción de eyección reducida. Además, pueden ser una opción viable para las mujeres jóvenes con hipertensión que están planeando gestar o en edad fértil, en lugar de utilizar los IECA o los ARAlI [108] (1++).

Diuréticos tiazídicos

Debido a la falta de estudios comparativos directos entre los fármacos de esta clase, y considerando que muchas de las combinaciones de fármacos en una sola tableta están aprobadas en base a la hidroclorotiazida, es posible considerar el uso de clortalidona, indapamida o tiazidas en el tratamiento de la HTA.

Las tiazidas tanto a dosis bajas como altas reducen la aparición de ictus, IC y mortalidad cardiovascular, mientras que reducen la incidencia de CI y la mortalidad total solo a dosis bajas, y tanto en personas jóvenes como ancianos [108, 109] (1++).

Sin embargo, las tiazidas y sus análogos no son tan eficaces como fármacos antihipertensivos para personas con una función renal disminuida (FGe menor a 45 mL/min) y son inefectivos cuando el FGe es inferior a 30 mL/min. En estos casos, es recomendable reemplazarlos por diuréticos de asa, como la furosemida o torasemida, para lograr el efecto antihipertensivo deseado [110] (1++).

Inhibidores del sistema renina angiotensina

Tanto los IECA como los ARAlI producen descensos de la TA a nivel periférico similares entre ellos y con los principales grupos de fármacos antihipertensivos, si bien no deben combinarse entre sí para el tratamiento, ya que no aportan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de complicaciones renales adversas [111, 112].

En personas jóvenes, donde el tratamiento farmacológico no ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, los IECA consiguen descenso de TA superiores al resto de agentes farmacológicos [98] (1+).

Un análisis combinado de los estudios STOP-2 y ABDC mostró una reducción en el riesgo de CI en las personas asignados a recibir un IECA, dato semejante al obtenido en el segundo estudio clínico australiano (ANBP-2) [113, 114, 115] (1+).

En diversos estudios y metaanálisis los ARAlI han mostrado la misma eficacia que los IECA [116, 117, 118] (1++)

En personas de raza negra presentan una menor eficacia que los diuréticos y los calcioantagonistas.



Calcioantagonistas

Metaanálisis recientes sugieren que los calcioantagonistas dihidropiridínicos pueden tener ventajas frente a otros antihipertensivos en la prevención de ictus. Sin embargo, parecen ser menos eficaces en la prevención de IC de nueva aparición [119, 120, 121] (1++).

En personas mayores, los calcioantagonistas han mostrado reducir los eventos cardiovasculares en igual medida que las tiazidas y ser superior al resto de los antihipertensivos [98] (1++).

Alfabloqueantes

Los alfabloqueantes no pertenecen al grupo de 5 fármacos que constituyen el tratamiento en primera línea, por lo que su uso se reserva para tratamientos combinados en casos raros de HTA resistente a tratamiento farmacológico cuando hayan fracasado las demás opciones de tratamiento.

El único alfabloqueante empleado actualmente en el tratamiento de la HTA es la doxazosina, que actúa bloqueando específicamente los receptores alfa1-postsinápticos.

Tratamiento combinado

Independientemente del fármaco utilizado, la monoterapia solo reduce eficazmente la TA en un limitado número de personas. La mayoría requerirá de al menos dos fármacos para conseguir el control de la TA [61] (1++).

La combinación de dos fármacos antihipertensivos incrementa la reducción de la TA más que doblar la dosis de un solo fármaco [61] (1++).

Evidencias referentes a las combinaciones en prevención primaria se muestran a continuación:

- **IECA + diurético:** Reducción del 34% en eventos cardiovasculares en edades avanzadas [122], en concreto un 28% en ictus recurrente [123] frente a placebo. También disminuyen los eventos micro y macrovasculares en personas con diabetes [124].
- **ARAII + diurético:** Beneficios en la reducción de ictus y accidente cerebrovascular no mortal [125].
- **Calcioantagonista + diurético:** Reducción del 27% de eventos cardiovasculares [126].
- **Betabloqueante + diurético:** Reducción de los accidentes cerebrovasculares y los eventos cardiovasculares.
- **IECA + calcioantagonista:** Mayor efectividad reduciendo la morbilidad cardiovascular en comparación con betabloqueante y diurético, sobre todo relacionado con el infarto agudo de miocardio [127].

Las siguientes combinaciones deben evitarse por presentar un riesgo mayor, reservando su uso únicamente para cuando el beneficio supere el riesgo.

- Los betabloqueantes y los diuréticos tienen efectos adversos metabólicos y facilitan la aparición de diabetes, sobre todo en personas con prediabetes o síndrome metabólico [128].

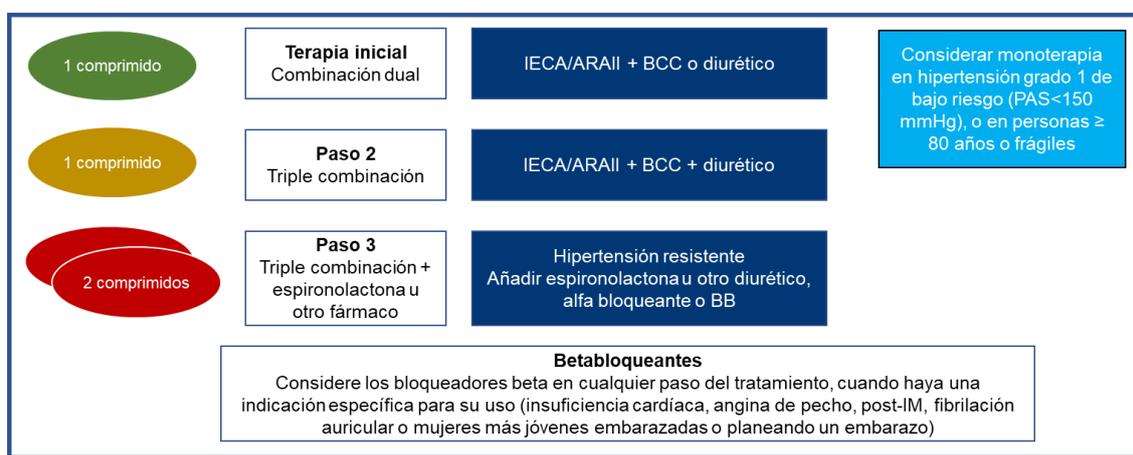


- Como ya se ha mencionado, la combinación de IECA con ARAII está contraindicada por sus efectos adversos renales.
- Los betabloqueantes y los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, por los efectos cronotrópicos negativos que poseen ambos grupos farmacológicos.
- La asociación de IECA o ARAII con Aliskiren no es recomendable en personas con diabetes o con un estadio de ERC ≥ 3 . Además, su uso conjunto no se recomienda en el resto de las personas [129].

La Guía Europea de Hipertensión recomienda considerar como tratamiento inicial la combinación de dos fármacos cuando la persona con hipertensión tenga una elevación de la TA en estadio 2 o 3, o un RCV alto. Esta recomendación se basa en que la terapia combinada puede reducir la TA en un mayor grado y conseguir el objetivo de TA más rápidamente en personas de alto riesgo en las que puede ocurrir un evento en un corto intervalo de tiempo [61] (1++).

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda actuar según el siguiente esquema:

Ilustración 10. Tratamiento farmacológico para la HTA



Fuente: Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.

Tabla 50. Recomendaciones sobre HTA en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones HTA	
Recomendaciones sobre objetivos de HTA:	
El objetivo de la TA para personas de RCV alto es < 140/80 mmHg (medición en consulta). Si diabetes, ERC o proteinuria > 1 g/día: < 130/80 mmHg.	C
El objetivo de la TA para personas de RCV moderado es < 140/90 mmHg (medición en consulta).	C
Recomendaciones para el tratamiento no farmacológico:	
Se recomienda que los adultos de todas las edades dediquen al menos 150 a 300 minutos a la semana a la actividad física aeróbica de intensidad moderada o 75 a 150 minutos a la semana a la actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de las mismas, para reducir cualquier causa de mortalidad cardiovascular y morbilidad.	A



Recomendaciones HTA	
Mantener un peso corporal saludable (IMC: 18,5-24,9 Kg/m ²) y un PA menor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres reduce la HTA.	B
Las estrategias para perder peso deberían ser multidisciplinarias e incluir educación terapéutica (alimentación, actividad y ejercicio físico e intervenciones en el comportamiento).	B
Se recomienda la abstinencia de alcohol en personas con hipertensión.	√
Consumir una dieta mediterránea rica en frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, fibra dietética y soluble, cereales integrales y que sea baja en grasas saturadas.	B
Consumir menos de 5 g de sal al día.	B
No se recomiendan suplementos de potasio, calcio o magnesio en el marco del tratamiento de la HTA.	B
En personas con hipertensión en quienes el estrés puede contribuir a la elevación de la presión arterial, el manejo del estrés debería ser considerado como una intervención.	D
Las intervenciones cognitivo-conductuales probablemente sean más efectivas cuando se emplean técnicas de relajación.	B
Recomendaciones para el tratamiento farmacológico	
En las personas con RCV moderado e HTA en estadio 1, la terapia farmacológica debe iniciarse tras un periodo con cambios de estilo de vida.	D
Iniciar tratamiento farmacológico de forma inmediata si existe HTA en estadios 2 o 3.	D
Iniciar tratamiento farmacológico de forma inmediata si existe RCV alto e HTA en estadio 1.	D
La terapia inicial debería ser en monoterapia con fármacos de primera línea en hipertensión grado 1 de bajo riesgo (PAS<150 mmHg), o en personas ≥ 80 años o frágiles.	A
Si no se tolera o está contraindicado el fármaco seleccionado, se puede sustituir por otro de primera línea.	B
Si no se consigue con monoterapia el objetivo terapéutico se deberá añadir un segundo fármaco combinando IECA/ARAI con diurético/calcioantagonistas.	A
Si la HTA se encuentra en estadio 2 o 3 o existe RCV alto, se debe iniciar el tratamiento con dos fármacos.	A
Si no se consigue con terapia dual el objetivo terapéutico se deberá añadir un tercer fármaco, combinando IECA / ARAII + BCC + diurético.	A
Los betabloqueantes se consideran fármacos de primera elección en mujeres en edad fértil, personas con tono simpático aumentado o menores de 60 años con intolerancia o contraindicación a los IECA/ARAI.	D



Recomendaciones HTA	
No se recomiendan como fármacos de primera línea los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Alfabloqueantes. • Betabloqueantes en personas ≥ 60 años. • IECA / ARAII en personas de raza negra. 	A
Debe tenerse mucha precaución si se combinan los siguientes fármacos y tras valorar el balance riesgo/beneficio: <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos • Betabloqueantes y diuréticos • IECA y ARAII 	D B A
En caso de hipertensión resistente, se puede añadir espironolactona u otro diurético, alfabloqueante o betabloqueante, y valorar la derivación a nefrología.	B
En personas con ERC y FGe < 45 mL/min, es recomendable reemplazar las tiazidas por diuréticos de asa.	D
Vasodilatadores directos tales como hidralazina o minoxidil no deberían usarse, especialmente en personas con HVI significativa.	B

Fuente: elaboración propia.

4.4.8. Dislipemias

El diagnóstico de dislipemia quedará definido según las cifras de las distintas fracciones lipídicas, que para la prevención primaria son:

Tabla 51. Diagnóstico de dislipemias

Diagnóstico de dislipemias	
Hipercolesterolemia	
CT < 200 mg/dL y cLDL < 100 mg/dL	Normal
CT 200-249 mg/dL o cLDL 100-129 mg/dL	Límite
CT ≥ 250 mg/dL o cLDL ≥ 130 mg/dL	Definida
Hipertrigliceridemia	
TG < 150 mg/dL	Normal
TG 150-199 mg/dL	Límite
TG ≥ 200 mg/dL	Definida
Colesterol No HDL	
Colesterol No-HDL < 130 mg/dL	Normal
Colesterol No-HDL ≥ 130 mg/dL	Elevado
Dislipemia mixta	
CT ≥ 250 mg/dL y TG ≥ 200 mg/dL	
Dislipemia familiar o severa	
CT ≥ 320 mg/dL o cLDL ≥ 190 mg/dL	



Diagnóstico de dislipemias
cHDL Bajo Aislado
Cifras de CT, cLDL y TG normales o límites con cHDL < 40 mg/dL en los varones y < 45 mg/dL en las mujeres

Fuente: Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular.

En personas de RCV alto, el objetivo a seguir debe ser alcanzar y mantener valores de cLDL < 70 mg/dL y una reducción $\geq 50\%$ de los valores basales; cHDL ≥ 40 mg/dL en varones y ≥ 45 mg/dL en mujeres; y colesterol no HDL < 100 mg/dL (< 85 mg/dL si diabetes).

En personas de RCV moderado, el objetivo a seguir debe ser alcanzar y mantener valores de cLDL < 100 mg/dL; cHDL ≥ 40 mg/dL en varones y ≥ 45 mg/dL en mujeres; y colesterol no HDL < 130 mg/dL.

Evidencias Epidemiológicas

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y riesgo de aterosclerosis

El cLDL plasmático proporciona la medida de la cantidad de colesterol transportado por las partículas de LDL, que son con diferencia las apolipoproteínas B más numerosas, y permite estimar la concentración de LDL circulante. Varios estudios epidemiológicos, estudios con aleatorización mendeliana y ECA coinciden en demostrar una relación log-lineal entre los cambios absolutos de cLDL plasmático y el riesgo de padecer ECV [130, 131, 132, 133, 49] (1++).

La coincidencia entre estos estudios, además de la evidencia biológica y experimental, proporciona evidencia convincente de la asociación causal entre el cLDL y el riesgo de ECV, por lo que se considera que la reducción de la concentración de cLDL disminuye el riesgo de ECV de modo proporcional a la reducción del riesgo absoluto [134, 135] (1+).

Además, los estudios con aleatorización mendeliana han demostrado que la exposición a una concentración baja de cLDL a largo plazo se asocia con una disminución RCV mayor que la exposición a corto plazo [136, 137] (1++).

Estos resultados respaldan el concepto de que las partículas de LDL tienen un efecto directo en el RCV. El efecto del cLDL en el RCV está determinado por la magnitud absoluta de cLDL y por la duración total de la exposición a este [134].

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo de aterosclerosis

Una concentración elevada de TG plasmáticos se asocia con riesgo aumentado de ECV, pero esta asociación se pierde después de ajustar por el colesterol no unido a HDL (colesterol no HDL), que refleja la concentración de todas las apolipoproteínas B. Asimismo, la reducción de TG con fibratos tiene el mismo efecto en la disminución del RCV que los tratamientos dirigidos a reducir el cLDL cuando se determina a partir de la unidad de cambio de colesterol no HDL, lo que indica que el efecto de los TG plasmáticos en el riesgo de ECV está mediado por cambios en la concentración de lipoproteínas ricas en TG [131, 138] (1++)

Los estudios con aleatorización mendeliana indican que la asociación entre los TG plasmáticos y el riesgo de CI puede ser causal; no obstante, esta evidencia tiene que



ser interpretada con precaución, ya que casi todas las variantes asociadas con TG también se asocian con cHDL, cLDL y lipoproteína (a) [139, 140, 141, 142] (1++).

Un estudio reciente con aleatorización mendeliana ha demostrado que las variantes en la lipoproteinlipasa reductora de TG y las variantes de los receptores de LDL reductores de cLDL tienen el mismo efecto en el riesgo de ECV por unidad de cambio de apolipoproteínas B, lo que indica que todas las apolipoproteínas B tienen el mismo efecto en el riesgo de CI [134] (1+).

En conjunto, estos estudios indican que el efecto causal de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes en el riesgo de ECV está determinado por la concentración circulante de apolipoproteínas B, y no por el contenido de TG.

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y riesgo de aterosclerosis

La relación inversa entre la concentración plasmática de cHDL y el riesgo de padecer ECV es una de las asociaciones más consistentes y reproducibles observadas en la epidemiología [143, 144].

No obstante, los estudios con aleatorización mendeliana no han arrojado pruebas convincentes que apoyen dicha asociación causal [145].

Es importante analizar los datos con precaución, ya que la mayoría de las variantes genéticas que se relacionan con el cHDL producen cambios opuestos en la concentración de TG, cLDL, o en ambos, lo que dificulta enormemente estimar el efecto directo exclusivo del cHDL en el riesgo de EVA. En la actualidad, se desconoce si los tratamientos que alteran la función de las partículas de HDL reducen el RCV [140, 146].

Además, no hay ninguna evidencia de ECA que demuestre que los tratamientos dirigidos a aumentar la concentración plasmática de cHDL reduzcan el RCV [147, 148].

Modificaciones del estilo de vida que mejoran el perfil lipídico

La importancia de la nutrición en la prevención de la ECV ha sido ampliamente revisada en la literatura científica. Existe evidencia sólida que demuestra que los factores dietéticos pueden modular directamente la aterogénesis o tener un efecto en los factores de riesgo clásicos, como los lípidos plasmáticos, la presión arterial y la concentración de glucosa [149, 45] (1++).

Las pruebas indirectas de estudios aleatorizados que han utilizado estrategias metabólicas respaldan la asociación causal entre la dieta y el riesgo de ECV y demuestran que la ingesta de grasas saturadas aumenta la concentración de cLDL.

La presencia de AG saturados en la dieta tiene el mayor impacto en la concentración de cLDL, lo que se traduce en un aumento de 0,8-1,6 mg/dL en la concentración de cLDL por cada aumento del 1% de energía derivada de grasas saturadas [150, 151].

Los AG trans en la dieta tienen un efecto similar en la concentración de cLDL en comparación con los AG saturados, si bien los AG saturados aumentan la concentración de cHDL, mientras que los AG trans la disminuyen [27].

Se ha demostrado que la sustitución de alimentos ricos en AG saturados como la mantequilla o la manteca, con aceites ricos en grasas insaturadas, como el aceite de cártamo, girasol, colza, linaza, maíz, aceitunas o soja, ayuda a reducir las concentraciones de cLDL [152].



Como sustituto de la grasa saturada en la dieta, se recomienda incluir fibra dietética (sobre todo soluble) presente en legumbres, frutas, verduras y cereales integrales, por su efecto hipocolesterolemiante. En esta misma línea, para maximizar el control de los lípidos plasmáticos mediante la dieta, la ingesta de hidratos de carbono debe ser de un 45-55% de la energía total y los azúcares no deben exceder el 10% del aporte calórico total [153].

Por otro lado, la pérdida de peso corporal tiene una influencia moderada en las concentraciones de CT y cLDL. En personas con obesidad, se ha observado una disminución de cLDL de alrededor de 8 mg/dL por cada 10 Kg de pérdida de peso. Además, la disminución de cLDL es aún mayor cuando la pérdida de peso se logra mediante la práctica regular de ejercicio físico [154, 155, 80, 156, 157, 158].

Evidencias de la intervención

Los estudios recientes más grandes de intervención con estatinas en prevención primaria han consolidado al cLDL como la diana terapéutica, demostrando que por cada mmol/L (39 mg/dL) que desciende el cLDL se produce una reducción relativa del riesgo de eventos coronarios del 25% [159] (1+).

En este sentido, el cHDL queda relegado a objetivo secundario, y siempre una vez logrado el control de las cifras del cLDL.

En cualquier caso, alcanzar un objetivo lipídico adecuado (con o sin tratamiento hipolipemiente) es prioritario en personas con RCV alto o moderado, para mejorar su salud vascular y disminuir el riesgo de padecer eventos coronarios.

Las **estatinas** constituyen la piedra angular para este tipo de personas. A través de ellas, dependiendo de la dosis se pueden lograr reducciones de entre el 30-50% en los niveles basales de cLDL, 10-20% en la concentración de TG, y una elevación moderada (1-10%) de cHDL [160, 161, 162] (1++).

Cabe destacar que la eficacia es dosis-dependiente, y se ha observado que duplicar la dosis se acompaña de reducciones adicionales en el cLDL de entre un 6% y un 7% con respecto al valor basal.

Además de los beneficios asociados a la estabilización del perfil lipídico, el tratamiento con estatinas ha demostrado reducir la tasa de complicaciones coronarias en aproximadamente un 30%, la tasa de complicaciones cerebrovasculares en un 20%, la mortalidad coronaria en un 20% y la mortalidad por cualquier causa en un 10% [163] (1+).

Las estatinas presentan efectos beneficiosos que son independientes de su efecto sobre los lípidos y que contribuyen al beneficio global que estos fármacos ejercen sobre el RCV. Entre estas acciones, destacan la mejora de la función endotelial tanto a nivel coronario como de arterias periféricas, la modificación favorable de la composición de la placa de ateroma, reduciendo la actividad inflamatoria y su riesgo de ruptura. Además, reducen la actividad inflamatoria a nivel sistémico, como se evidencia por la disminución en la concentración plasmática de proteína C reactiva, amiloide A sérico e interleucina-6. Finalmente, algunos estudios han demostrado que las estatinas también presentan acciones antiagregantes y profibrinolíticas [164, 165] (2++).

En las personas menores de 70 años, se recomienda el uso de estatinas para la prevención primaria según el nivel de RCV y niveles de colesterol. Por encima de esa edad, como se ha reforzado el papel del cLDL como un factor de riesgo de EVA y el



inicio del tratamiento con estatinas para la prevención primaria puede considerarse en casos de riesgo alto, pero se recomienda explícitamente que se consideren otros factores, tales como los factores modificadores del riesgo, la fragilidad, la estimación del beneficio a lo largo de la vida, las comorbilidades y las preferencias de la persona (1++).

El tratamiento con estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimiba ha demostrado tener un efecto beneficioso en la prevención de eventos cardiovasculares en personas con ERC. No obstante, siempre que exista un deterioro en la función renal o un riesgo de interacción por medicamentos, se debe ajustar cuidadosamente la dosis de estatinas [166] (1+).

En las personas con nefropatía en fase terminal, se recomienda no iniciar el tratamiento hipolipemiante, aunque si las personas con ERC en tratamiento hipolipemiante entran en fase terminal, se debe mantener [167, 168, 169] (1+).

Cuando el tratamiento con estatinas está contraindicado, existe intolerancia o se requiere un refuerzo en el tratamiento en terapia dual, la siguiente alternativa farmacológica la constituye la **ezetimiba** [170] (1++).

La prescripción de ezetimiba como tratamiento único, a una dosis de 10 mg/día, reduce el cLDL en personas con hipercolesterolemia en un 15-22%, con una variabilidad interindividual significativa, además de aumentar el cHDL en un 3%, y reducir los TG en un 8% y el CT en un 13% [171, 172] (1+).

El efecto combinado de las estatinas con la ezetimiba alcanza una reducción del 21-27%, un efecto hipolipemiante mayor que el logrado doblando la dosis de estatinas (13-20%) [173] (1+).

Los anti-PCSK9 son un fármaco relativamente novedoso que puede disminuir el cLDL hasta en un 60% en monoterapia o en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas u otros hipolipemiantes como la ezetimiba.

Actualmente, constituyen la principal alternativa a las estatinas y la ezetimiba en casos de contraindicaciones, intolerancia o de no alcanzarse los objetivos con dosis altas de estos fármacos.

Tabla 52. Intensidad del tratamiento hipolipemiante y reducciones de cLDL

Intensidad del tratamiento hipolipemiante	
Tratamiento	Reducción media de cLDL
Estatinas (intensidad moderada)	≈30%
Estatinas (intensidad alta)	≈50%
Estatinas (intensidad alta) + ezetimiba	≈65%
Anti-PCSK9	≈60%
Anti-PCSK9 + estatinas (intensidad alta)	≈75%
Anti-PCSK9 + estatinas (intensidad alta) + ezetimiba	≈85%

Fuente: Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular.

Existen dos clases de anti-PCSK9: los anticuerpos monoclonales elaborados para bloquear la unión de la PCSK9 al receptor de LDL (evolocumab y alirocumab) y los ARNip, que actúan inhibiendo la traducción de ARNm hepático para PCSK9 en los



hepatocitos (inclisiran). Cabe destacar que el inclisiran sólo requiere una inyección subcutánea de mantenimiento administrada dos veces al año por parte de un profesional sanitario, minimizando los problemas de adherencia al tratamiento.

La eficacia de los anti-PCSK9 parece ser independiente de la terapia de base. En estudios clínicos, la combinación de los anti-PCSK9 con la dosis máxima tolerada de estatinas redujo el cLDL entre un 46% y un 73% más que el placebo y un 30% más que la ezetimiba [174, 175, 176] (1++).

En personas donde las estatinas están contraindicadas, los anti-PCSK9 combinadas con ezetimiba reducen el cLDL. Este tratamiento ha demostrado ser efectivo para reducir el cLDL en personas con diabetes y se ha demostrado que reducen significativamente la incidencia futura de enfermedad arterial. Asimismo, también constituye una alternativa a la ezetimiba en caso de intolerancias.

Tabla 53. Recomendaciones sobre dislipemias en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Dislipemias	
El cLDL debe de ser la diana terapéutica y el indicador para la monitorización de las intervenciones.	B
Las decisiones terapéuticas han de estar basadas en el RCV absoluto de cada individuo.	B
Para personas con riesgo alto, se recomienda un objetivo de cLDL < 70 mg/dL y una reducción \geq 50% del valor basal. Debe seleccionarse la intensidad de terapia adecuada que permita alcanzar el objetivo de cLDL.	A
Para personas con riesgo moderado se recomienda un objetivo de cLDL < 100 mg/dL Debe seleccionarse la intensidad de terapia adecuada que permita alcanzar el objetivo de cLDL.	A
Un patrón dietético cardiosaludable, basado en la dieta mediterránea, es recomendable en la intervención de las dislipemias.	A
En personas con dislipemias y consumo de alcohol se debe aconsejar la reducción o abandono de la ingesta de alcohol.	A
En las personas con sobrepeso u obesidad se recomienda una reducción de la ingesta calórica y un aumento de la actividad física.	B
Se recomienda, de forma general, la prescripción de ejercicio físico con criterios cardiosaludables (tipo, intensidad, duración y frecuencia).	B
En personas con dislipemia y hábito de fumar se debe aconsejar el abandono del hábito para aumentar los niveles de cHDL.	B
En personas de menos de 70 años, la indicación de tratamiento farmacológico debe realizarse considerando los factores modificadores del riesgo, el riesgo de ECV de por vida, el beneficio terapéutico, las comorbilidades, la fragilidad y las preferencias de la persona.	A
Las personas con cLDL \geq 190 mg/dL han de recibir consejo sobre hábitos de estilo de vida y deben iniciar tratamiento con estatinas desde el diagnóstico para alcanzar los objetivos terapéuticos.	C
A las personas con diabetes se les ha de indicar tratamiento con estatinas si el cLDL es \geq 100 mg/dL.	A

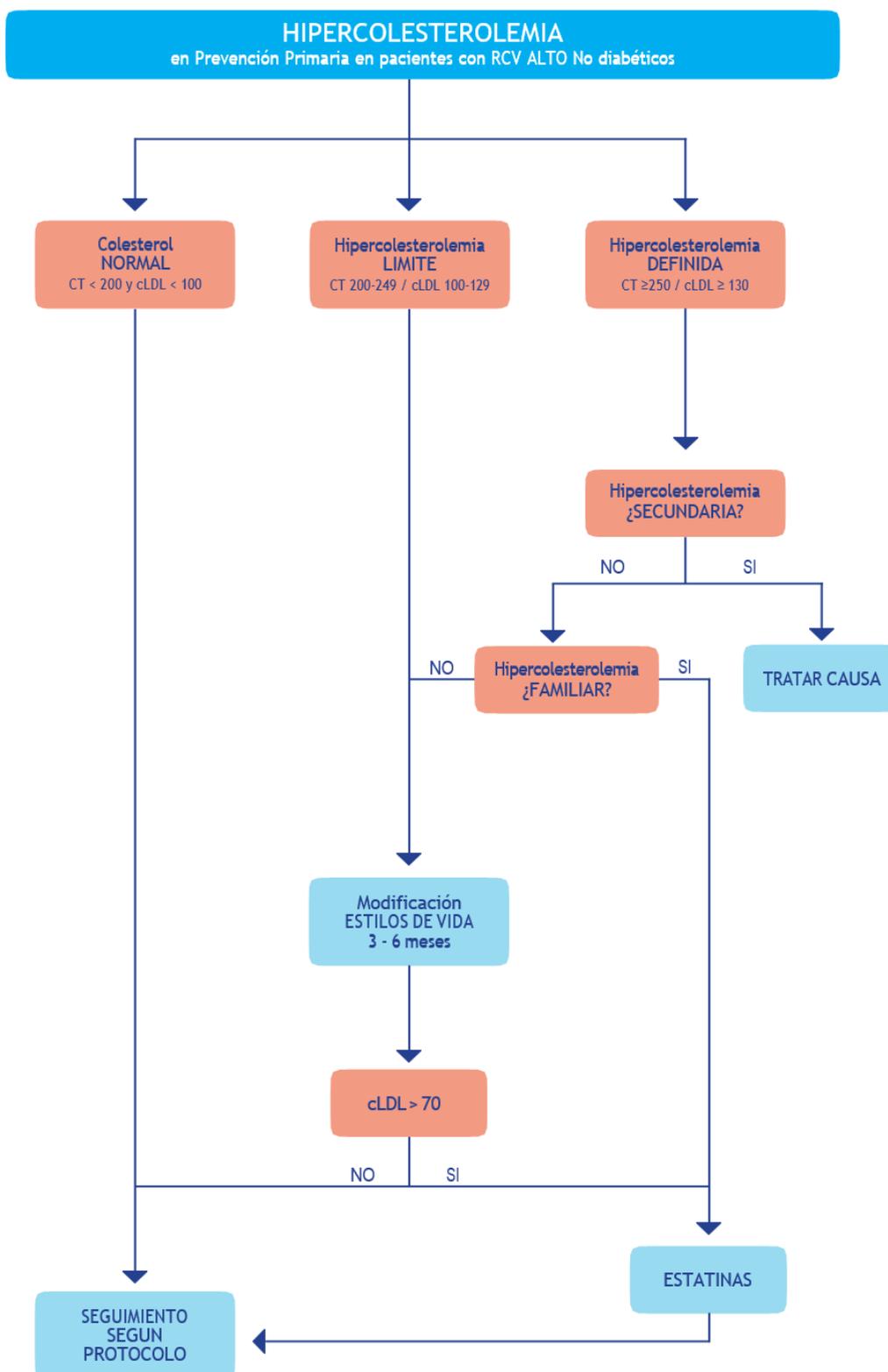


Recomendaciones Dislipemias	
La decisión de tratar con estatinas a personas ancianas debe hacerse de forma individualizada, basada en la expectativa y calidad de vida.	D
Las estatinas son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la dislipemia.	A
Si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación de estatina con ezetimiba	B
Se recomienda que el tratamiento combinado incluya un anti-PCSK9 en prevención primaria en caso de intolerancia a estatinas y/o ezetimiba, o en caso de no alcanzarse los objetivos terapéuticos con las mismas.	B
Cuando las cifras de TG superen los 500 mg/dL, y hayan fracasado las medidas higiénico-dietéticas, se ha de indicar un fibrato.	D

Fuente: elaboración propia.



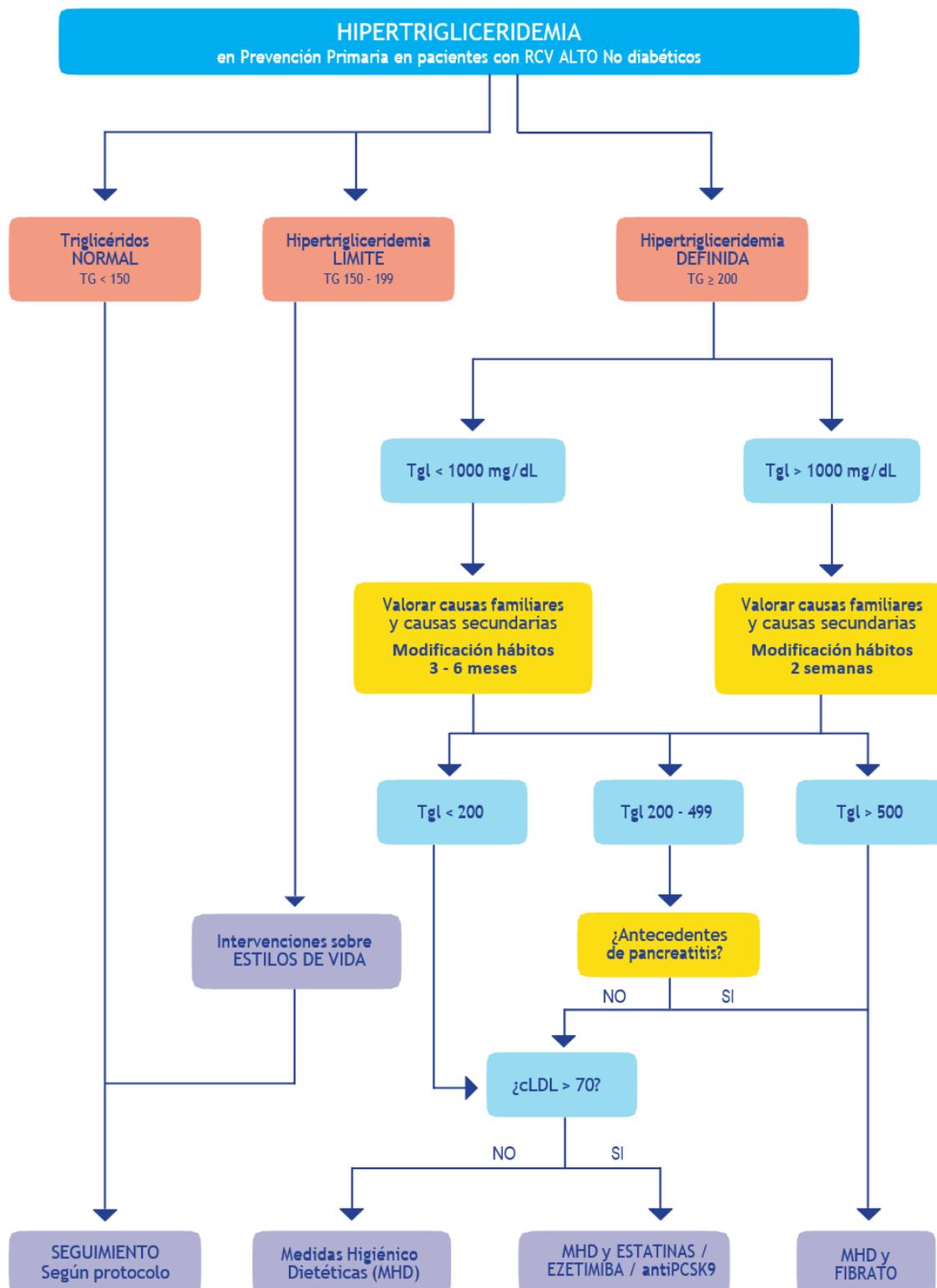
Ilustración 11. Algoritmo de actuación en hipercolesterolemia en prevención primaria



Fuente: elaboración propia.



Ilustración 12. Algoritmo de actuación en hipertrigliceridemia en prevención primaria



Fuente: elaboración propia.



4.4.9. Diabetes

Los criterios de diagnóstico de diabetes y prediabetes son los siguientes:

Tabla 54. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes

Criterios Diagnósticos
Diabetes
Cualquiera de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Glucemia basal \geq 126 mg/dL. 2. Test de Sobrecarga Oral de Glucosa (TSOG) \geq 200 mg/dL. 3. HbA1c \geq 6,5%. 4. Glucemia al azar \geq 200 mg/dL con clínica cardinal. Todos estos criterios, salvo el último, han de confirmarse con una segunda determinación, excepto si se dan los siguientes resultados de manera simultánea en una misma prueba analítica: glucemia basal en ayunas \geq 126 mg/dL y Hb1Ac \geq 6,5 %.
Prediabetes
<ol style="list-style-type: none"> 1. GBA: Glucemia basal entre 100-125 mg/dL. 2. Intolerancia a la Glucosa (ITG): TSOG con glucemia entre 140-199 mg/dL. 3. HbA1c Alta: A1c entre 5,7- 6,4%.

Fuente: Standards of Care in Diabetes – 2023. American Diabetes Association.

Existen opiniones divergentes sobre la consideración de la diabetes como un “equivalente coronario”, es decir, que el RCV de las personas con diabetes que no han sufrido ningún evento cardiovascular es equivalente al de las no diabéticas que ya han sufrido un evento. Esta consideración conlleva que no es necesaria la estimación del RCV en personas con diabetes y que éstos son tributarios de las intervenciones propias de la prevención secundaria.

En relación con estas divergencias, ya son clásicas las referencias de los estudios de Haffner [177] y de Evans [178], desde entonces se han divulgado diversos estudios que no han aportado resultados uniformes en sus conclusiones, aunque la mayoría respalda la tesis de Evans, quien indica que el riesgo es menor en las personas con diabetes que en los pacientes coronarios.

Un metaanálisis realizado en 2009 incluyó a 45.108 personas con un seguimiento medio de más de 13 años que determinó que las personas con diabetes sin evento coronario presentan un riesgo un 43% menor de sufrir un evento cardiovascular que los pacientes coronarios sin diabetes [179].

Asimismo, cabe destacar, por incluir población española, el estudio de carácter prospectivo de base poblacional con más de 4.410 personas que analizó los Hazard ratios a 10 años para enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular, concluyendo que las personas con diabetes tienen un riesgo significativamente menor que los pacientes coronarios para ambas variables de estudio [180].

Por otro lado, un estudio reciente en 17.000 personas en las que se evaluó el RCV tras una tomografía computarizada de emisión monofotónica de perfusión miocárdica de estrés, en personas con diabetes y sin diabetes, tanto si tenían enfermedad coronaria previa como si no la tenían, llevó a los autores a la conclusión de que las personas con diabetes sin enfermedad coronaria tienen un riesgo comparable de eventos



cardiovasculares a las personas no diabéticas con enfermedad coronaria, lo que confirmaría la diabetes como un equivalente de riesgo coronario [181].

En cualquier caso, la diabetes constituye un factor de riesgo a abordar y un problema multifactorial en el que se deben evaluar la edad, el sexo, la raza, las comorbilidades, etc. Un estudio reciente realizado en las Islas Canarias sobre el síndrome metabólico y RCV en la población diabética registró incidencias significativas de varias enfermedades relacionadas con el RCV, tales como IC (6,7% de las personas), CI (17,3%), FA (14,3%), ictus (4,7%), o EAP (6,9%) [182].

Por tanto, se recomienda el **control glucémico** estricto con un objetivo de HbA1c < 7,0% para disminuir las complicaciones cardiovasculares en la diabetes, aunque este objetivo debe individualizarse de acuerdo con la duración de la diabetes, las comorbilidades y la edad [69] (1+).

Por otro lado, en personas con monitorización continua de glucosa, se puede emplear el **TIR** para la evaluación del control glucémico. El TIR se refiere al porcentaje de tiempo en el que la glucemia se mantiene dentro del rango objetivo establecido. Por tanto, un objetivo paralelo al de HbA1c < 7,0%, puede ser tener un TIR > 70%. En personas frágiles o con alto riesgo de hipoglucemia, es aceptable un objetivo de TIR > 50% [69].

Efecto del control de la glucemia sobre complicaciones diabéticas

Los resultados de ensayos clínicos han demostrado que el control estricto de la glucemia resulta en un efecto beneficioso sobre la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética [183] (1++).

Sin embargo, el efecto beneficioso de un control intensivo de la glucemia sobre las complicaciones macrovasculares no está tan bien establecido [72].

La evidencia del beneficio para el RCV del control glucémico estricto está basada fundamentalmente en los estudios de seguimiento a largo plazo de estudios de cohortes: UKPDS y DCCT; y en tres grandes ensayos clínicos: ACCORD, ADVANCE y VADT [184, 185, 186].

El estudio UKPDS no demostró que el control glucémico intensivo (HbA1c < 7%) frente a un control estándar (HbA1c < 7,9%) disminuyera de forma significativa las complicaciones macrovasculares (1+).

Los ensayos clínicos ACCORD, ADVANCE y VADT, que incluyeron personas con diabetes en prevención primaria en una significativa proporción (65%, 68% y 60% respectivamente), compararon la incidencia de eventos cardiovasculares entre un control estricto de la glucemia frente a un control estándar (HbA1c 6,4 – 6,9 % versus 7,0 – 8,4 %). Sus resultados señalan que el tratamiento intensivo de la glucemia no supone una reducción significativa de eventos cardiovasculares, sugiriendo que el beneficio del control glucémico estricto es mayor en las personas con diabetes de corta duración de la enfermedad, menor valor de la HbA1c y en ausencia de ECV (1++).

Por el contrario, los riesgos potenciales de un control glucémico estricto pueden superar los beneficios en otro tipo de personas, tales como aquellos con muy larga duración de la diabetes, con microalbuminuria, antecedentes de hipoglucemia, aterosclerosis clínica o subclínica y edad avanzada [187] (1+).

El seguimiento a largo plazo de las cohortes de los estudios DCCT y UKPDS (9 y 10 años tras finalizar el estudio) sugiere que el tratamiento para lograr HbA1c por debajo o



alrededor del 7% en los años inmediatamente posteriores al diagnóstico de la diabetes, está asociado a una reducción del RCV a largo plazo [188, 189, 190] (2+).

Estos hallazgos sugieren la hipótesis de que los beneficios del control glucémico son mayores cuando se logra un control más estricto en los primeros años tras el debut de la diabetes, manteniéndose estos beneficios a lo largo de los años, incluso aún, cuando se disminuye este control.

La diabetes se presenta con mucha frecuencia asociada a otros factores de riesgo, por lo que es necesario el abordaje conjunto de los mismos [76, 9, 69] (1++).

En las personas con DM2 y obesidad, la pérdida ponderal tiene un efecto beneficioso sobre el control glucémico. La disminución de 5 Kg de peso se asocia a una reducción en la glucemia basal entre 3,1 y 4,3 mg/dL y a una reducción del 0,28 % en la HbA1c. También se acompaña de una mejoría en la forma física y en la calidad de vida [191] (2++).

Diabetes e Hipertensión Arterial

La prevalencia de HTA es considerablemente alta en personas que padecen diabetes, alcanzando un porcentaje de hasta el 67% tras 30 años de haber sido diagnosticadas con esta enfermedad y más del 60% en el caso específico de DM2. Además, la HTA enmascarada y la escasa caída de la TA nocturna no son infrecuentes en las personas con diabetes [192, 193].

La DM1 es una enfermedad que puede causar daño renal, pero los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento hipotensor tienen un efecto protector en este sentido [194]. Sin embargo, debido a que estas personas suelen ser de edades más jóvenes, los estudios realizados no tienen la potencia estadística adecuada para evaluar las variables cardiovasculares y establecer los objetivos de presión arterial óptimos.

Por otro lado, se han llevado a cabo numerosos ECA sobre el tratamiento hipotensor en personas con DM2 o sobre hipertensión que también incluyeron a una gran cantidad de personas con DM2. Estos estudios han demostrado que reducir la presión arterial a menos de 140/85 mmHg es beneficioso para las personas con DM2 e hipertensión. Sin embargo, no está claro si establecer objetivos de presión arterial aún más bajos se asocia con beneficios adicionales. La evidencia disponible puede resumirse como sigue:

- Un gran ECA en personas con DM2 ha mostrado que la PAS tratada < 135 mmHg, comparada con ~140 mmHg, se asocia con una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas [124].
- Los resultados de otro gran ECA en personas con DM2 indican que, comparada con una PAS tratada ~135 mmHg, la reducción de la PAS a 121 mmHg no redujo la morbimortalidad cardiovascular ni la mortalidad por todas las causas, pero redujo significativamente el riesgo de ictus [195].
- Aunque un metaanálisis reciente concluye que el mayor beneficio de la reducción de la TA se obtiene con objetivos de TA más altos (< 150 mmHg, pero no < 140 mmHg), otros metaanálisis han confirmado que, en la DM2, la reducción de la PAS a < 140 mmHg se asoció con reducciones de todas las complicaciones cardiovascular graves [196, 100, 197, 198, 199]
- Dos metaanálisis han concluido que el beneficio total de la reducción de la TA en personas con DM2 (al contrario que en personas sin diabetes) prácticamente



desaparece cuando la TA se reduce a $< 130/80$ mmHg, excepto en lo que se refiere a un incremento continuo del beneficio en los ictus [196, 105].

- En el análisis post hoc de las personas con diabetes del estudio ONTARGET, se obtuvieron resultados similares sobre el beneficio en ictus de alcanzar valores de PAS más bajos. Además, un nuevo análisis del estudio ACCORD sobre DM2, tras retirar la interacción con el tratamiento hipoglucemiante intensivo y limitarse a analizar los efectos de la reducción de la PA, mostró una reducción total de complicaciones cardiovasculares por la reducción de la PAS con tratamiento intensivo a < 130 mmHg [200, 201].
- En cuanto a la PAD, la evidencia de estudios más antiguos indica un beneficio en las complicaciones cardiovasculares graves con la reducción de la PAD a < 85 mmHg [113, 202]
- Más recientemente, en el estudio ADVANCE se ha observado beneficio en las complicaciones cardiovasculares graves con presiones diastólicas de 75 mmHg [124].

En resumen, para las personas con diabetes en tratamiento hipotensor, se recomienda un objetivo de PAS en consulta de 130 mmHg o inferior si se tolera el tratamiento. Para personas mayores (≥ 65 años), el intervalo objetivo de PAS debe situarse en 130-140 mmHg si se tolera el tratamiento. No debe reducirse la PAS a < 120 mmHg y la PAD debe reducirse a < 80 mmHg.

Diabetes y Dislipemias

La DM se asocia con diversas anomalías en los lípidos y las apolipoproteínas. Los dos componentes principales son un aumento moderado en los niveles de TG tanto en ayunas como no en ayunas, y una concentración baja cHDL. Además, se observa una elevación en los niveles de TG ricos en lipoproteínas, y valores ligeramente elevados de cLDL.

El cLDL constituye la diana terapéutica, y los objetivos en personas con diabetes dependerán del riesgo, en RCV alto (DM2 y DM1 con microalbuminuria) se recomienda un objetivo de cLDL < 70 mg/dL mientras que para riesgo moderado (DM1 sin microalbuminuria) esta cifra asciende a cLDL < 100 mg/dL. La reducción del cLDL de las personas con diabetes se ha asociado de manera constante con menos riesgo de ECV [203, 204, 174, 205, 175, 206, 207, 130].

Las estatinas constituyen el tratamiento hipolipemiante de primera elección en personas con diabetes con valores de cLDL elevados, pudiendo ser combinadas con ezetimiba si no se alcanzasen los objetivos óptimos. Sin embargo, debe considerarse la intensificación del tratamiento con estatinas antes de introducir el tratamiento combinado. Los anti-PCSK9 también se pueden prescribir a personas con diabetes que no alcancen los objetivos de cLDL con estatinas o ezetimiba, o que tengan intolerancia a alguna de ellas [208, 203].

Los estudios clínicos realizados específicamente en personas con DM2 y los análisis de subgrupos de personas con diabetes en los grandes estudios sobre estatinas coinciden en que el tratamiento con estatinas da lugar a importantes beneficios respecto a evitar que ocurran eventos cardiovasculares en estas personas. Según un metaanálisis, las estatinas reducen la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores a 5 años en un 23% por cada 1 mmol/L de reducción del cLDL, independientemente del valor inicial del cLDL u otras características basales [209] (1+).



La ezetimiba reduce el cLDL en 24% y cuando se añade al tratamiento con estatinas, disminuye el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores [208] (1+). El subgrupo de personas con diabetes del estudio IMPROVE-IT tuvo una tasa superior de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico que las personas sin diabetes, tal como era previsible (el 46 frente al 31%, tasa de Kaplan-Meier a 7 años). La ezetimiba fue especialmente eficaz en las personas con diabetes, y produjo una reducción relativa del riesgo del 15% (IC95%, 6-22%) y una reducción absoluta del riesgo del 5,5% [203] (1+).

Los anti-PCSK9 reducen el cLDL en un 60% y, cuando se añaden al tratamiento con estatinas, disminuyen el riesgo de MACE [174]. En el estudio FOURIER, la reducción relativa del riesgo de MACE fue similar en personas con y sin diabetes; no obstante, debido a que las personas con diabetes tienen un perfil de riesgo basal más elevado, la reducción absoluta del riesgo fue de mayor magnitud en las personas con diabetes (disminución absoluta del 2,7% en el riesgo de MACE en 3 años) [205] (1+).

Para la intervención de las cifras elevadas de TG en personas con diabetes, se puede considerar el tratamiento con fibratos [210] (2+).

Tratamiento Hipoglucemiante

Riesgo Cardiovascular Alto

En personas con diabetes y alto RCV, se deben priorizar hipoglucemiantes con beneficio demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares. Tanto los arGLP-1 como los iSGLT2 reducen eventos cardiovasculares mayores, donde destacan los primeros por su papel en la prevención del ictus. Con respecto a la IC, los iSGLT2 han demostrado mayor beneficio, por lo que las personas con diabetes y riesgo de desarrollar una IC deben ser tratados con este fármaco [69] (1++).

La metformina también ha demostrado numerosos beneficios cardiovasculares en el tratamiento de la DM2 en práctica clínica, reduciendo en prevención secundaria la mortalidad por cualquier causa un 33%, y la mortalidad cardiovascular un 19% [211].

En el tratamiento de la enfermedad renal diabética, la dosis y la elección del tipo de fármaco están sujetos al FGe que se presente, por lo que el tratamiento debe ser individualizado. La metformina debe pautarse con precaución en personas con ERC y $FGe \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y está contraindicada si $FGe \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ [212, 213, 214, 215, 216] (1+).

A medida que disminuye la función renal, la administración de insulina en lugar de medicamentos orales puede mejorar el control de la glucemia, especialmente en personas que están próximas al tratamiento **sustitutivo** renal. Los arGLP-1 pueden ser administrados incluso en personas con un FGe mayor a $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Por último, las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) se asocian con un aumento del riesgo de IC en la diabetes y no se recomiendan para el tratamiento de la diabetes en personas con riesgo de IC [217, 218, 219] (2++).

Además, también están contraindicadas para personas que hayan padecido o padezcan cáncer de vejiga (por su estrecha relación con la prevalencia del mismo, o el aumento del riesgo) [220, 221, 222, 223, 224] (2++).



Riesgo Cardiovascular Moderado

Dentro de este grupo encontramos a las personas con DM1 sin microalbuminuria. El tratamiento farmacológico para la DM1 se basa en la administración de insulina, ya que en esta forma de diabetes el páncreas no produce suficiente cantidad de esta hormona para regular adecuadamente el nivel de glucemia en sangre.

Existen diversas variedades de insulina disponibles en el mercado que se diferencian entre sí por su velocidad de acción, duración y tiempo de inicio. La selección de un tipo de insulina específico para cada persona dependerá de las necesidades individuales de ésta, y puede ser administrada mediante inyección subcutánea o una bomba de insulina.

La administración de insulina se prescribe en dosis, y tanto la cantidad como el momento de la misma dependerán de factores como la actividad física, la ingesta de alimentos y otros aspectos relevantes para la persona. Las personas con DM1 y DM2 en terapia intensiva con insulina necesitan llevar a cabo determinaciones más frecuentes de sus niveles de glucemia en sangre y realizar ajustes en la dosis de insulina en función de dichas determinaciones.

Tabla 55. Pautas de tratamiento en personas con diabetes y RCV alto / moderado

Pautas de tratamiento en personas con diabetes y RCV alto / moderado
Al inicio de la diabetes:
Estilo de vida + metformina (*) o arGLP-1 (**) o iSGLT2 o ambos. <ul style="list-style-type: none"> • Priorizar iSGLT2 para prevenir caída del FGe. • Considerar arGLP-1 como primera opción en personas que precisan una mayor reducción del peso y/o HbA1c.
Si no hay control glucémico:
Añadir otra clase de fármaco.
Si continua el mal control glucémico:
Insulinoterapia basal (***).
Si aún persiste el mal control glucémico:
Intensificar insulinoterapia.

(*) En personas con FGe < 45 mL/min/1,73 m² se debe ajustar el tratamiento con metformina y suprimirlo si FGe < 30 mL/min/1,73 m². En estos casos, se recomienda como primer tratamiento un arGLP-1.

(**) Considerar criterios de financiación (IMC ≥ 30 Kg/M²).

(***) Considerar si evidencia de insulinopenia y/o clínica cardinal (pérdida de peso, poliuria, polidipasia) y/o HbA1c > 10% y/o niveles de glucosa en sangre (≥300 mg/dl).

Fuente: elaboración propia

Tabla 56. Pautas para la insulinización de personas con diabetes

Pautas para la insulinización
– Al pautar la insulina basal se recomienda mantener los fármacos antidiabéticos no insulínicos con las mismas dosis, valorando el riesgo de hipoglucemia si se mantiene la sulfonilurea o las metiglinidas.
– Se comienza con 10 U ó 0,1-0,2 U/Kg/día:



Pautas para la insulinización	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Glargina U100, U300 o Degludec a cualquier hora. ○ Detemir antes de acostarse. – El ajuste de la dosis de insulina se hará en función de la glucemia basal: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumentar 2U cada 3 días hasta glucemia basal < 130 mg/dL. ○ Disminuir 2U si glucemia basal < 80 mg/dL. – A los tres meses se hará una determinación de HbA1c. Si su valor está por encima del objetivo propuesto, será necesario intensificar el tratamiento con insulina. 	

Fuente: elaboración propia

Tabla 57. Recomendaciones sobre diabetes en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Diabetes	
<p>En la mayoría de las personas con DM2, se recomienda como objetivo de buen control HbA1c < 7,0% para la reducción del riesgo de ECV, siempre que sea posible alcanzarlo sin producir hipoglucemias.</p>	A
<p>Los objetivos de control deben individualizarse, siendo más estrictos en personas jóvenes sin complicaciones (HbA1c 6,5%) y menos estrictos (HbA1c 7-8%) en personas mayores con comorbilidades.</p>	C
<p>Se debe recomendar a toda persona con diabetes medidas no farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reducción de peso si sobrepeso u obesidad. – Dietas hipocalóricas han demostrado ser eficaces para disminuir de peso a corto plazo. – Disminución de las grasas saturadas. – En ausencia de contraindicación se les debe asesorar para realizar actividad física y ejercicio. – Aconsejar el abandono del hábito tabáquico y del alcohol. – Si toma alcohol, limitar su consumo a: ≤ 1 UBE/día en mujeres y ≤ 2 UBE/día en hombres. 	A
<p>En monoterapia la metformina constituye la primera opción terapéutica en caso de tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos de glucemia, salvo contraindicaciones o intolerancia, en cuyo caso se priorizará los arGLP-1 o iSGLT2.</p>	A
<p>La metformina se puede utilizar en personas con enfermedad renal con FGe > 45 mL/min/1,73m².</p>	A
<p>En personas con FGe entre 30 y 45 mL/min/1,73m², se debe ajustar la dosis de metformina.</p>	A
<p>En personas con FGe < 30 mL/min/1,73m², la metformina está contraindicada y puede emplearse como primer tratamiento un arGLP-1.</p>	A
<p>En personas que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga o presenten hematuria macroscópica no filiada está contraindicado el uso de pioglitazona.</p>	B
<p>En caso de requerir terapia adicional a la metformina, se debe valorar las iSGLT2 como opción preferente si se desea priorizar:</p>	A

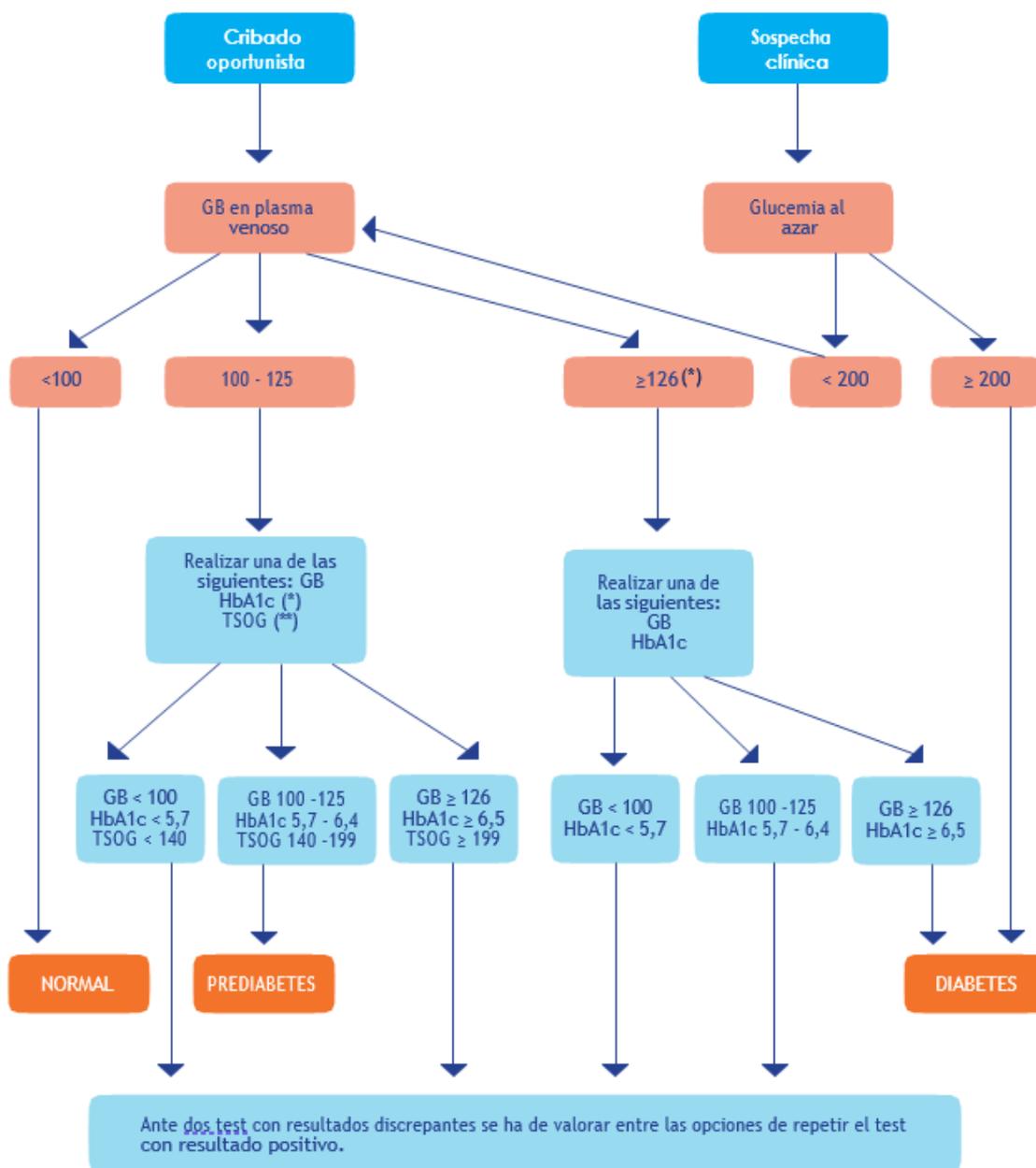


Recomendaciones Diabetes	
<ul style="list-style-type: none"> – Reducir eventos cardiovasculares adversos mayores y mortalidad cardiovascular. – Prevenir IC. – Prevenir caída del filtrado glomerular estimado. 	
<p>En caso de requerir terapia adicional a la metformina, se debe valorar las arGLP-1 como opción preferente si se desea priorizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reducir eventos cardiovasculares adversos mayores y mortalidad cardiovascular. – Persona que precisa mayor reducción del peso y/o HbA1c. 	A
Las personas con diabetes deben mantener las cifras de HTA < 130/80 mmHg.	B
En el caso de DM1 sin albuminuria, los objetivos podrán ser < 140/90 mmHg, si se considera persona de riesgo moderado.	D
Se recomienda optimizar el control de la glucemia y de la TA para reducir el riesgo de nefropatía y/o retinopatía.	A
Las personas con diabetes con hipertensión deben ser tratados en primer lugar con un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (IECA/ARAI). Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos, se recomienda añadir una tiazida o un BCC.	A
No está indicada la administración simultánea de 2 bloqueadores del SRAA, como un IECA y un ARAII.	A
Se recomienda un objetivo de cLDL < 70 mg/dL en personas con diabetes y RCV alto.	A
Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia en alto riesgo.	A
En las personas con diabetes con alto RCV que no logren el objetivo terapéutico de cLDL con dosis moderadas-altas de estatinas o presenten intolerancia a estas dosis, puede considerarse la combinación estatina-ezetimiba.	A
Se recomienda que el tratamiento combinado incluya un anti-PCSK9 en prevención primaria en caso de intolerancia a estatinas y/o ezetimiba, o en caso de no alcanzarse los objetivos terapéuticos con las mismas.	B

Fuente: elaboración propia.



Ilustración 13. Diagnóstico de diabetes



GB: Glucemia basal

TSOG: Test de sobrecarga oral de glucosa.

(*) si se dan los siguientes resultados de manera simultánea en una misma prueba analítica $GB \geq 126$ mg/dL y $HbA1c \geq 6,5$ %, se puede considerar diagnóstico de diabetes, sin necesidad de pruebas adicionales.

(**) La prueba de TSOG es una opción ante sospecha de diabetes con resultados de otros tests no concluyentes o para verificar un diagnóstico de Intolerancia a la Glucosa.

Fuente: Adaptado de *Standards of Care in Diabetes – 2023. American Diabetes Association.*



Autoanálisis de Glucemia

En las personas con diabetes la indicación de autoanálisis de glucemia capilar (AAG), varía en función del tratamiento y de su situación clínica. Las recomendaciones sobre la indicación y frecuencia de la AAG en personas en situación estable y controles adecuados serían:

Tabla 58. Autoanálisis de Glucemia Capilar

Autoanálisis de Glucemia Capilar		
DM2	Dieta, ejercicio	Habitualmente no indicada
	No secretagogos	Habitualmente no indicada*
	Secretagogos solos o combinados	1-3/semana*
	Insulina (1 dosis) con o sin antidiabéticos orales	3-7/semana**
	Insulina (≥ 2 dosis) con o sin antidiabéticos orales	2-6/día**
DM1	4-7/día***	
Diabetes gestacional	6-7/día	

(*) Es necesario iniciarlo o aumentar su frecuencia en las siguientes circunstancias:

Cuando exista un mal control metabólico o se prevea un cambio o intensificación del tratamiento.

Para evitar descompensaciones hiperglucémicas severas en determinados casos (enfermedades intercurrentes febriles, vómitos, diarrea, intervenciones quirúrgicas ambulatorias, traumatismos, tratamiento con corticoides sistémicos etc.)

En aquellas mujeres con diabetes que estén planificando un embarazo.

(**) Se debe adecuar el número de determinaciones al número de dosis de insulina y al grado de control. En caso de que la misma persona modifique las dosis de insulina puede ser necesario aumentar el número de AAG.

(***) En caso de tratamiento intensificado, bomba de infusión continua de insulina, embarazo o planificación del mismo, el número de controles requeridos podrá ser mayor (hasta 10).

Fuente: elaboración propia.

4.4.10. Enfermedad Renal Crónica

Impacto en la salud cardiovascular

La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con ERC. Este RCV elevado comienza en etapas iniciales de ERC, antes de que se desarrolle la insuficiencia renal avanzada. La reducción del FGe es un predictor independiente, potente y graduado, de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad de cualquier causa [225] (1++)

Incluso los grados bajos de disfunción renal, indicados por la albuminuria, aumentan el RCV, porque reflejan la salud microvascular, incluyendo la función endotelial [226] (1+).

Además, es conocido que las personas con una ERC etapa 5 tienen una elevada probabilidad de muerte prematura, principalmente debida a complicaciones cardiovasculares.



En resumen, la ERC incrementa el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad global en personas con EVA establecida. Tanto la disminución del FGe, como el aumento del CAC se asocian a un aumento de la mortalidad cardiovascular. La coexistencia de ambos factores multiplica el riesgo [157] (1++).

Abordaje conjunto de ERC y FRCV

El tratamiento en las personas con ERC se orienta a lograr frenar la progresión de la enfermedad, a través del abordaje de los principales FRCV y algunas actuaciones específicas para evitar la progresión de la enfermedad.

En primer lugar, se debe promover la adopción de hábitos de vida saludables.

- **Ejercicio físico:** La actividad física debe ser recomendada a estas personas, en la medida de sus capacidades, ya que se ha observado una reducción de la albuminuria y mortalidad en aquellos que logran una meta mínima de ejercicio. En general, se recomienda 150-300 minutos semanales de actividad de moderada intensidad o 75-150 minutos semanales de actividad aeróbica vigorosa [227, 12].
- **Dieta:** Una elevada cantidad de sodio en la dieta es determinante en el desarrollo de la hipertensión sal-sensible de estas personas y en la retención de volumen en aquellos con ERC avanzada. En estas personas, la restricción de sodio da lugar a beneficios, como el potenciar el bloqueo del SRAA, reducir la albuminuria y mejorar la declinación de la función renal. Se recomienda una restricción de sal en la dieta a 5 gramos al día. En general, se recomienda la dieta mediterránea, con alimentos ricos en fibra y evitar grasas saturadas y trans.
- **Peso:** La obesidad se asocia al desarrollo y progresión de ERC, así como a riesgo de ECV. Los estudios muestran que la baja de peso inducida reduce la albuminuria, independiente del control de la HTA. Las guías internacionales recomiendan mantener un peso ideal (IMC 20-25 Kg/m²) en los sujetos con ERC.
- **Alcohol:** Se recomienda suprimir la ingesta de alcohol.
- **Tabaco:** La evidencia que relaciona ERC y tabaquismo viene creciendo durante los últimos años demostrando los estudios epidemiológicos muestran que el hábito tabáquico se asocia al desarrollo y progresión de ERC. Por tanto, se recomienda evitar el tabaquismo por sus efectos deletéreos cardiovasculares y renales, así como preguntar por el consumo de tabaco en todas las consultas que se realicen.

Por otra parte, se debe llevar a cabo un abordaje continuo de la ERC ante la presencia de FRCV, como la HTA, dislipemias y/o diabetes.

Enfermedad renal crónica e hipertensión arterial

Las evidencias disponibles no muestran un claro consenso sobre el objetivo de TA más adecuado en las personas con ERC. Por este motivo las recomendaciones de las guías tampoco son coincidentes y la estrategia de control de TA en la persona con ERC tendrá que establecerse de forma individualizada, considerando el RCV global, la proyección de descenso del FGe y la presencia de otras comorbilidades. Como referencia general, el objetivo sugerido de TA son 130-80 mmHg

El consenso es mucho mayor sobre el uso de antihipertensivos y se recomiendan como fármacos de primera elección aquellos que bloqueen las acciones del SRAA, inhibidores

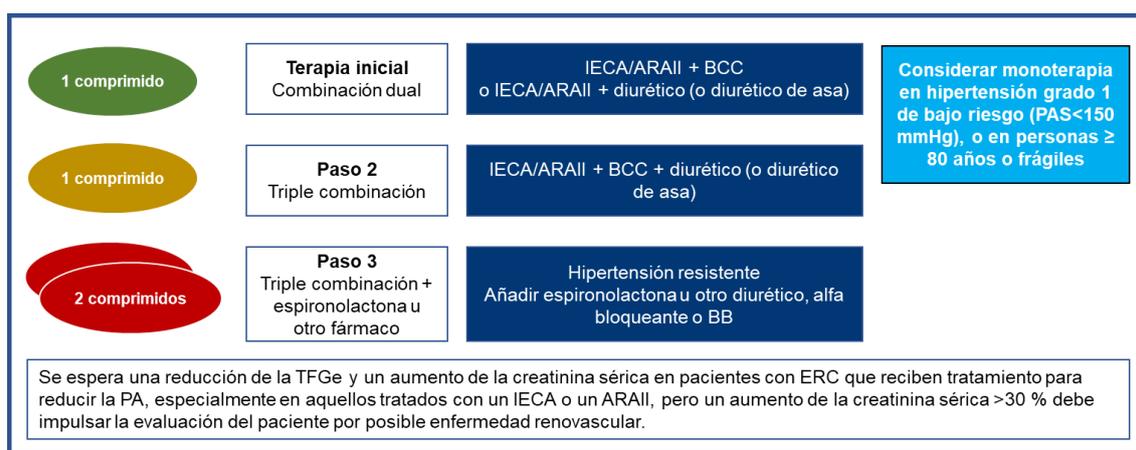


de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Además, se aconseja utilizar combinaciones de antihipertensivos para lograr los objetivos de control de la presión arterial. Estas combinaciones deben incluir un diurético, ya sea tiazídico o de asa, según la gravedad de la ERC. La combinación adecuada de fármacos antihipertensivos puede ayudar a mejorar el control de la presión arterial y prevenir el avance de la ERC [228, 229] (1++).

En personas con ERC, el tratamiento farmacológico recomendado para la HTA en personas con ERC es el siguiente:

Ilustración 14. Tratamiento farmacológico para la HTA en personas con ERC



Fuente: Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.

Enfermedad renal crónica y dislipemias

La dislipemia incrementa el RCV y es un objetivo a controlar en la persona con ERC. Los objetivos de cLDL sugeridos son reducción del cLDL basal ≥ 50% respecto a la cifra basal y 70 mg/dL en ERC G3 y 55 mg/dL en ERC G4 y G5 no en diálisis.

Existen evidencias de beneficio del tratamiento de la dislipemia en ERC en estadios anteriores a la diálisis (G5D), pero los beneficios en las personas en diálisis no están tan claros [230] (2++).

El tratamiento base se basa en las medidas dietéticas y la administración de estatinas solas o asociadas a ezetimiba o a un anti-PCSK9. Las estatinas de elección serían aquellas que presentan eliminación hepática (fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina) [231] (1+).

Los anti-PCSK9 han demostrado su capacidad para reducir las cifras de cLDL, así como la reducción de eventos cardiovasculares mayores en prevención secundaria en personas de alto o muy alto RCV en los estudios FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES. Concretamente, se ha publicado un estudio de eficacia y seguridad en personas con ERC incluidos en el estudio FOURIER. Sus resultados muestran que dichas personas presentan una reducción de eventos cardiovasculares mayores similar a los que tienen función renal normal, y no muestran una mayor tasa de eventos adversos ni cambios en la función renal, salvo las personas que desarrollan rabdomiólisis [207, 232, 203] (1++).



Por otra parte, siendo el control de las cifras de colesterol el objetivo primario, las guías KDIGO recomiendan la utilización de fibratos con cifras de TG > 1.000 mg/dL para evitar pancreatitis [233] (2++).

Enfermedad renal crónica y diabetes

Al igual que para el resto de las personas con diabetes, el objetivo recomendable es valores $\leq 7\%$, pudiendo adoptarse objetivos más laxos hasta valores < 8,5%, dependiendo de factores individuales de cada persona: severidad de la ERC, complicaciones macrovasculares, comorbilidades, expectativa de vida, episodios de hipoglucemias y tratamientos con riesgo de hipoglucemia, entre otros [69] (1+).

Siempre que sea posible, el tratamiento glucémico de las personas con DM2 y ERC debe incluir una terapia basada en el estilo de vida, un tratamiento de primera línea con metformina y un iSGLT2, y un tratamiento farmacológico adicional según sea necesario para el control glucémico [69] (1++).

Otras consideraciones sobre enfermedad renal crónica

En personas con ERC se debe evitar especialmente el uso innecesario de **medicamentos antiinflamatorios no esteroides**, así como otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y algunos antivirales [231] (1+).

La **nefropatía inducida por contraste** es más frecuente en personas con edad avanzada, IC, diabetes, ERC (especialmente con FGe < 30 mL/min/1,73m²), antecedentes de insuficiencia renal aguda, deshidratación, IAM, shock, alto volumen de contraste, anemia, hipotensión, uso de nefrotóxicos y dosis elevadas de diuréticos. Es esencial detectar estas situaciones para prevenir la nefropatía inducida por contraste. Por tanto, en personas con ERC es necesario evaluar la necesidad y considerar si existen alternativas de diagnóstico de imagen que no requieran la utilización de contraste intravenoso. Si se requiere la administración de contraste, se debe administrar la dosis mínima necesaria y evitar la repetición de esta siempre que sea posible [231] (1+).

La **hiperpotasemia** (concentración de potasio sérico se eleva por encima de 5 mEq/L) está generalmente asociada a la disminución del FGe. Entre los tipos de fármacos que los provocan, se encuentran los siguientes [231] (1+):

- Antagonistas de receptores de mineralocorticoides.
- Amiloride/triamterene.
- AINEs.
- Anticalcineurínicos.
- Inhibidores del SRAA.
- Cotrimoxazol/pentamidina.
- Heparina.



Tabla 59. Recomendaciones sobre ERC en personas con RCV alto o moderado

Recomendaciones Enfermedad Renal Crónica	
Si fueran necesarias medidas farmacológicas para el control de la PAS, se recomiendan como fármacos de primera elección los IECA o ARAII.	A
El fármaco empleado para el control de la HTA puede combinarse con un diurético tiazídico o de asa, según la severidad de la ERC (las tiazidas y sus análogos no son tan eficaces con FGe < a 45 mL/min, y son inefectivos cuando el FGe es < 30 mL/min. En estos casos, es recomendable reemplazarlos por diuréticos de asa).	B
Los objetivos de cLDL sugeridos son reducción del cLDL a 70 mg/dL y reducción $\geq 50\%$ respecto a la cifra basal.	C
En caso de requerir tratamiento farmacológico para la reducción del cLDL, como primera opción se recomienda la administración de estatinas solas o asociadas a ezetimiba.	A
Se recomienda que el tratamiento combinado incluya un anti-PCSK9 en prevención primaria en caso de intolerancia a estatinas y/o ezetimiba, o en caso de no alcanzarse los objetivos terapéuticos con las mismas.	B
Para el control de la diabetes en personas con ERC, se recomienda un objetivo de HbA1c <7% aunque debe individualizarse en función de las características de la persona y según estadio de ERC, con el fin de evitar hipoglucemias.	B
El manejo glucémico para personas con DM2 y ERC debe incluir terapia de estilo de vida, tratamiento de primera línea con metformina o con un iSGLT2, y terapia farmacológica adicional, según sea necesario para el control metabólico.	A
En personas con DM2 y ERC, los arGLP-1 son los fármacos adicionales preferentes.	A
Si FGe < 45 mL/min/1,73m ² , se debe ajustar el tratamiento con metformina.	B
Si FGe < 30 mL/min/1,73 m ² , suprimir el tratamiento con metformina. En estos casos, se recomienda como primer tratamiento un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4) o arGLP-1.	B

Fuente: elaboración propia.

4.5. Medicamentos preventivos en RCV alto

Terapia antiagregante

Se ha comprobado que el tratamiento con dosis bajas de AAS disminuye el riesgo de complicaciones vasculares en personas de mediana edad, principalmente mediante la reducción de los infartos de miocardio no fatales; sin embargo, no afecta a la incidencia de ictus ni a la mortalidad en personas con cifras de TA elevadas y sin antecedentes de EVA [234, 56].



A pesar de lo anterior, se debe tener en cuenta que algunos efectos adversos del AAS, especialmente los relacionados con su potencial hemorrágico, pueden reducir parte de su beneficio. Por esta razón, el equilibrio entre los riesgos y los beneficios de las dosis bajas de AAS en la prevención primaria no está claramente establecido [235, 236, 237, 238, 239, 240].

Las guías norteamericanas de la US Preventive Service Task Force (USPSTF) recomiendan iniciar el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (dosis de 100 mg/día o inferior) en adultos de 50 a 59 años que tengan un riesgo de morbimortalidad cardiovascular $\geq 10\%$ a 10 años, para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, siempre que no presenten un elevado riesgo de hemorragia, tengan una expectativa de vida de al menos 10 años, y que confirmen que están dispuestos a tomar este tratamiento diariamente durante al menos 10 años. En personas de entre 60 y 69 años con un RCV $\geq 10\%$, se establece que la decisión de iniciar tratamiento debe ser individualizada [241].

Por su parte, las guías europeas para la prevención cardiovascular de 2021 no recomiendan sistemáticamente el tratamiento antiagregante en personas sin EVA, debido al aumento del riesgo de sangrado mayor. No obstante, se indica que para las personas con diabetes y alto RCV, se puede recomendar una dosis baja de AAS (75-100 mg/día) para prevención primaria de EVA en ausencia de contraindicaciones [235, 242, 76, 9].

A efectos del presente programa, se puede considerar el tratamiento con AAS (75- 100 mg /día) como estrategia de prevención primaria para personas con diabetes, después de hablar detenidamente con la persona para explicarle los beneficios frente al comparable con el riesgo de hemorragia. Si presenta alergia a AAS se sustituirá por clopidogrel.

Para las personas con RCV moderado incluidas en este protocolo, no se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario de forma sistemática debido al aumento del riesgo de hemorragia grave.

Tabla 60. Recomendaciones sobre terapia antiagregante en personas con RCV alto

Recomendaciones tratamiento preventivo en RCV alto	
El AAS es el único antiagregante con evidencia para ser recomendado en prevención primaria.	A
La instauración de antiagregantes debe realizarse tras control de la TA.	A
No se recomienda antiagregación sistemática en prevención primaria excepto en diabetes con alto RCV.	A
Se debe considerar la antiagregación en prevención primaria en personas con diabetes y alto RCV tras valorar la relación beneficio/riesgo y de acuerdo con la persona.	A
La dosis recomendada de AAS es 75 -100 mg/día.	A
Para las personas con RCV moderado incluidos en este protocolo, no se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario debido al aumento del riesgo de hemorragia grave.	A

Fuente: elaboración propia.



4.6. Cribado de FRCV en familiares de 1er grado

La evidencia científica sobre el cribado de FRCV en familiares de primer grado sigue siendo relevante y actualizada. El **Framingham Heart Study**, uno de los estudios más reconocidos y ampliamente citados en materia de enfermedades cardiovasculares, demostró que tener una historia familiar de CI precoz (cuando se da en hombres de < 55 años y en mujeres de < 65) en familiares de primer grado, aumenta el RR de desarrollar una coronariopatía.

Según el estudio Framingham, aquellos participantes con un hermano que padezca enfermedad coronaria presentan un RCV el doble de alto en comparación con los individuos sin antecedentes familiares. Además, si uno de los progenitores padece CI, el RCV aumenta en un 30% [243].

En general, la evidencia científica recoge, no sólo que la historia familiar de eventos cardiovasculares prematuros sea un factor de riesgo, sino que además existe una relación de proporcionalidad directa entre ambos parámetros; el riesgo aumenta con el número de familiares afectados y la precocidad de dichos eventos [244, 245].

En concreto, la HF es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por elevación cLDL. Esta elevación puede detectarse desde el nacimiento y su diagnóstico precoz es clave para evitar las posibles complicaciones cardiovasculares en edad adulta.

En general, se recomienda sospechar HF en personas que tengan ECV antes de los 55 años (varones) o de los 60 años (mujeres), personas con un familiar que haya tenido ECV prematura mortal o no mortal, quienes tengan familiares con xantomas tendinosos, personas con cLDL muy aumentado (adultos > 190 mg/dL; niños > 150 mg/dL) y familiares de primer grado de personas con HF [246].

Asimismo, la manera más eficaz de identificar casos nuevos es el cribado en cascada de los familiares del caso índice conocido.

Por lo tanto, en familiares de primer grado (padre, madre, hermanos/as e hijos/as) de personas con EVA prematura (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 60 años), debe realizarse cribado de los FRCV. De esta manera, se puede identificar a individuos de alto riesgo de manera costo-efectiva y mejorar la prevención temprana.

4.7. Seguimiento del paciente con RCV alto

Las visitas de seguimiento de las personas con RCV alto incluirán las siguientes actividades:

Trimestralmente

- Interrogar sobre el hábito de fumar. Si fuma, valorar etapa de estadio de cambio.
- Investigar la aparición de síntomas cardiovasculares (disnea, dolor torácico, claudicación intermitente, etc.).
- Toma de la presión arterial y frecuencia cardíaca.
- Valorar el cumplimiento terapéutico.
- Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos.



- Reforzar medidas de educación sanitaria.

Estas actividades serán realizadas trimestralmente durante el primer año de inclusión en el protocolo de RCV alto, pudiendo distanciarse a medida que se vayan obteniendo los objetivos establecidos. Tras ello, estas actividades han de realizarse al menos una vez al semestre.

Semestralmente

- Medición del peso y perímetro abdominal.
- Determinar el CT, cLDL, cHDL y TG.
- Determinar creatinina, FGe e iones si esta con ARNI/IECA/ARAI o con diuréticos al inicio del tratamiento.
- Sistemático de orina.
- Valorar función renal: creatinina, FGe y sistemático de orina. Si en el sistemático de orina aparece proteinuria solicitar CAC.

Las actividades anteriores serán realizadas semestralmente durante el primer año de inclusión en el protocolo de RCV alto, pudiendo distanciarse a medida que se vayan obteniendo los objetivos establecidos. Tras ello, estas actividades han de realizarse al menos una vez al año.

Anualmente

- Exploración física.
- Analítica:
 - Sangre: Hemograma, Creatinina, FGe, Glucemia, CT, cLDL, cHDL y TG, Ácido Úrico (en personas tratadas con diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona), e iones. Transaminasas y Creatina fosfoquinasa (CPK) (si el tratamiento farmacológico lo requiere).
 - Orina: Sistemático. Si Diabetes o Hipertensión, cociente albúmina/creatinina.
- Reevaluación del RCV.

Bienalmente

- ECG (anualmente si diabetes).
- ITB.

Si Diabetes

- **Valoración inicial**
 - Valorar autoanálisis de glucemia capilar (si procede)
 - Valoración del fondo de ojo



- **Frecuencia semestral**
 - HbA1c (pudiendo realizarse trimestralmente en casos de mal control o cambios en el tratamiento).
- **Frecuencia anual**
 - ECG.
 - Despistaje de microalbuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina.
 - Medir la función renal mediante el FGe.
 - Exploración de neuropatía diabética y examen de los pies (ver [Guía de actuación Pie diabético en Canarias](#))
 - Valoración del fondo de ojo (en caso de que transcurran dos valoraciones consecutivas normales, considerar disminuir la frecuencia a 2-3 años según la evolución clínica).

Consideración sobre el seguimiento de las personas con RCV alto

Ante un mal control de los factores de riesgo o la introducción o cambios en la medicación, se requerirán visitas de seguimiento más frecuentes para control clínico y/o pruebas complementarias.

Tabla 61. Seguimiento de la persona con RCV alto

Seguimiento de la persona con RCV alto				
Actividades	Trimestral (*)	Semestral (**)	Anual	Bienal
Interrogar sobre el hábito de fumar. Si fuma, valorar etapa de estadio de cambio	X			
Investigar la aparición de síntomas cardiovasculares (disnea, dolor torácico, claudicación intermitente...)	X			
Toma de la TA y frecuencia cardíaca	X			
Medición de peso y PA		X	X	
Valorar el cumplimiento terapéutico	X			
Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos	X			
Determinar el perfil lipídico: CT, cLDL, cHDL y TG		X	X	
Determinar creatinina, FGe, iones si está con inhibidores del SRAA o con diuréticos		X	X	
Sistemático de orina. Si diabetes o HTA, CAC		X		



Seguimiento de la persona con RCV alto				
Actividades	Trimestral (*)	Semestral (**)	Anual	Bienal
Si ERC: valorar función renal: creatinina, FGe y sistemático de orina. Si en el sistemático de orina aparece proteinuria solicitar CAC		X		
Si el tratamiento farmacológico lo requiere, determinar ácido úrico, iones y/o transaminasas y CPK			X	
Exploración Física			X	
Analítica de sangre			X	
ECG				X
ITB				X
Reforzar medidas de educación sanitaria	X			
Reevaluación del RCV			X	
Si Diabetes				
HbA1c	X Si mal control o cambios Tto.	X		
ECG			X	
Determinar Creatinina y FGe			X	
Examinar neuropatía diabética y examen de los pies (incluyendo ITB).			X	
Valoración de fondo de ojo			X	

Fuente: elaboración propia

(*) Las actividades trimestrales serán realizadas durante el primer año de inclusión en el Programa EVA, pudiendo distanciarse a medida que se van consiguiendo los objetivos. Tras ello, estas actividades han de realizarse al menos una vez al semestre.

(**) Las actividades semestrales serán realizadas semestralmente durante el primer año de inclusión en el Programa EVA. Se podrán distanciar a medida que se van consiguiendo los objetivos. Tras ello, estas actividades han de realizarse al menos una vez al año.



4.8. Seguimiento del paciente con RCV moderado

Las visitas de seguimiento de las personas con RCV moderado incluirán las siguientes actividades, según el FRCV que presente:

Hábito de fumar

Si el único factor de riesgo es el hábito de fumar el seguimiento será:

- **Oportunista:** Intervención motivacional si es una persona fumadora que no desea abandonar el fumar o intervención destinada a conseguir el abandono del hábito si la persona desea dejar de fumar.
- **Bienalmente (si ≥ 35 años):**
 - Anamnesis. Si fuma valorar (grado de dependencia, estadio del proceso de cambio, grado de motivación para dejar de fumar, apoyos y dificultades)
 - TA, Peso.
 - CT, cLDL, cHDL, Glucemia.
 - Estimación RCV.
 - Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.
 - Valorar grado de dependencia al fumar, estadio del proceso de cambio, grado de motivación para dejar de fumar, apoyos y dificultades.
- **Cada 4 años (si < 35 años):**
 - Presión arterial y medición del peso.
 - Determinar el CT, cLDL, cHDL y TG.
 - Estimación del RCV.
 - Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida.

HTA

Si el factor de riesgo es la HTA, el seguimiento será trimestral o semestral según control de objetivos y características particulares de cada caso.

- **Oportunista:**
 - Consejo dietético.
 - Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida.
- **Trimestral/semestral:**
 - Presión arterial y frecuencia cardíaca.
 - Medición del peso y PA.
 - Valorar el cumplimiento terapéutico.
 - Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos.
 - Reforzar educación sanitaria y medidas higiénico-dietéticas.
- **Anualmente**
 - Anamnesis y exploración física.



- Estimación del RCV.
 - Analítica sangre: Creatinina, FGe, Glucemia, CT, cLDL, cHDL, TG, Ac. Úrico (en personas tratadas con diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona), e iones.
 - Analítica de orina: sistemático. Índice albúmina creatinina en muestra simple de orina.
 - Estimación RCV.
- **Bienal:** ECG.

Dislipemias

Si el factor de riesgo es la dislipemia, los controles serán anuales (*), si bien de forma:

- **Oportunista**
 - Consejo dietético.
 - Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida.
- **Anual**
 - Anamnesis y exploración física.
 - Tensión arterial y frecuencia cardíaca.
 - Medición del peso y perímetro abdominal.
 - Valorar el cumplimiento terapéutico.
 - Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos.
 - CT, cHDL, cLDL, TG y glucemia.
 - Estimación del RCV.
 - Consejo dietético.
 - Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida.

(*) A criterio clínico se debe considerar un seguimiento semestral para valorar objetivos lipídicos, adherencia al tratamiento, efectos secundarios y/o reforzamiento de las medidas higiénico – dietéticas y hábitos saludables.

Consideración sobre el seguimiento de las personas con RCV moderado

Ante un mal control de los factores de riesgo o la introducción o cambios en la medicación, se requerirán visitas de seguimiento más frecuentes para control clínico y/o pruebas complementarias.

En este grupo de personas cuando coexisten varios factores de riesgo, la periodicidad de los controles de seguimiento será la de aquel factor que requiera controles más frecuentes.



Tabla 62. Seguimiento de la persona con RCV moderado

Seguimiento de la persona con RCV moderado				
Actividades	Oportunista	Trimestral/ Semestral (*)	Anual	Bienal (**)
Hábito de fumar (si el único FR es fumar)				
Valorar grado de dependencia al fumar, estadio del proceso de cambio, grado de motivación para dejar de fumar, apoyos y dificultades				X
Intervención motivacional si no quiere abandonar el hábito o intervención conductual y farmacológica si la persona desea dejar de fumar	X			
Intervención destinada a abandonar el hábito si la persona desea dejar de fumar	X			
Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida				X
TA y medición del peso				X
Determinar el CT, cLDL, cHDL y Glucemia				X
Estimación del RCV				X
HTA (si el único FR es la HTA)				
Consejo dietético	X	X		
Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida	X	X		
Anamnesis y exploración física		X		
TA y frecuencia cardíaca		X		
Medición del peso y PA		X		
Valorar el cumplimiento terapéutico		X		
Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos		X		
Reforzar educación sanitaria y medidas higiénico-dietéticas		X		
Determinar el perfil lipídico: CT, cLDL, cHDL y TG			X	
Determinar Glucemia.			X	
Determinar creatinina, FGe, Ácido Úrico e iones, si el tratamiento farmacológico lo requiere			X	



Seguimiento de la persona con RCV moderado				
Actividades	Oportunista	Trimestral/ Semestral (*)	Anual	Bienal (**)
Sistemático de orina y CAC			X	
Estimación del RCV			X	
ECG				X
Dislipemias (si el único FR es la Dislipemia)				
Consejo dietético	X		X	
Recomendaciones sobre hábitos y estilo de vida	X		X	
Anamnesis y exploración física			X	
TA y frecuencia cardíaca			X	
Medición del peso y PA			X	
Valorar el cumplimiento terapéutico			X	
Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos			X	
Determinar el perfil lipídico: CT, cLDL, cHDL y TG			X	
Determinar Glucemia			X	
Estimación del RCV			X	

(*) Valorar según control de objetivos y características particulares

(**) Para el hábito de fumar, la frecuencia de las actividades será bienal si tiene ≥ 35 años, o cada 4 años si < 35 años.

Fuente: elaboración propia

Registro

Los controles y seguimientos de estas personas deberán quedar registrados en el Programa EVA de la Historia de Salud Drago AP. En la valoración por patrones funcionales se contemplarán además todos los aspectos biopsicosociales relacionados con la necesidad de cuidados.



Bibliografía

- [1] Mons U, Müezziner A, Gellert C, et al., CHANCES Consortium, «Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 350, nº 1551, 2015.
- [2] Roy A, Rawal I, Jabbour S, et al., «Tobacco and Cardiovascular Disease: A Summary of Evidence» de *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders.*, Washington DC, 2017, p. Capítulo 4.
- [3] Services, U.S. Department of Health and Human, «The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General: Executive Summary» Washington, DC, 2014.
- [4] Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH, «Clinical Prediction of Incident Heart Failure Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis» *Open Heart*, vol. 2, nº 1, 2015.
- [5] Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. & INTERHEART Study Investigators, «Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study» *Lancet (London, England)*, vol. 368, nº 9536, p. 647–658, 2006.
- [6] Fischer F, Kraemer A, «Meta-Analysis of the Association between Second-Hand Smoke Exposure and Ischaemic Heart Diseases, COPD, and Stroke» *BMC Public Health*, vol. 15, nº 1202, 2015.
- [7] Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al., «Tobacco Use and Risk of Myocardial Infarction in 52 Countries in the INTERHEART Study: A Case-Control Study» *The Lancet*, vol. 368, nº 9536, pp. 647-658, 2006.
- [8] Chang CM, Corey CG, Rostron BL, Apelberg BJ, «Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality» *BMC Public Health*, vol. 15, nº 390, 2015.
- [9] ESC Scientific Document Group, «2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies EAPC» 2021.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention, «CDC. Health Effects of Secondhand Smoke» 2020. [En línea]. Available: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/health_effects/index.htm#:~:text=Secondhand Smoke Causes Cardiovascular Disease. [Último acceso: 2022 Mayo 14].
- [11] Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, et al., «Electronic cigarettes for smoking cessation» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 10, 2020.



- [12] Córdoba García R, Camarelles Guillem F, Muñoz Seco E, et al.; Grupo Educación Sanitaria y Promoción de la Salud, «Recomendaciones sobre el estilo de vida. Actualización PAPPS 2022» *Atención Primaria*, vol. 54, 2022.
- [13] Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T, «Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation» *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 5, nº 5, 2018.
- [14] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al., «2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines» 2019.
- [15] Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T., «Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation» *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.
- [16] ESC, «Moderate alcohol consumption is associated with progression of left ventricular dysfunction in a European stage B heart failure population» 2022.
- [17] Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, et al., «European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021» *Eur Heart J*, vol. 22, nº 43, pp. 716-799, 2022 Feb.
- [18] GDB 2016 Alcohol Collaborators, «Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016» *The Lancet*, vol. 392, nº 10152, pp. 1015-1035, 2018.
- [19] Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al., «Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation» *N Engl J Med*, vol. 382, pp. 20-28, 2020.
- [20] Conen D, Albert CM, «Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much?» *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, pp. 292-292, 2014.
- [21] Larsson SC, Drca N, Wolk A, «Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis» *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, pp. 281-289, 2014.
- [22] GBD 2019 Demographics Collaborators, «Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019» *Lancet*, vol. 396, pp. 1160-1203, 2020.
- [23] Ballesteros J, Arino J, González-Pinto A, Querejeta I, «Eficacia del consejo médico para la reducción del consumo de riesgo de alcohol. Metaanálisis de estudios españoles en atención primaria» *Gaceta Sanitaria*, vol. 17, pp. 116-122, 2003.
- [24] Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M, «The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health» *Circulation research*, vol. 124, nº 5, pp. 779-798, 2019.



- [25] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A, «Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis» *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 92, nº 5, pp. 1189-1196, 2010.
- [26] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al., PREDIMED Study Investigators, «Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet» *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 1279-1290, 2013.
- [27] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al., PREDIMED Study Investigators, «Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts» *The New England journal of medicine*, vol. 378, nº 25, p. 34, 2018.
- [28] Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al., «Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women» *N Engl J Med*, vol. 337, pp. 147-149, 1997.
- [29] Harriss WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ, «Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives» *Atherosclerosis*, vol. 197, pp. 12-24, 2008.
- [30] Lupton JR, Turner ND, «Dietary fiber and coronary disease:dose the evidence support an association?» *Curr Atheroscler Rep* , vol. 5, pp. 500-505, 2003.
- [31] Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM, «Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis» *Am J Clin Nutr*, vol. 69, pp. 30-42, 1999.
- [32] Erkkilä AT, Lichtenstein AH, «Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence?» *J Cardio- vasc Nurs*, vol. 21, pp. 3-8, 2006.
- [33] Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, «A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women» *J Am Coll Cardiol*, vol. 39, pp. 49-56, 2002.
- [34] Katan MB, «Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the manangement of bolld cholesterol levels» *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 78, pp. 965-978, 2003.
- [35] Taku K, Umegaki K, Satop Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S, «isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials» *Am J Clin Nutr*, vol. 85, pp. 1148-1156, 2007.
- [36] Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, KrisEtherton P, Winston A, «Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professional from the Nutrition Committee» *Circulation*, vol. 113, nº 10, 2006.
- [37] Gaziano JM, «Vitamin E and cardiovascular disease: observational studies» *Ann NY Acad Sci*, vol. 10, pp. 280- 291, 2004.
- [38] Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P, «Vitamine E supllementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators» *NEJM*, vol. 342, pp. 154- 160, 2000.



- [39] Kritharides L, Stocker R, «The use of antioxidant supplements in coronary heart disease» *Atherosclerosis*, vol. 164, pp. 211-219., 2002.
- [40] Heart Protection Study Collaborative Group MRC/ BHF, «Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20.536 high-risk individuals: a randomized-placebo controlled trial» *Lancet*, vol. 360, pp. 23-33, 2002.
- [41] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al., «A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group» *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 1117-1124, 1997.
- [42] Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J, Administración de suplementos de potasio para el tratamiento de la hipertensión primaria en adultos (Revisión Cochrane traducida).
- [43] Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB, «Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 349, pp. 44-90, 2014.
- [44] Pienovi L, Lara M, Bustos P, Amigo H, «Consumo de frutas, verduras y presión arterial. Un estudio poblacional» *Archivos latinoamericanos de nutrición*, vol. 65, nº 1, pp. 21-26, 2015.
- [45] Mostaza JM, Pintó X, Armario P, et al., «Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular» *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, vol. 34, nº 3, pp. 130-179, 2022.
- [46] Jayedi A, Shab-Bidar S, Eimeri S, Djafarian K, «Fish consumption and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies» *Public health nutrition*, vol. 21, nº 7, pp. 1297-1306, 2018.
- [47] Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D, «Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies» *Public health nutrition*, vol. 15, nº 4, pp. 725-737, 2012.
- [48] Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al., «Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 348, 2014.
- [49] Arias-Fernández L, López García E, Struijk EA, Rodríguez Artalejo F, Lana Pérez A, «Consumo de frutos secos y función cognitiva: una revisión sistemática [Nut consumption and cognitive function: a systematic review]» *Nutrición hospitalaria*, vol. 36, nº 5, pp. 1179-1188, 2019.
- [50] Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al., «Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis» *The American journal of clinical nutrition*, vol. 100, nº 1, pp. 256-269, 2014.



- [51] Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS, «Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter?» *European journal of preventive cardiology*, vol. 27, nº 18, pp. 1986-1993, 2020.
- [52] Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J, «Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 360, 2018.
- [53] Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB, «Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies» *Circulation*, vol. 129, nº 6, pp. 643-659, 2014.
- [54] Zhou A, Hyppönen E, «Long-term coffee consumption, caffeine metabolism genetics, and risk of cardiovascular disease: a prospective analysis of up to 347,077 individuals and 8368 cases» *The American journal of clinical nutrition*, vol. 109, nº 3, pp. 509-516, 2019.
- [55] Chung M, Zhao N, Wang D, et al., «Dose-Response Relation between Tea Consumption and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies» *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, vol. 11, nº 4, pp. 790-814, 2020.
- [56] Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G, «Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension» *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 12, 2011.
- [57] Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, et al., «Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality» *JAMA internal medicine*, vol. 180, nº 4, pp. 503-512, 2020.
- [58] Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M, «Intervenciones dietéticas para la reducción del riesgo cardiovascular (Revisión Cochrane traducida)» vol. 4, 2007.
- [59] Hooper N, Summerbell CD, Higgins JPT, et al., «Reducción o modificación de las grasas en la dieta para la prevención de enfermedades cardiovasculares» 2005.
- [60] Pedersen BK, Saltin B, «Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases» *Scand J Med Sci Sports*, vol. 25, pp. 1-72, 2015.
- [61] ESC Scientific Document Group , «2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension» *European Heart Journal*, pp. 3021-310439, 2018.
- [62] Cornelissen VA, Smart NA, «Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis» *Journal of the American Heart Association*, vol. 2, nº 1, pp. 44-73, 2013.



- [63] Kokkinos PF, Fernhall B, «Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship?» *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, vol. 28, nº 5, pp. 307-314, 1999.
- [64] Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA, «Effects of exercise on HDL functionality» *Current opinion in lipidology*, vol. 30, nº 1, pp. 16-23, 2019.
- [65] Muscella A, Stefàno E, Marsigliante S, «The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease» *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 319, nº 1, pp. 76-88, 2020.
- [66] Trejo-Gutierrez JF, Fletcher G, «Impact of exercise on blood lipids and lipoproteins» *Journal of clinical lipidology*, vol. 1, nº 3, pp. 175-181, 2007.
- [67] Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al., «Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Metaanalysis» *Arch Intern Med*, pp. 1-11, 2012.
- [68] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al., «Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary» *Diabetes Care*, vol. 33, pp. 2692-2696, 2010.
- [69] American Diabetes Association, «Standards of Care in Diabetes - 2023» 2022.
- [70] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al., «2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)» *Diabetologia*, vol. 63, nº 2, pp. 221-228, 2020.
- [71] Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al., «Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis» *JAMA*, vol. 305, pp. 1790-1799, 2011.
- [72] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al., «Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study» *BMJ*, vol. 321, pp. 405-412, 2000.
- [73] Snowling NJ, Hopkins WG, «Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis» *Diabetes Care*, vol. 29, pp. 2518-2527, 2006.
- [74] Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al., «Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial» *BMJ*, vol. 321, pp. 357-369, 2007.
- [75] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al., «2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines» 2019.



- [76] ESC Scientific Document Group, «2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the ESC and the EASD» *European Heart Journal*, vol. 41, nº 2, pp. 255-323, 2019.
- [77] Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A, «Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship» *Metabolism: Clinical and Experimental.*, vol. 92, pp. 98-107, 2019.
- [78] Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY, «Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies» *Current Cardiology Reports.*, vol. 22, 2020.
- [79] Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, et al., «Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part B: Obesity-induced cardiovascular disease» *Hypertension*, vol. 36, pp. 1441-1455, 2018.
- [80] Bellicha A, van Baak M, Battista F, et al., «Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies» *Obesity Reviews*, vol. 22, nº 4, 2021.
- [81] Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, et al., «Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalarias 2019» *Medicina clinica*, vol. 155, nº 6, pp. 1-267, 2020.
- [82] Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarse Z, Birmingham CL, Anis AH, «The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis» *BMC Public Health*, vol. 9, nº 88, 2009.
- [83] Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al., «Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients» *Diabetologia*, vol. 52, pp. 65-72, 2009.
- [84] Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M, «Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis» *Journal of clinical epidemiology*, vol. 61, nº 7, pp. 646-653, 2008.
- [85] Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, Aguirre Jaime A, et al., «El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes» *Med Clin (Barc)*, 2010.
- [86] Scottish Intercollegiate Guidelines Network, «Management of obesity. SIGN 2010».
- [87] Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF, «Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice» *Int J Obesity*, vol. 29, pp. 1153-1167, 2005.



- [88] del Álamo Alonso AJ, «Obesidad. Fisterra. Guías Clínicas» 2017.
- [89] Howell S, Kones R, «Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories» *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, vol. 313, nº 5, pp. 608-612, 2017.
- [90] Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al., «Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 369, p. 696, 2020.
- [91] Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL, «Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss» *Nutrients*, vol. 11, nº 10, p. 2442, 2019.
- [92] Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JCG, Frühbeck G, «EASO position statement on the use of anti-obesity drugs» *Obesity Facts*, vol. 8, pp. 166-174, 2015.
- [93] Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al., «Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline» *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, vol. 100, pp. 342-362, 2015.
- [94] Bray GA, «Medical treatment of obesity: the past, the present and the future» *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, vol. 28, pp. 665-684, 2014.
- [95] Fujioka K, «Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management» *Obesity (Silver Spring)*, vol. 23, pp. 7-11, 2015.
- [96] Mehta A, Marso SP, Neelandcorresponding IJ, «Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence» *Obesity Science & Practice*, vol. 3, nº 1, pp. 3-14, 2017.
- [97] ESC Scientific Document Group, «2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice» *European heart journal*, vol. 37, nº 29, p. 2315–2381, 2016.
- [98] National Institute for Health and Clinical Excellence 2011, «Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations» 2011.
- [99] Londoño Agudelo E, Battaglioli T, Díaz Piñera A, et al., «Effectiveness of a provider and patient-focused intervention to improve hypertension management and control in the primary health care setting in Cuba: a controlled before-after study» *BMC primary care*, vol. 24, nº 1, p. 10, 2023.
- [100] Brunström M, Carlberg B, «Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis» *JAMA internal medicine*, vol. 178, nº 1, pp. 28-36, 2018.



- [101] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al., «Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis» *Lancet*, vol. 387, nº 10022, pp. 957-967, 2016.
- [102] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A, «Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials» *Journal of hypertension*, vol. 35, nº 11, pp. 2150-2160, 2017.
- [103] Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al., «Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis» *CMAJ*, vol. 185, nº 11, pp. 940-957, 2013.
- [104] Zoungas S, Chalmers JP, Neal B, et al., The ADVANCE-ON Collaborative Group, «Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes» *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, nº 15, pp. 1392 - 1406, 2014.
- [105] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A, «Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials» *Journal of hypertension*, vol. 35, nº 5, pp. 922-944, 2017.
- [106] Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al., «Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy» *Journal of hypertension*, vol. 26, nº 4, pp. 819-824, 2008.
- [107] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al., «Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document» *Hypertension*, vol. 27, p. 2121–2158, 2009.
- [108] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A, «Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses» *Journal Hypertension*, vol. 33, pp. 195-211, 2015.
- [109] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A, «Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses» *Journal of hypertension*, vol. 33, nº 7, p. 1321–1341, 2015.
- [110] ESC Scientific Document Group, «2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)» *European Heart Journal*, vol. 39, nº 33, p. 3021–3104, 2018.
- [111] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, B, et al. & VA NEPHRON-D Investigators, «Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy» *The New England journal of medicine*, vol. 369, nº 20, pp. 1892-1903, 2013.



- [112] Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH, «Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials» *BMJ*, vol. 346, 2013.
- [113] Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. , «Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study» *Lancet* , vol. 354, pp. 1751-1756, 1999.
- [114] Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al., «The effect of nisoldipine as compared with enalapril on outcomes in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension» *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 645-652, 1998.
- [115] Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al., «A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly» *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 583-592, 2003.
- [116] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al., «Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events» *N Engl J Med*, vol. 358, p. 1547–1559, 2008.
- [117] Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancia G, «Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials» *J Hypertens*, vol. 27, pp. 941-946, 2009.
- [118] Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR, «Metaanalysis: Angiotensin- Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High- Risk Acute Myocardial Infarction» *Ann Intern Med*, vol. 141, pp. 693-704, 2004.
- [119] Wiysonge CSU, Bradley HA, Mayosi BM, et al., «Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007» 2007.
- [120] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al., «Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention» *Hypertension*, vol. 46, nº 38, 2005.
- [121] Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al., «Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients» *J Hypertens*, vol. 27, p. 1136 – 1151, 2009;.
- [122] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. & HYVET Study Group, «Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older» *The New England journal of medicine*, vol. 358, nº 18, p. 1887–1898, 2008.
- [123] Williams B, Lindholm LH, Sever P, «Systolic pressure is all that matters» *Lancet*, vol. 371, pp. 2219-2221, 2008.
- [124] Patel A, ADVANCE Collaborative Group, «Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial» *Lancet (London)*, vol. 370, pp. 829-840, 2007.



- [125] Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al., «Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)» *Blood pressure*, vol. 8, nº 3, pp. 177-183, 1999.
- [126] Liu L, Zhang Y, Liu G, et al., «The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients» *Journal of Hypertension*, vol. 23, nº 12, pp. 2157-2172, 2005.
- [127] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. & ASCOT Investigators, «Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm» *Lancet (london)*, vol. 366, nº 9489, p. 895–906, 2005.
- [128] Elliott WJ, Meyer PM, «Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis» *Lancet (London, England)*, vol. 369, pp. 201-207, 2007.
- [129] Harel Z, Gilbert C, Wald R, 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*, vol. 344, p. 42, 2012.
- [130] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al., «Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials» *Lancet.*, vol. 376, p. 1670–1681, 2010.
- [131] Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al., «Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction» *JAMA*, vol. 307, p. 2499–2506, 2012.
- [132] Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, «Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels» *Nat Genet.*, vol. 45, p. 1274–1283, 2013.
- [133] Nikpay M, Goel A, Won HH, et al., «A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease» *Nat Genet.*, vol. 47, p. 1121–1130, 2015.
- [134] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al., «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel» *European Heart Journal*, vol. 38, nº 32, pp. 2459-2472, 2017.
- [135] Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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*, vol. 366, p. 1267–1278, 2005.
- [136] Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al., «Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies» *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 16, p. 541–549, 2009.



- [137] Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM, «Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future?» *Circulation*, vol. 122, p. 300–310, 2010.
- [138] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al., «Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis» *JAMA*, vol. 316, nº 12, p. 1289–1297, 2016.
- [139] Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al., «Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronar disease: collaborative analysis of 101 studies» *Lancet*, vol. 375, p. 1634–1639, 2010.
- [140] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, «Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, nº 4, pp. 427-436, 2013.
- [141] Lewis GF, Xiao C, Hegele RA, «Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm» *Endocrine reviews*, vol. 36, nº 1, pp. 131-147, 2015.
- [142] Dron JS, Hegele RA, «Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants» *Curr Opin Lipidol*, vol. 28, p. 161–169, 2017.
- [143] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al., «Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction» *JAMA*, vol. 307, nº 23, pp. 2499-2506, 2012.
- [144] Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, 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 (London, England)*, vol. 370, nº 9602, pp. 1829-1839, 2007.
- [145] Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al., «Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease» *European Heart Journal*, vol. 36, nº 9, pp. 539-550, 2015.
- [146] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al., «Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study» *Lancet (London, England)*, vol. 380, nº 9841, pp. 572-580, 2012.
- [147] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al., «Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease» *N Engl J Med*, vol. 376, p. 1933–1942, 2017.
- [148] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al., «Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome» *N Engl J Med*, vol. 367, p. 2089–2099, 2012.



- [149] Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, «Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association» *Circulation*, vol. 141, nº 3, pp. 39-53, 2020.
- [150] Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators, «Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study» *The lancet. Diabetes & endocrinology*, vol. 5, nº 10, pp. 774-787, 2017.
- [151] Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM, «Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review» *The American journal of clinical nutrition*, vol. 91, nº 1, pp. 46-63, 2010.
- [152] Schwingshackl L, Bogensberger B, Benčić A, Knüppel S, Boeing H, Hoffmann G, «Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis» *Journal of lipid research*, vol. 59, nº 9, pp. 1771-1782, 2018.
- [153] Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al., «Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis» *The Lancet. Public health*, vol. 3, nº 9, pp. 419-428, 2018.
- [154] Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al., «Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials» *Archives of internal medicine*, vol. 166, nº 3, pp. 285-293, 2006.
- [155] Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C, «Exercise for overweight or obesity» *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 4, 2006.
- [156] Philippou A, Chryssanthopoulos C, Maridaki M, Koutsilieris M, «The role of exercise in obesity» *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 13, 2019.
- [157] Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al., «Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I» *American heart journal*, vol. 164, nº 1, pp. 117-124, 2012.
- [158] Enkhmaa B, Surampudi P, Anuurad E, Berglund L, «Lifestyle Changes: Effect of Diet, Exercise, Functional Food, and Obesity Treatment on Lipids and Lipoproteins» *Endotext*, 2018.
- [159] Cimminiello C, Zambon A, Polo Friz H, «Hypercholesterolemia and cardiovascular risk: advantages and limitations of current treatment options» *Giornale italiano di cardiologia*, vol. 17, nº 4, pp. 6-13, 2016.
- [160] Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ, «Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database» *Journal of lipid research*, vol. 51, nº 6, pp. 1546-1553, 2010.



- [161] Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al., «Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 64, nº 5, pp. 485-494, 2014.
- [162] Reiner Z, «Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update» *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, vol. 23, nº 9, pp. 799-807, 2013.
- [163] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al., «Statins for the primary prevention of cardiovascular disease» *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013.
- [164] Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, et al., «Uso de las estatinas en prevención primaria» *IT del Sistema Nacional de Salud*, vol. 35, nº 2, 2011.
- [165] Storey BC, Staplin N, Haynes R, et al. & SHARP Collaborative Group, «Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation» *Kidney international*, vol. 93, nº 4, pp. 1000-1007, 2018.
- [166] Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members, «KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient» *Kidney international*, vol. 85, nº 6, pp. 1303-1309, 2014.
- [167] Mortensen MB, Nordestgaard BG, «Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort» *Lancet (London, England)*, vol. 396, pp. 1644-1652, 2020.
- [168] Collaboration, Cholesterol Treatment Trialists', «Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials» *Lancet (London, England)*, vol. 393, nº 10170, pp. 407-415, 2019.
- [169] Gencer B, Marston NA, Im K, et al., «Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials» *Lancet (London, England)*, vol. 396, nº 10263, pp. 1637-1643, 2020.
- [170] Pedro-Botet J, Pintó X, «LDL-cholesterol: The lower the better» *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, vol. 31, nº 2, pp. 16-27, 2019.
- [171] Phan BA, Dayspring TD, Toth PP, «Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update» *Vascular health and risk management*, vol. 8, p. 415–427, 2012.
- [172] Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al., «Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials» *Journal of internal medicine*, vol. 265, nº 5, p. 568–580, 2009.



- [173] Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al., «Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials» *Atherosclerosis*, vol. 223, nº 2, pp. 251-261, 2012.
- [174] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. & FOURIER Steering Committee and Investigators, «Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease» *The New England journal of medicine*, vol. 376, nº 18, p. 1713–1722., 2017.
- [175] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators, «Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome» *The New England journal of medicine*, vol. 379, nº 22, p. 2097–2107, 2018.
- [176] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al., «Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol» *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, nº 16, pp. 1507-1519, 2020.
- [177] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M, «Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction» *The New England journal of medicine*, vol. 339, nº 4, pp. 229-234, 1998.
- [178] Evans JM, Wang J, Morris AD, «Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 324, nº 7343, pp. 939-942, 2002.
- [179] Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I, «Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis» *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 26, nº 2, pp. 142-148, 2009.
- [180] Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, et al., «Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe» *Diabetes Care*, vol. 33, nº 9, pp. 2004-2009, 2010.
- [181] Donna Chelle V. Morales, Sanjeev P et al, «Coronary risk equivalence of diabetes assessed by SPECT-MPI» *J Nucl Cardiol*, vol. 26, pp. 1093-102., 2019.
- [182] C. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en la población diabética de Martín González, A. M. Torres Vega, E. González Reimers, G. Quintero Platt, C. Fernández Rodríguez, J. Alvisa Negrín y A. Hawari Meilud, «Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en la población diabética de El Hierro, Islas Canarias» *Nutrición Hospitalaria*, vol. 34, nº 3, pp. 593-602, 2017.
- [183] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, «United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13. relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years» *BMJ*, vol. 310, pp. 83-88, 2005.



- [184] The ADVANCE Collaborative Group, «Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes» *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 2560- 2572, 2008.
- [185] The Action in Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, «Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes» *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 2545-2559., 2008.
- [186] Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al for the VADT Investigators, «Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes» *N Engl J Med*, vol. 360, pp. 129 - 139, 2009.
- [187] Skyler JS, «Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trial. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology» *Diabetes Care*, vol. 32, pp. 187-192, 2009.
- [188] Holman RR, Paul SK, Bethel A, Neil HAW, Matthews DR, «Long-term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes» *N Engl J Med*, vol. 359, pp. 1565-1576, 2008.
- [189] Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group, «The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications» *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2643-2653, 2005.
- [190] Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holmans RR, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, «Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23)» *BMJ*, vol. 316, pp. 823-828, 2006.
- [191] Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al., «Systematic review of the long-term effects and economic consequence of treatments for obesity and implications for health improvement» *Health Technology Assess*, vol. 8, nº 21, 2004.
- [192] Nathan DM, Bayless M, Cleary P, et al., & DCCT/EDIC Research Group, «Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions» *Diabetes*, vol. 62, nº 12, p. 3976–3986, 2013.
- [193] Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH, «Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes» *Diabetologia*, vol. 52, p. 1258–1264, 2009.
- [194] Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH, «Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy» *Diabetes Care*, vol. 23, p. 1725–1730, 2000.
- [195] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al., «Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus» *N Engl J Med*, vol. 362, p. 1575–1585, 2010.



- [196] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, «Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis» *JAMA*, vol. 313, nº 6, pp. 603-615, 2015.
- [197] 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*, vol. 123, pp. 2799-2810, 2011.
- [198] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al., «Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial» *JAMA*, vol. 289, p. 2073–2082, 2003.
- [199] Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J, «Cohort profile: the English longitudinal study of ageing» *Int J Epidemiol*, vol. 42, p. 1640–1648, 2013.
- [200] Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al., «Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial» *Diabetes Care*, vol. 37, p. 1721–1728, 2014.
- [201] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al., «Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus» *N Engl J Med*, vol. 362, p. 1575–1585, 2010.
- [202] UK Prospective Diabetes Study Group, «Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38» *BMJ*, vol. 317, p. 703–713, 1998.
- [203] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. & IMPROVE-IT Investigators, «Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)» *Circulation*, vol. 137, nº 15, p. 1571–1582, 2018.
- [204] Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al., «Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol» *Cardiovascular Diabetology*, vol. 19, nº 1, p. 14, 2020.
- [205] Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al., «Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial» *The lancet. Diabetes & endocrinology*, vol. 5, nº 12, pp. 941-950, 2017.
- [206] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al., «Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials» *Lancet (London, England)*, vol. 385, nº 9976, pp. 1397-1405, 2015.



- [207] Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al., «Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial» *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 7, nº 8, pp. 618-628, 2019.
- [208] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. & IMPROVE-IT Investigators, «Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes» *The New England Journal of medicine*, vol. 372, nº 25, p. 2387–2397, 2015.
- [209] Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al., «Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis» *Lancet*, vol. 371, p. 117–125, 2008.
- [210] Scott, R., O'Brien, R., Fulcher, G., Parady, C., D'Emden, M., Tse, D., Taskinen, M. R., Ehnholm, C., Keech, A., & Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators, «Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study» *Diabetes care*, vol. 32, nº 3, pp. 493-498, 2009.
- [211] Lin JS, Evans CS, Johnson E, Redmon N, Coppola EL, Smith N, «Nontraditional risk factors in cardiovascular risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force» *JAMA*, vol. 320, pp. 281-297, 2018.
- [212] Scheen A, «Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease» *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, vol. 9, nº 5, pp. 529-550, 2013.
- [213] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK, «Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review» *JAMA*, vol. 312, nº 24, pp. 24-31, 2014.
- [214] Martínez-Castelao A , Górriz JL, Ortiz A, Navarro-González JF, «Guía ERBP sobre la diabetes en la enfermedad renal crónica estadio 3B o mayor: ¿metformina para todos?» *Nefrología (Madrid)*, vol. 37, nº 6, 2017.
- [215] de la Paz Granados CJ, Romero Santos O, Menéndez Cabezas A, Cruz Betancourt M, Godoy Moreira D, de la Paz Cruz CJ, «Metformina y enfermedad renal crónica. Una consideración oportuna» *Mediciego*, vol. 19, nº 1, 2013.
- [216] Kim MH, Oh HJ, Kwon SH, Jeon JS, Noh H, Han DC, Kim H, Ryu DR, «Metformin use and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and chronic kidney disease: a nationwide cohort study» *Kidney Res Clin Pract*, vol. 40, nº 4, pp. 660-672, 2021.
- [217] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. & RECORD Study Team, «Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial» *Lancet (London, England)*, vol. 373, nº 9681, pp. 2125-2135, 2009.



- [218] Giglio RV, Papanas N, Rizvi AA, et al., «An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes» *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, vol. 58, nº 10, p. 1475, 2022.
- [219] Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A, «Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials» *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*, vol. 11, nº 2, pp. 115-128, 2011.
- [220] Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L, «Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study» *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 352, 2016.
- [221] Mamtani R, Haynes K, Bilker WB, et al., «Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer: a cohort study» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 104, nº 18, pp. 1411-1421, 2012.
- [222] Garry EM, Buse JB, Lund JL, Pate V, Stürmer T, «Comparative safety of pioglitazone versus clinically meaningful treatment alternatives concerning the risk of bladder cancer in older US adults with type 2 diabetes» *Diabetes, obesity & metabolism*, vol. 20, nº 1, pp. 129-140, 2018.
- [223] Ferwana M, Firwana B, Hasan R, et al., «Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies» *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 30, nº 9, pp. 1026-1032, 2013.
- [224] Li Z, Sun M, Wang F, Shi J, Wang, K, «Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis» *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, vol. 55, nº 3, pp. 210-219, 2017.
- [225] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY, «Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalizations» *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 1296-1305, 2004.
- [226] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al., «Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals» *JAMA*, vol. 286, nº 4, pp. 421-426, 2001.
- [227] AG Stack, DA Molony, T Rives, et al., «Association of physical activity with mortality in the US dialysis population» *Am J Kidney Dis*, vol. 45, pp. 690-701, 2005.
- [228] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., «ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension» *European Heart Journal*, vol. 39, nº 33, pp. 3021-3104, 2018.



- [229] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al., «2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task..» *Hypertension*, vol. 71, pp. 1269-1324, 2018.
- [230] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al., «Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis» *N Engl J Med*, vol. 360, pp. 1395-1407, 2009.
- [231] Sociedad Española de Nefrología, «Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica» 2021.
- [232] Charyta DM, Sabatine MA, Pedersen TR, et al, «Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial» *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, pp. 2961-2970, 2019.
- [233] Wanner C, Tonelli M, «Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members» *Kidney Int*, vol. 85, pp. 1303-1309, 2014.
- [234] Shantsila E, Koziel-Siołkowska M, Lip GY, «Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension» *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 7, 2022.
- [235] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al., «Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus» *The New England journal of medicine*, vol. 379, nº 16, pp. 1529-1539, 2018.
- [236] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. & ASPREE Investigator Group, «Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly» *The New England journal of medicine*, vol. 379, nº 16, pp. 1509-1518, 2018.
- [237] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. & ARRIVE Executive Committee, «Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial» *Lancet (London, England)*, vol. 392, nº 10152, pp. 1036-1046, 2018.
- [238] Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al., «Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 73, nº 23, pp. 2915-2929, 2019.
- [239] Zheng SL, Roddick AJ, «Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis» *JAMA*, vol. 321, nº 3, pp. 277-287, 2019.
- [240] Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA, «Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials» *European heart journal*, vol. 40, nº 7, pp. 607-617, 2019.



- [241] Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force, «Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement» *Ann Intern Med*, vol. 164, nº 12, pp. 836-845, 2016.
- [242] Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al., «Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials» *Cardiovascular diabetology*, vol. 18, nº 1, p. 70, 2019.
- [243] Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB, «Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study» *American Heart Journal*, vol. 120, pp. 963-969, 1990.
- [244] Chacko M, Sarma PS, Harikrishnan S, Zachariah G, Jeemon P, «Family history of cardiovascular disease and risk of premature coronary heart disease: A matched case-control study» *Wellcome open research*, vol. 5, nº 70, 2020.
- [245] Williamson C, Jeemon P, Hastie CE, et al., «Family history of premature cardiovascular disease: blood pressure control and long-term mortality outcomes in hypertensive patients» *European Heart Journal*, vol. 35, nº 9, p. 563–570, 2014.
- [246] ESC Scientific Document Group, «Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular» *Revista Española de Cardiología*, vol. 73, nº 5, pp. 1-70, 2020.