

3. PROTOCOLO DE CONTROL Y SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR ATROSCLERÓTICA ESTABLECIDA

3.1. INTRODUCCIÓN

Consideramos a efectos de este programa Enfermedad Vascular Aterosclerótica (EVA) a los siguientes procesos:

- Cardiopatía Isquémica
- Ictus Isquémico
- Enfermedad Arterial Periférica
- Insuficiencia cardíaca de etiología isquémica o hipertensiva
- Aneurisma Aórtico Aterotrombótico

Las personas que padezcan cualquiera de estas manifestaciones de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica quedarán excluidas de la estimación del RCV por las tablas.

Un gran número de pacientes que han padecido un episodio vascular isquémico padecerán nuevos episodios que, en muchos casos, ocasionarán su muerte. Son pacientes de muy alto riesgo en los que se debe intentar reducir la progresión de la aterosclerosis y el riesgo de fenómenos

trombóticos añadidos y por tanto, reducir el riesgo de nuevos episodios letales o no.

En pacientes que han sufrido un IAM, el riesgo de padecer un nuevo evento es de 5 a 7 veces superior al de la población general.

La recurrencia del Ictus tras un primer episodio es del 5-8 % anual y el riesgo de muerte de causa vascular tras el mismo a los 10 años es del 45 %. En las personas mayores de 60 años, la esperanza de vida tras sufrir un Ictus disminuye en 12 años.

Los pacientes con Enfermedad Arterial Periférica de grandes vasos tienen una mortalidad global doble a la población general, sobre todo debido a Enfermedad Cardiovascular.

La modificación de los factores de riesgo por los cambios de estilo de vida y las terapias farmacológicas puede disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Por lo tanto, el control y seguimiento es de vital importancia para la supervivencia y la calidad de vida.

El objetivo de este protocolo es indicar las evidencias y recomendaciones científicas más sólidas para el cuidado y tratamiento de los pacientes con Enfermedad Vascular Aterosclerótica Establecida.



3.2 ESQUEMA DE ACTUACIÓN

Esquema de actuación en EVA establecida

1. Modificar hábitos y estilos de vida

- Tabaquismo
- Alcohol
- Alimentación
- Actividad física

2. Modificar Factores Riesgo Cardiovasculares:

- Control del Peso
- Control HTA
- Control Dislipemias
- Control Diabetes

3. Utilizar medicamentos profilácticos cuando estén indicados:

β bloqueantes, IECAS, estatinas, antiagregantes y/o anticoagulantes.

4. Investigar FRCV en familiares de primer grado.



3.3 OBJETIVOS

Tabaco
Cambio de Actitud y/o Cambio de Conducta 0 cigarrillos/día
Alcohol
No consumo o Limitación del mismo
Alimentación
Patrón de Dieta Mediterránea
Peso Corporal
Rango deseable entre 18,5-25 Kg/m ² de IMC Perímetro Abdominal deseable: <94 cm hombres / < 80 cm mujeres
Actividad física
Adaptado a la Capacidad Funcional
HTA
TAS: 130-139 mmHg TAD: 80-85 mmHg (Para la diabetes se mantienen estas cifras)
cLDL
<100 mg/dl (<80 mg/dl si es factible)
Colesterol No HDL
<130 mg/dl. Si es factible <100
cHDL
Hombres ≥ 40 mg/dl Mujeres ≥ 45 mg/dl
HbA1c
Próximo a 7% *

* individualizar según situación clínica del paciente.

3.4 DESARROLLO DE LOS OBJETIVOS

Tabaco

Se estima que tras un infarto de miocardio, el riesgo atribuible al tabaquismo se iguala al de una persona no fumadora a los 2-3 años tras el abandono del hábito; por ello, es de capital importancia el consejo de abandono del hábito tabáquico tras un evento coronario¹.

El riesgo del tabaco esta mediado por el número de cigarrillos consumidos. No existe un umbral seguro, aún con consumos bajos de 1-5 cigarrillos/día el riesgo aumenta sensiblemente. El consumo entre 1 y 5 cigarrillos/día incrementa el riesgo de presentar un IAM en un 40%. El consumo superior de 40 cigarrillos/día multiplica por 10 el riesgo de IAM frente a los no fumadores (2++).

Los fumadores pasivos tienen un incremento del 51% de riesgo de presentar un evento coronario agudo frente a no fumadores no expuestos al tabaco² (2++).

Tras un evento coronario la reducción del riesgo relativo de mortalidad de las personas que dejan de fumar en comparación con aquellas que siguen fumando fue del 34%. Además, entre las que dejan de fumar tras un primer

infarto, el riesgo disminuye significativamente de manera progresiva con la mayor duración de la abstinencia³ (2++)

- El RR de 0-6 meses de dejar de fumar es de 1,62
- El RR de 6 a 18 meses de dejar de fumar es de 1,60
- El RR de 18 a 36 meses de dejar de fumar es de 1,48
- El RR de más de 36 meses de dejar de fumar es de 1,02

Para promover el abandono del hábito tabáquico, los profesionales disponemos de intervenciones clínicas y farmacológicas que han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos aleatorizados⁴.

El **Consejo Sanitario Breve** a la persona fumadora es una de las intervenciones sanitarias más coste-efectiva para promover el abandono del tabaquismo⁵.

El consejo breve consiste en preguntar al paciente si fuma, aconsejar el abandono del tabaco, valorar la disponibilidad para hacer un intento de dejar de fumar, ayudar a cada persona en el intento de abandono y, por último, fijar visitas de seguimiento⁶.

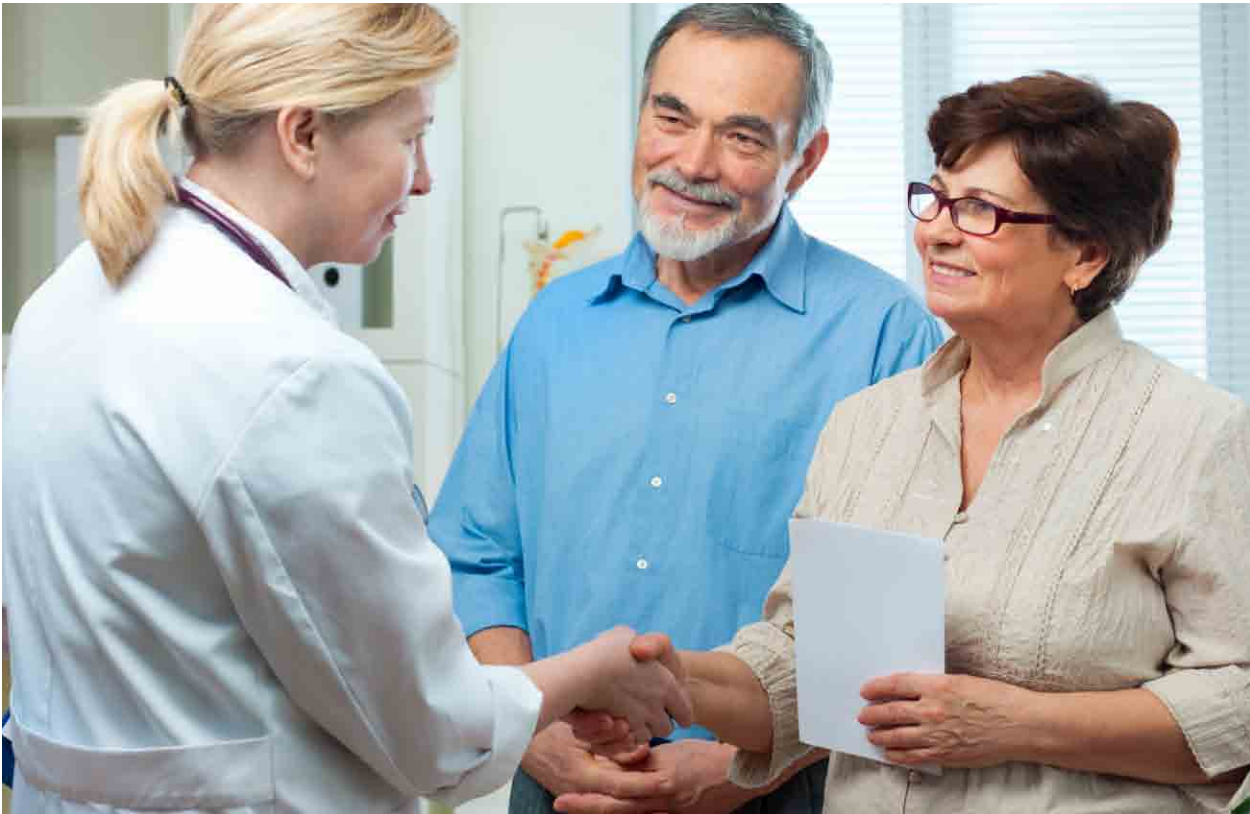
El efecto del consejo sanitario frente a la no intervención incrementa la probabilidad de conseguir la abstinencia después de al menos seis meses de seguimiento. Este efecto se incrementa con intervenciones más



intensivas así como con programas de visitas de seguimiento⁷ (1++).

Todos los profesionales de la salud deberían conocer y poder aplicar el consejo sanitario de forma oportunista, independientemente del nivel asistencial. La evidencia científica señala que existen beneficios en el consejo administrado por profesionales de enfermería⁸ (1++).

La **intervención farmacológica** y el asesoramiento para ayudar a dejar de fumar funcionan mejor cuando se usan conjuntamente. Los fármacos considerados de primera elección son: *la terapia sustitutiva con nicotina, el bupropión y la vareniclina*. Estos medicamentos han demostrado su eficacia mediante ensayos clínicos aleatorizados donde se han prescrito asociados al asesoramiento sanitario tanto a nivel de Atención Primaria como en servicios especializados para dejar de fumar.



Las **Intervenciones Intensivas** están justificadas por la existencia de evidencia de que a mayor intensidad de la intervención mayor es el índice de abandonos. La intensidad viene dada por una mayor duración de la intervención y por un mayor número de sesiones (4 o más sesiones)⁹(1++). Cuando en la estrategia de intervención se incluye técnicas de intervención motivacional, se produce un aumento moderado pero significativo de la eficacia¹⁰ (1++).

Los componentes de una intervención intensiva deben incluir estrategias conductuales y cognitivas así como tratamiento farmacológico.

La intervención intensiva grupal es más eficaz que los programas individuales de autoayuda para dejar de fumar¹¹ (1++).

Las tecnologías de la comunicación, también son beneficiosas para los personas fumadoras que quieren dejar de fumar. En concreto, el *asesoramiento telefónico preventivo* es de utilidad, con una relación dosis-respuesta. A partir de tres llamadas se obtiene mayor probabilidad de conseguir un éxito en el abandono del hábito¹² (1++).

La *Terapia Sustitutiva con Nicotina*, en todas sus formas comerciales (chicle, parche transdérmico, spray nasal, inhalador y tabletas sublinguales) ha demostrado su eficacia en ayudar a las personas a dejar de fumar. Puede duplicar las tasas de abstinencia a los 6-12 meses en comparación con placebo, de forma independiente a la intensidad del apoyo adicional prestado al fumador¹³ (1++).

El antidepresivo *Bupropion* también es un tratamiento eficaz para dejar de fumar, coadyuvante al consejo sanitario, así como, al tratamiento psicológico especializado. Su uso dobla las tasas de abstinencia a los 6 y 12 meses^{14,15} (1++). La *Vareniclina* actúa como un agonista parcial de los receptores de nicotina y su efecto está basado en el alivio de los síntomas de la abstinencia al tabaco. Cuando se compara con intervenciones sin apoyo farmacológico, la vareniclina triplica las probabilidades de abandono del tabaco. La eficacia es superior a la del bupropion^{16,17} (1++).

No existen estudios sobre el uso de estos fármacos durante las semanas inmediatas tras un IAM. El efecto beneficioso de la terapia farmacológica se ha demostrado a partir de las diez semanas tras haber sufrido el evento coronario.

Recomendaciones Tabaco	
Toda persona con EVA establecida que siga fumando debe recibir al menos una intervención breve para dejar de fumar, aunque es deseable realizar intervenciones educativas reiteradas a lo largo del tiempo.	A
Se deben utilizar técnicas de motivación en las personas fumadoras que no están dispuestas a hacer un intento de dejar de fumar para conseguir un cambio en su actitud.	B
Las intervenciones intensivas son más efectivas que las breves y deben usarse siempre que sea posible. Las intervenciones desarrolladas en, al menos cuatro sesiones, son especialmente efectivas en aumentar las tasas de abstinencia.	A
A toda persona fumadora que desee dejar de fumar se le debe ofrecer el inicio de un proceso de deshabituación que conste de una intervención intensiva y/o tratamiento farmacológico con fármacos de primera línea: la terapia sustitutiva con nicotina, bupropion o vareniclina.	A
Se debe aconsejar el minimizar la exposición al humo del tabaco en los fumadores pasivos.	B
Es beneficioso felicitar y reforzar la conducta de las personas que han abandonado el tabaco y de las que nunca han fumado.	√
El uso de terapia sustitutiva con nicotina debe evitarse o realizarse con precaución en el periodo postinfarto inmediato y en caso de existir arritmias severas y/o angina severa o inestable.	D

Alcohol

Consumos superiores a 4 UBE/día incrementan en ambos sexos el riesgo de hepatopatía, hipertensión arterial, algunos cánceres y muerte violenta¹⁸⁻²². En mujeres, consumos superiores a 2,5 UBE aumenta el riesgo de hepatopatía y cáncer de mama^{18,23} (2++).

A pesar de estos daños, estudios poblacionales han demostrado que el consumo moderado de alcohol tiene un efecto positivo sobre la mortalidad total. La relación entre la cantidad de alcohol diaria y el riesgo de mortalidad presentan una curva en J, en la que la máxima protección (cerca del 20%) se obtiene con consumos de 2-4 UBE en los hombres y de 1-2 UBE en las mujeres²⁴ (2++). Sin embargo estos beneficios son más evidentes en las personas por encima de los 65 años. Por debajo de esta edad la relación

dosis respuesta fue lineal: a más alcohol más mortalidad²⁵ (2+). También se ha podido observar este efecto beneficioso en relación a la aparición de episodios de cardiopatía isquémica en hombres con hábitos saludables²⁶ (2+).

Estudios observacionales en pacientes con CI muestran que aquellas personas con bajo o moderado consumo de alcohol presentan una mortalidad cardiovascular un 20% inferior a la de aquellas que no consumen^{27,28}.

Para disminuir el consumo de alcohol, la intervención breve es el método más eficaz cuyos beneficios se incrementan con intervenciones posteriores de seguimiento (1++). Estas intervenciones aisladas de unos diez minutos desde el ámbito de la Atención Primaria son eficaces tanto en hombres como en mujeres para reducir el consumo de alcohol a los 6-12 meses^{29,30} (2++).

Recomendaciones Alcohol	
En las personas abstemias no se debe recomendar el consumo de alcohol.	D
En pacientes que han tenido una EVA y ya consumen alcohol, éste no debe superar las 17 UBE/ semana en hombres y las 11 UBE/semana en mujeres.	C
Se aconsejara la abstinencia en presencia de otros problemas de salud (bebedor problema, hepatopatías, insuficiencia cardiaca, arritmias, trastornos psiquiátricos,...) e interacciones con fármacos que lo contraindiquen.	B
Todas las personas bebedoras de riesgo deben recibir un consejo médico breve para reducir sus niveles de consumo.	A



Alimentación

En pacientes postinfartados, una dieta “mediterránea” (fruta, verduras, cereales integrales, pescados, legumbres, aceite de oliva, frutos secos, leche desnatada y escasas raciones de carne magra) reduce la mortalidad total, cardiovascular y nuevos infartos³¹ (1+).

La reducción de grasas saturadas en la dieta ha demostrado disminuir eventos cardiovasculares, aunque no la mortalidad³² (1++).

En pacientes con enfermedad coronaria, los suplementos de ácidos grasos omega 3 no han mostrado beneficios sobre la mortalidad o nuevos eventos cardiovasculares³³ (1++).

Recomendaciones Alimentación

Realizar una dieta “mediterránea”.	A
Dieta baja en grasas totales y saturadas:	A
La Ingesta de al menos dos porciones de pescado a la semana.	D
Disminuir el consumo de sal a menos de 6 g/día si es hipertensa.*	A
Disminuir el consumo de sal a menos de 6 g/día en todos los individuos.	D
Las estrategias conductistas y motivacionales se deben realizar por profesionales de atención primaria para conseguir y mantener el patrón de alimentación mediterránea.	D

* Para aproximarse a dicho consumo se recomienda evitar los alimentos precocinados y/o preelaborados, eliminar el salero de la mesa y cocinar con muy poca sal.

Actividad Física

En prevención Secundaria de **Cardiopatía Isquémica**, el ejercicio físico reduce tanto la mortalidad por todas las causas como la mortalidad de causa cardíaca (1+). La Rehabilitación Cardíaca (RC) integral basada en ejercicio físico y el control de FRCV y aspectos psicológicos tras un IAM ha demostrado disminuir la aparición de nuevos eventos y reducir la mortalidad cardíaca^{34,35} (1+).

En pacientes con disfunción ventricular e **insuficiencia cardíaca** la rehabilitación basada en ejercicios mejora la calidad de vida y la capacidad para realizar actividad física³⁶ (1++). Además, existen evidencias de que los programas de ejercicio supervisados en este tipo de pacientes disminuye la mortalidad³⁷ (1++).

La rehabilitación mediante ejercicios aeróbicos tras un **Ictus** no ha demostrado reducir la morbimortalidad vascular. Sin embargo, hay varios estudios que han demostrado que esta rehabilitación mejora la movilidad y el equilibrio, proporcionando mayor resistencia al ejercicio, mejor capacidad para caminar y para realizar las actividades básicas de la vida diaria^{38,39} (1++).

En la **arteriopatía periférica** de MMII la rehabilitación a través del “entrenamiento de la marcha”*, ha demostrado beneficios en relación a aumentar la distancia que los pacientes pueden deambular sin dolor⁴⁰ (1++).

* Entrenamiento de la marcha: caminar hasta alcanzar un nivel que cause dolor, descansar unos minutos y reiniciara la marcha, mínimo 30-45 minutos, 3-5 veces a la semana, consigue aumentar la distancia recorrida en mayor medida que el tratamiento antiagregante o la angioplastia.

Recomendaciones Actividad Física

Tras un evento coronario agudo se recomienda la rehabilitación cardíaca que incluya ejercicio físico, un programa educativo para el control de factores de riesgo cardiovasculares y apoyo psicológico.	A
En pacientes con insuficiencia cardíaca leve-moderada (estadios I, II y III de la NYHA) se recomienda realizar ejercicio físico en función de su capacidad funcional.	A
Con el objetivo de alcanzar el grado máximo de recuperación funcional tras un ictus, se recomienda que reciban tratamiento rehabilitador lo antes posible.	A
En pacientes con Arteriopatía Periférica de MMII se recomienda el entrenamiento de la marcha	A



Peso Corporal

Al igual que se comentó con los demás factores de riesgo cardiovasculares, la obesidad se asocia o es factor de riesgo de la diabetes o la hipertensión.

La obesidad es un factor de riesgo de enfermedad coronaria tanto en mujeres como en hombres⁴¹ (1++).

El riesgo aumenta con el incremento del peso corporal incluso dentro del rango normal, aunque es más pronunciado con la obesidad, así, el National Health Service⁴² observó que el Riesgo Relativo (RR) para la enfermedad coronaria es de:

- 1,19 para IMC 21-22,9 Kg/m².
- 1,46 para IMC 23-24,9 Kg/m².
- 2,06 para IMC de 25-28,9 Kg/m².
- 3,56 para IMC ≥ 29 Kg/m².

El riesgo relativo de mortalidad cardiovascular⁴³ en 16 años fue de 4,1 en mujeres con IMC ≥ 32 Kg/m², en comparación a aquellas con IMC <19.

Relación del peso corporal con otros factores de riesgo cardiovascular

La reducción de peso produce una disminución de las cifras de tensión arterial, mejora el perfil lipídico y el control de la glucemia⁴⁴⁻⁴⁷ (1+).

Por cada Kg de peso perdido la TA disminuye de 0,5 a 2 mmHg^{48,49}. Además, una reducción de 4 a 5 mmHg en pacientes con TAS ≥ 140 o TAD ≥ 90 reduce significativamente los ictus en un 42% y los infartos en un 14%.

La Obesidad es un Factor de Riesgo para la resistencia a la insulina y para la DM tipo2 en mujeres y hombres⁴³. La pérdida de 5 Kg de peso en mujeres redujo el riesgo de diabetes en un 50%⁵⁰.

El tratamiento de la obesidad se basa en modificaciones dietéticas, la práctica del ejercicio físico y el apoyo psicológico con terapia conductual⁵¹ (1++). El tratamiento farmacológico y quirúrgico son opciones para obesidades importantes que no responden a las intervenciones anteriores.

Disponemos de una revisión sistemática que evalúa la eficacia de largo plazo de distintos métodos para perder peso así como sus efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular⁵². Los autores concluyeron que el tratamiento mediante dieta y cambios en estilos de vida producía una pérdida de peso menor de 5 Kg al cabo de 2-4 años, el tratamiento farmacológico daba lugar a una pérdida de 5-10 Kg tras 1-2 años, y el tratamiento quirúrgico procuraba una pérdida entre 25 y 75 Kg después de 2-4 años. El efecto que produce la reducción de al menos 5 kg de peso corporal sobre los factores de riesgo cardiovascular es mayor en el grupo de pacientes de alto riesgo (1++).

Tratamiento Farmacológico

El único fármaco disponible con estudios sobre la eficacia en la obesidad a largo plazo es el Orlistat.

Puede considerarse su uso como tratamiento adicional a los cambios de estilo de vida en pacientes con IMC > 28 Kg/m² con morbilidad o IMC > 30 Kg/m² sin ella (1++).

El Orlistat combinado con dieta y ejercicio produjo una reducción significativa de peso a los 6 meses y al año (entre 2,44 Kg y 3,19 Kg en un año), consiguió una reducción de peso mayor que placebo (5,8 versus 3 Kg) a los 4 años, redujo la ganancia de peso en un periodo de 2 años y produjo descensos de colesterol total, cLDL, hemoglobina glicosilada y tensión arterial diastólica⁵³.

Recomendaciones Peso Corporal

A todas las personas con sobrepeso u obesidad se les debe realizar intervenciones para reducir su peso y mantener la reducción.

B

El tratamiento para perder peso debe incluir la combinación de reducción de la ingesta energética, aumento de la actividad física y terapia conductual y motivacional.

A

Se desaconsejan los programas de pérdida de peso que promuevan la exclusión de grupos de alimentos del patrón de alimentación mediterránea.

C

Considerar las intervenciones farmacológicas sólo como un complemento a un programa que incluya dieta, actividad física y uso de métodos conductuales y motivacionales en personas con IMC > 28 Kg/m².

B



Hipertensión Arterial

En las personas con Enfermedad Vasculat Aterosclerótica el objetivo de la TAS es de 130-139 mmHg y de la TAD de 80-85 mmHg⁵⁴ (2-). (lo más cerca posible del umbral bajo).

Para conseguir estos objetivos, además del tratamiento farmacológico hay que intervenir sobre hábitos y estilos de vida.

En los siguientes apartados se recogen las evidencias de los efectos de los fármacos antihipertensivos en las distintas manifestaciones de la EVA establecida.



Cardiopatía isquémica

De los diferentes antihipertensivos, en la cardiopatía isquémica se consideran de elección por sus beneficios, los β bloqueantes. A éstos, se debe añadir un IECA si no existe contraindicación o intolerancia.

En diversos estudios clínicos amplios, con seguimiento a largo plazo, se ha demostrado que el uso de bloqueadores beta en pacientes en fase de recuperación tras un IAM mejora la supervivencia un 20-25% por medio de la reducción de la mortalidad cardíaca, la muerte súbita y el reinfarto⁵⁵⁻⁶³ (1++).

En un metanálisis de 82 estudios aleatorizados se han obtenido pruebas convincentes de que el uso a largo plazo de bloqueadores beta reduce la morbilidad y la mortalidad tras el IAM (1++), con independencia de la edad, la raza, la presencia de enfermedad pulmonar, la diabetes, la presión arterial, la fracción de eyección, la frecuencia cardíaca, la función renal y el tratamiento recibido durante la hospitalización, incluida la revascularización miocárdica⁶⁴.

Añadir un IECA al tratamiento habitual de la C.I. sin disfunción sistólica disminuye la mortalidad total y cardiovascular, los infartos no fatales y los ictus^{65,66} (1++).

En ensayos controlados aleatorios, los IECAS y ARA II reducen la mortalidad y el riesgo de hospitalización en pacientes con disfunción sistólica del Ventrículo Izquierdo tras un IM previo⁶⁷⁻⁶⁹ (1++).

Un metanálisis mostró que el tratamiento con diltiazem o verapamil después de un IAM se asoció con una reducción de infarto no fatal, pero no hubo ningún efecto sobre la mortalidad por cualquier causa⁷⁰ (1++). Estos beneficios no se encontraron en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El Nifedipino de liberación inmediata se asocia a un aumento de episodios de angina⁷¹ (1+).

Ictus

En los pacientes tras un Ictus, la combinación de indapamida y perindopril, es la que más eficacia ha demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares⁷² (1++).

También, el eprosartan en comparación con el nitrendipino ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular⁷³ (1+).

Insuficiencia Cardíaca

Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca deben ser tratados si no existe contraindicación o intolerancia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y β bloqueantes. Estos últimos no se deben instaurar en fase de agudización.

Los IECAS reducen la mortalidad y el riesgo de hospitalización por Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), independientemente de su etiología y clase funcional⁶⁷ (1+).

Los ARA II reduce el riesgo de hospitalización por ICC frente a placebo⁷¹ (1++). Añadir losartan, candesartan o valsartan al IECA no disminuye la mortalidad total, pero si la hospitalización por ICC, aunque si los pacientes están en tratamiento con β bloqueantes, el valsartan aumenta la mortalidad total^{74,75} (1++).

En pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II a IV y fracción de eyección disminuida, los β bloqueantes añadidos a su tratamiento habitual han demostrado disminuir la mortalidad total y mortalidad por insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes que han tenido un IAM como en aquellos sin antecedentes de cardiopatía isquémica^{64,76-85} (1++).

El tratamiento con dihidropiridina de acción prolongada no disminuye la mortalidad^{76,77} (1++).

En pacientes en IC estadio III-IV, la espirolactona, añadida al tratamiento habitual, ha demostrado disminuir la mortalidad y la morbilidad cardiovascular⁸⁶ (+1).

La eplerenona demostró disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes que presentaron una disfunción ventricular sistólica con síntomas de insuficiencia cardíaca tras un IAM⁸⁷ (+1).



Arteriopatía Periférica de MMII

Estos pacientes deben ser tratados siguiendo las recomendaciones generales para el tratamiento de la HTA.

Los β bloqueantes cardioselectivos no alteran la distancia recorrida sin dolor en la Claudicación Intermitente leve-moderada⁸⁸ (1+).

Recomendaciones Hipertensión Arterial	
Se recomienda mantener la TAS entre 130-139 mmHg y la TAD entre 80-85 mmHg.	C
Para conseguir los objetivos de TA se recomendarán:	
Medidas no farmacológicas: modificación de hábitos y estilos de vida:	
Alimentación: Recomendar la reducción de peso si sobrepeso u obesidad, disminución de consumo de sal a menos de 6g/día, aumentar el consumo de frutas y verduras de alto contenido en potasio y disminuir el alcohol si el consumo es excesivo.	A
Realizar actividad física.	A
Medidas farmacológicas:	
Tras un IAM, si no existe disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se debe recomendar el tratamiento con un β bloqueante y un IECA, independientemente de las cifras de tensión arterial.	A
Tras un IAM, si existe disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se debe recomendar el tratamiento con un β bloqueante y un IECA o ARA II, independientemente de las cifras de tensión arterial.	A
Podemos utilizar verapamil o diltiazem como alternativa a los β bloqueantes cuando éstos estén contraindicados.	B
No es aconsejable el uso de Antagonistas del Calcio Dihidropiridínicos de acción corta (tipo nifedipino) por empeorar la angina inestable, la IC y el aumento de riesgo de infarto.	A
En las personas que han presentado un Ictus se debe pautar un IECA y una tiazida o una tiazida sola, a menos que la persona tenga hipotensión sintomática.	A
Una alternativa en los Ictus es el uso de eprosartan o un IECA sólo.	B
Se debe tratar con IECA a todo paciente HTA con ICC independientemente de su etiología o clase funcional. Si no se tolera, usar ARA II.	A
En ICC en clase funcional II a IV se recomienda añadir un β bloqueante durante la fase estable.	A
En IC en clase funcional III-IV se recomienda asociar un diurético antialdosterónico a su tratamiento habitual.	B
Tras un IAM, si existe disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%) con síntomas de insuficiencia cardiaca se debe considerar el uso de la eplerenona.	B
En la arteriopatía periférica, el tratamiento de la HTA sigue las recomendaciones generales. Los β bloqueantes cardioselectivos se pueden utilizar en la fase leve-moderada.	B

Dislipemias

La cifra objetivo de cLDL < 100 mg/dl es la aceptada por las diferentes sociedades científicas.

Estas recomendaciones sobre la cifra objetivo de cLDL <100 mg/dl provienen de estudios epidemiológicos y del análisis post-hoc de ECA no diseñados para este fin, que relacionan, descenso de morbimortalidad coronaria con descensos de las cifras de colesterol⁸⁹⁻⁹¹. Sin embargo, estas recomendaciones no entran a considerar que en otros ECAs no se confirma esta asociación^{92,93}. Igualmente, la recomendación de conseguir cifras objetivo < 70-80 mg/dl se apoya en los análisis post-hoc de los estudios HPS90 y PROVE IT-TIMI91 y en revisiones en las que es difícil controlar los factores de confusión⁹⁴.

Un objetivo alternativo es la reducción del cLDL entre 30-40% de los niveles basales. Este objetivo es una opción para aquellos pacientes que:

1. No puedan alcanzar el objetivo de cLDL < 100 mmHg porque parten de niveles muy altos.

2. Presentan cLDL al inicio muy próximo a las cifras objetivos.
3. Presentan intolerancia a dosis altas - máximas de estas⁹⁵.

Para conseguir estos objetivos, además del tratamiento farmacológico hay que intervenir sobre hábitos y estilos de vida.

En los siguientes apartados se recogen las evidencias de los efectos de los fármacos hipolipemiantes sobre las distintas manifestaciones de la Enfermedad Vascul Aterosclerótica Establecida.

Cardiopatía isquémica

Las estatinas a dosis bajas-moderadas (pravastatina a 40 mg/día, lovastatina a 20-40 mg/día, simvastatina a 20-40 mg/día, fluvastatina a 80 mg/día y atorvastatina a 10 mg/día) disminuyen el IAM no mortal, revascularización, parada cardiaca y la mortalidad de los pacientes con cardiopatía isquémica. Esto se produce fundamentalmente por una reducción de la



mortalidad coronaria, sin apreciarse diferencias en la mortalidad por Ictus ni por otras enfermedades vasculares⁹⁶⁻¹⁰¹ (1++). Una revisión sistemática observa que por cada 39 mg/dl de reducción de cLDL, disminuyen un 25% los IAM no mortales y mortales (3 eventos evitados por cada 100 pacientes tratados durante 5 años)⁹⁶ (1++).

Las estatinas disminuyen los eventos cerebrovasculares mortales y no mortales en pacientes que previamente han sufrido un evento coronario¹⁰²⁻¹⁰⁴ (1++).

Los ensayos clínicos aleatorizados publicados¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ en los que comparan dosis altas (atorvastatina a 80 mg/día, simvastatina a 80 mg/día) frente a dosis moderadas-bajas de estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica no muestran una disminución de la mortalidad global ni de la coronaria. En dos de ellos¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ se observó una disminución del IAM no mortal (1+).

En los mismos estudios se observa una mayor tasa de efectos adversos y abandonos con las dosis altas de estatinas frente a las dosis bajas-moderadas¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ (1++).

Respecto al uso de fibratos, en pacientes con cifras de cLDL <140 mg/dl y cHDL <40 mg/dl, el gemfibrozilo disminuyó los eventos coronarios mortales y no mortales¹⁰⁹ (1+). El bezafibrato en personas con cHDL < 45 mg/dl no redujo los eventos coronarios¹¹⁰.

Existen datos de eficacia del ácido nicotínico en monoterapia, en el que mostró un modesto efecto beneficioso en la reducción de la incidencia de IAM recurrentes

no mortales en hombres de 30 a 64 años de edad con antecedentes de infartos de miocardio^{111,112} (1+). Su uso asociado a estatinas ha logrado disminuir la mortalidad total en pacientes que han sufrido un infarto y presentan cifras bajas de cHDL¹¹³ (1+).

Ictus

En pacientes en prevención secundaria por Ictus sin cardiopatía isquémica, atorvastatina 80 mg produce frente a placebo un mayor beneficio en eventos coronarios (muerte coronaria, IAM no mortal y reanimación tras parada cardíaca) que en la disminución de Ictus¹⁰⁶ (1+). Sin embargo no existen diferencias de mortalidad global ni de otras causas de mortalidad analizadas (cáncer, infecciones, cardiovascular, accidental o violenta) entre la atorvastatina 80 mg y placebo¹¹⁴ (1+).

En pacientes con Ictus de origen isquémico y sin cardiopatía coronaria, la atorvastatina a dosis de 80 mg/día disminuye la recurrencia del dicho Ictus (11,2% frente al 13,1%: RR 0,84 (IC 95% 0,71 – 0,99)) mientras que aumenta el Ictus hemorrágico (2,3% frente al 1,4%: RR 1,66 (IC 95% 1,08 – 2,55))¹⁰⁵⁻¹¹⁴ (1++).

Enfermedad arterial periférica

La simvastatina 40 mg ha demostrado disminuir los eventos cardiovasculares (mortalidad coronaria e IAM no mortales) y los procesos de revascularización periférica independientemente de las cifras de CT y cLDL en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática y cardiopatía isquémica, Ictus o diabetes^{90,115} (1+).

Recomendaciones Dislipemia

El objetivo terapéutico en prevención secundaria es conseguir un cLDL < 100 mg/dl.

B

En personas con diabetes o recurrencia de eventos cardiovasculares se puede considerar como objetivo cLDL < 70-80 mg/dl, tras valorar de forma individualizada los beneficios y riesgos.

C

En personas con síndrome metabólico se puede considerar como objetivo cLDL < 70-80 mg/dl, tras valorar de forma individualizada los beneficios y riesgos.

D

La dieta "mediterránea" es recomendable en las personas que han sufrido un evento coronario.

A

El tratamiento con estatinas debe recomendarse a todas las personas con C.I.

A

En pacientes con Ictus isquémico se recomienda iniciar tratamiento con estatinas a dosis moderadas independientemente de las cifras basales de cLDL.

B

Si existe claudicación intermitente y comorbilidad asociada se recomienda estatinas a dosis moderadas.

B

El tratamiento con dosis altas de estatinas, cuando no se consigue el objetivo de cLDL <100 mg/dl, requiere una valoración de riesgo y beneficios individualizada.

D

En personas en Prevención secundaria en las que no se alcance el objetivo de cLDL con dosis altas de estatinas puede considerarse la combinación de estatina - ezetimiba.

D

En las personas con CI que presenten cHDL bajo, añadida a la estatina debe considerarse el uso de fibratos o ácido nicotínico.

B





Diabetes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) incrementa el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad global en pacientes con EVA establecida (++1).

Tras un evento coronario las personas diabéticas tienen mayor índice de mortalidad y morbilidad que las no diabéticas, tanto en la fase aguda como en los años siguientes^{116,117} (1+). Comparando con sus equivalentes no diabéticos, las mujeres diabéticas tienen mayor riesgo¹¹⁶(2+).

La diabetes supone un riesgo aumentado para pacientes que sufren de otras manifestaciones clínicas de aterosclerosis. La DM 2 se asocia a un incremento de la mortalidad global en las situaciones de miocardiopatía de origen isquémico, pero no cuando la causa es de otro tipo¹¹⁷ (+2).

La situación de glucemia basal alterada también aumenta

el riesgo de mortalidad global y coronaria en pacientes con enfermedad coronaria (OR 1,39)¹¹⁸ (+2) .

El tratamiento hipoglucemiante en las personas diabéticas con Enfermedad Vascular Aterosclerótica sigue las pautas generales del resto de diabéticos.

En toda persona diabética se debe considerar siempre la Función Renal puesto que puede conllevar modificaciones en el tratamiento farmacológico.

La **metformina** es el tratamiento inicial si no existen contraindicaciones o intolerancia.

En caso de precisar añadir tratamiento, se considerará la insulina o una sulfonilurea.

Los nuevos antidiabéticos son alternativas de segunda línea que solamente deben utilizarse en casos concretos.

Pautas de actuación

Al inicio de la Diabetes

Estilos de Vida (EV) + Metformina (*)

Si no hay buen control glucémico:

Hay dos alternativas:

- 1) Añadir Sulfonilurea: EV + Metformina + Sulfonilurea (**)
- 2) Añadir Insulina: EV + Metformina + Insulina basal

Si continúa el mal control glucémico:

- 1) Añadir Insulina: EV + Metformina + Sulfonilurea + Insulina basal (***)
- 2) Intensificar el tratamiento con insulina: EV+ Metformina + Intensificar Insulina

Si aún persiste el mal control glucémico:

Intensificar Insulina: EV + Metformina + Sulfonilurea + Intensificar Insulina

(*) Si la metformina está contraindicada, iniciar con una sulfonilurea. Si existe riesgo importante de hipoglucemias, no se tolera o está contraindicada se podrá utilizar repaglinida, inhibidores de dipeptidil peptidasa -4 (DPP-4) o inhibidores de la alfa glicosilasa.

(**) Considerar sustituir la sulfonilurea por una glinida en personas con estilos de vida erráticos. Si no tolera o está contraindicada la sulfonilurea o cuando las hipoglucemias no son deseables (trabajo con maquinarias pesadas), considerar el uso de un inhibidor de dipeptidil peptidasa -4 o pioglitazona. Otra opción son los incretínicos. Si a los 6 meses la HbA1c no ha disminuido al menos un 0,5% suspenderlo y pasar a insulina basal.

(***) Si el paciente no acepta la administración de insulina, se puede considerar la combinación de tres de los siguientes fármacos orales: Metformina, sulfonilureas, pioglitazona y un inhibidor del DPP-4.

Se puede considerar la triple terapia Metformina + sulfonilurea + incretínicos en los casos de:

- IMC > 35 kg/m² y problemas asociados a la obesidad
- IMC < 35 kg/m² y no acepta la insulina y la pérdida de peso podría beneficiar otras comorbilidades.



Consideraciones especiales al tratamiento hipoglucemiante en EVA

La **pioglitazona** está contraindicada en la IC de grado III-IV de la NYHA.

Debido a su asociación con el riesgo de cáncer de vejiga^{119,120} (2++), la EMA ha realizado una serie de contraindicaciones y de advertencias con el fin de minimizar dicho riesgo:

- No prescribirla a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada.
- Evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar su tratamiento. Esto es especialmente relevante en la población anciana, dado que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad.

La **metformina** está contraindicada en:

- Enfermedad Renal Crónica. Siguiendo las referencias bibliográficas consultadas que valoran Aclaramiento de Creatinina y Filtrado Glomerular:
 - La ficha técnica la contraindica, si el Aclaramiento de Creatinina <60 ml/min).
 - NICE (Type 2 diabetes guideline 2008) admite su uso con FGR >45ml/min/1,73m², y con precaución si el FGR está entre 30-45.
 - La ADA y la EASD admiten los estudios que dan por segura la metformina si FGR >30 ml/min/1,73m².
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Insuficiencia respiratoria
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica, alcoholismo.
- Otras situaciones clínicas que condicionan hipoxia.

Efecto del control de la glucemia sobre complicaciones diabéticas

Las cifras de HbA1c próximas al 7% se consideran que reflejan el control óptimo de la diabetes.

El beneficio del control glucémico es mayor en las personas diabéticas con corta duración de la enfermedad, menores valores de la HbA1c y en ausencia de EVA.

En personas diabéticas de edad avanzada con larga evolución de la enfermedad, antecedentes de hipoglucemias o aterosclerosis clínica o subclínica, los riesgos potenciales del control glucémico estricto pueden superar a los beneficios.

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 diabética¹²¹ (1++). Sin embargo, este efecto beneficioso sobre las complicaciones macrovasculares no está tan bien establecido^{122,123}.

La evidencia del beneficio para el riesgo cardiovascular del control glucémico estricto está basado en los estudios de seguimiento a largo plazo de estudios de cohortes UKPDS y DCCT y en tres grandes ensayos clínicos: ACCORD, ADVANCE y VADT¹²⁴⁻¹²⁶.

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 estudios más recientes (ACCORD, ADVANCE y VADT) incluyeron participantes con diabetes de larga evolución (duración media de 8-11 años), con EVA conocida o múltiples factores de riesgo que sugerían la presencia de aterosclerosis establecida. En los tres estudios se compararon la incidencia de eventos cardiovasculares en las cohortes

con control estricto de la glucemia (HbA1c media 6,4 – 6,9 %) con las cohortes de control estándar (HbA1c media 7,0 – 8,4 %). Los resultados de estos ensayos sugieren que el tratamiento intensivo de la glucemia no supone una reducción significativa de eventos cardiovasculares (1++).

El análisis de subgrupos de estos tres principales ensayos clínico sugiere que un beneficio significativo del control glucémico estricto es mayor en personas diabéticas con corta duración de la enfermedad, con menores valores de la HbA1c y en ausencia de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, los riesgos potenciales de un control glucémico estricto pueden superar los beneficios en otro tipo de pacientes, tales como aquellos con muy larga duración de la diabetes, antecedentes de hipoglucemia, aterosclerosis clínica o subclínica y edad avanzada¹²⁷ (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 DM 2, está asociado a una reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo^{128,129} (2+).



Estos hallazgos sugieren la hipótesis de que el control glucémico juega un papel mayor antes de que la enfermedad cardiovascular esté bien establecida y nos orienta a la importancia de tratar la DM tipo 2 desde sus fases iniciales.

La diabetes se presenta con mucha frecuencia asociada a otros factores de riesgo, por lo que es necesario el abordaje conjunto de los mismos¹³⁰⁻¹³² (1+).

Diabetes e Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad que coexiste en un alto porcentaje de las personas diabéticas y favorece la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.

Un estudio observacional prospectivo, el UKPDS 38, puso de manifiesto que el riesgo de complicaciones vasculares en las personas diabéticas está fuertemente relacionado con el aumento de la PAS. Además, los investigadores objetivaron que cualquier reducción en la PAS se traduce en una reducción del riesgo. Por cada descenso de 10 mmHg en la PAS existe una disminución del riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares del 11-15%¹³³ (2+).

No existen ensayos de calidad adecuados que permita establecer con certeza las cifras objetivo de la PA¹³².

A pesar de la escasa evidencia, la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan mantener las cifras de PA por debajo de 130/80 mmHg en personas diabéticas¹³².

Los principales estudios sobre los que se basan las recomendaciones de las principales GPC son el UKPDS 38 y el HOT^{133,134}.

En el estudio UKPDS 38, las personas diabéticas asignadas a un control estricto de la PA (objetivo: < 150/85 mmHg; alcanzado 144/82 mmHg) presentaban menos riesgo de complicaciones [RR 0,76 (IC 95% 0,62 – 0,92)] y menor mortalidad relacionada con la DM 2 [RR 0,68 (IC 95% 0,49 – 0,94)] que las asignadas a un control menos estricto de la PA (objetivo: < 180/105 mmHg; alcanzado: 154/87 mmHg)¹³³ (1+).

En el subestudio de personas diabéticas del estudio HOT, aquellas con un objetivo menos estricto de la PAD (PAD < 90 mmHg) tenían un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular [RR 3,0 (IC 95% 1,28 – 7,08)] frente a aquellas con una PAD objetivo de < 80 mmHg¹³⁴ (1+).

El beneficio de un control aún más estricto de la PA (PAS < 120 mmHg) ha sido cuestionado en el reciente estudio ACCORD. Los resultados de este estudio no demuestran ninguna ventaja significativa en la reducción de PAS por debajo de 120 mmHg frente a una reducción menos estricta de PAS (PAS < 140 mmHg), en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular. Los efectos beneficiosos son muy limitados (sólo la tasa de incidencia de ictus fue ligeramente inferior), y por el

contrario, el control estricto de PAS se asociaba a una tasa superior de efectos adversos¹³⁵ (1+).

Por otro lado, la fase de seguimiento del estudio INVEST muestra que entre pacientes con control habitual de la TAS (130/140 mmHg), el riesgo de mortalidad total fue ligeramente inferior a aquellos con un control estricto de la TAS (< 130 mmHg)¹³⁶.

Los fármacos recomendados para el tratamiento de la HTA en las personas diabéticas son los IECAs, pues se muestran más eficaces que otros antihipertensivos en la prevención de la microalbuminuria y en la progresión de la Enfermedad Renal (1+).

Diabetes y Dislipemia

Las personas con DM tipo 2 tienen una prevalencia aumentada de alteraciones en los lípidos plasmáticos que contribuyen a aumentar el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.

En las últimas décadas se han realizado varios ensayos clínicos que demuestran el beneficio del tratamiento con estatinas en la disminución del riesgo cardiovascular en las personas diabéticas con EVA^{94,137-144} (1++).

En el subestudio HPS que analizaba el efecto de 40 mg de simvastatina en las personas diabéticas con EVA, demostró una reducción relativa del riesgo de eventos CV del 17% con una reducción absoluta del 7,5%¹³⁹ (1+).

Al igual que para el resto de pacientes con EVA establecida el objeto terapéutico es alcanzar unas cifras de cLDL < 100 mg/dl. No obstante, debido al alto riesgo que confiere la diabetes a este grupo de pacientes, se debe valorar la opción de cifras de 70 - 80 mg/dl, siempre que los efectos adversos de la medicación lo permitan^{94,143,144}.

Un objetivo alternativo es la reducción del cLDL de al menos un 30 - 40 % de los niveles basales. Este objetivo, es una opción para aquellas personas diabéticas que:

1. No puedan alcanzar el objetivo de cLDL < 100 mg/dl porque parten de niveles muy altos.
2. Presentan cLDL al inicio muy próximos a las cifras objetivos.
3. Presentan intolerancia a dosis altas-máximas de estatinas⁹⁴.

El tratamiento farmacológico de elección, al igual que en los no diabéticos, son las estatinas¹³⁷⁻¹⁴² (1++).

Cuando con dosis altas de estatinas no se consiga el objetivo terapéutico, el tratamiento combinado es una opción.

El estudio ACCORD recientemente ha cuestionado el beneficio de añadir fenofibrato al tratamiento habitual con simvastatina en personas diabéticas con EVA establecida o alto riesgo cardiovascular. Los autores no encontraron una reducción significativa en la incidencia de complicaciones vasculares¹⁴⁵ (1+).



Recomendaciones Diabetes	
Se recomienda HbA1c entre 7 y 8 en:	
- Personas diabéticas de larga evolución.	C
- Antecedentes de hipoglucemia severa.	
- Enfermedad micro y macrovascular avanzada.	
- Expectativa de vida limitada.	
Se debe recomendar a toda persona diabética medidas no farmacológicas	
- Reducción de peso si sobrepeso u obesidad.	A
- Dietas bajas en carbohidratos y calorías han demostrado ser eficaces para disminuir de peso a corto plazo.	A
- Disminución de las grasas saturadas.	A
- En ausencia de contraindicación se les debe asesorar para realizar actividad Física.	A
- Aconsejar el abandono del tabaco.	A
- Si toma alcohol, limitar su consumo a: ≤ 1 UBE/día en mujeres y ≤ 2 UBE/día en hombres.	D
En pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga o presenten hematuria macroscópica no filiada está contraindicado el uso de pioglitazona.	B
En personas con insuficiencia cardíaca de cualquier grado está contraindicado el uso de pioglitazona.	A
La metformina se puede utilizar en personas con Enfermedad Renal con $FG > 45$ ml/min/1,73m ² .	✓
En personas con insuficiencia cardíaca inestable no se recomienda el uso de metformina.	D
Las personas diabéticas con EVA establecida deben mantener las cifras de Presión Arterial Diastólica entre 80-85 mmHg.	B
Las personas diabéticas con EVA establecida deben mantener las cifras de Presión Arterial Sistólica entre 130-139 mmHg.	C
Las personas diabéticas con hipertensión deben ser tratados en primer lugar con un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA). Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos, se recomienda añadir una tiazida o un calcioantagonista.	A
Como en la mayoría de pacientes con EVA, se recomienda alcanzar la cifra de cLDL < 100 mg/dl.	B
Se debe valorar de forma individual los beneficios y riesgos para alcanzar el objetivo de cLDL $< 70-80$ mg/dl.	C
Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia de las personas de alto riesgo.	A

3.5 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁCTICO EN LA EVA ESTABLECIDA

Los siguientes fármacos han demostrado que reducen la morbilidad y/o mortalidad en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

β bloqueantes

Los β Bloqueantes están indicados en toda persona que han sufrido un IAM. Cuanto mayor es la gravedad del IAM mayor es el beneficio clínico.

En un metanálisis de 82 estudios aleatorizados se han obtenido pruebas convincentes de que el uso a largo plazo de bloqueadores beta reduce la morbilidad y la mortalidad tras el IAM.(1++), con independencia de la edad, la raza, la presencia de enfermedad pulmonar, la

diabetes, la presión arterial, la fracción de eyección, la frecuencia cardíaca, la función renal y el tratamiento recibido durante la hospitalización, incluida la revascularización miocárdica⁶⁴.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS) y ARA II

Los IECAS reducen la mortalidad y el riesgo de hospitalización por Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), independientemente de su etiología y clase funcional⁶⁷. (1+)

Los ARA II reduce el riesgo de hospitalización por ICC frente a placebo⁷¹(1++). Añadir candesartan o valsartan al IECA no disminuye la mortalidad total, pero si la hospitalización por ICC, aunque si los pacientes están en tratamiento con β bloqueantes, el valsartan aumenta la mortalidad total^{74,75}(1++).



Antiagregantes

Monoterapia

1. El ácido acetilsalicílico (AAS), a dosis bajas (75-150 mg/día) está indicada en personas con cualquier manifestación de enfermedad coronaria o Ictus, tanto para mejorar el pronóstico como para reducir la aparición de nuevos eventos.

El clopidogrel es una alternativa en los casos de alergia o intolerancia al AAS.

2. El clopidogrel, a dosis de 75 mg/día está indicada en personas con enfermedad arterial periférica, tanto para mejorar el pronóstico como para reducir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.

El ÁAS es una alternativa en los casos de alergia o intolerancia al clopidogrel.

Un metanálisis muestra que los antiagregantes disminuyen los eventos cardiovasculares graves (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular) tras un IAM agudo, un IM previo, un ictus o AIT previo, un ictus agudo, una angina estable o una enfermedad arterial periférica¹⁴⁶ (1++).

En personas con ictus o IM previo, la eficacia del clopidogrel es similar a la del AAS sin diferencias en mortalidad ni en la reducción de la variable combinada (ictus, IM o muerte vascular)¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ (1+).

En personas con enfermedad arterial periférica, el clopidogrel fue superior al AAS en la reducción de la aparición de un primer evento de ictus, infarto de miocardio o muerte vascular¹⁴⁷ (1+).

El triflusal a dosis de 600-900 mg/día no ha demostrado ser superior al AAS en prevención secundaria de IAM e Ictus, siendo todas las variables principales y secundarias idénticas¹⁵⁰ (1+).

Doble antiagregación (AAS+Clopidogrel)

Esta combinación está indicada tras un síndrome coronario agudo (SCA) con una duración variable en función de dos condiciones clínicas, la elevación del ST y la implantación de Stent recubierto de fármaco.

La combinación de AAS y Clopidogrel no está indicada en la prevención secundaria tras un Ictus.

En pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCAEST), la doble terapia clopidogrel y AAS redujo la variable principal (IAM no fatal, ictus y muerte vascular) frente al AAS en monoterapia durante los tres primeros meses. A partir del tercer mes los beneficios de ambos grupos se igualaron, pero el grupo de terapia combinada presentó un aumento significativo de episodios hemorrágicos graves^{151,152} (1+).

En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCAEST) que son sometidas a angiografía coro-

naria transluminal percutánea, la terapia combinada clopidogrel y AAS redujo las variables combinadas (muerte cardiovascular, IM, revascularización urgente) tanto a corto plazo como hasta los 8 meses¹⁵³ (1+).

En personas con EVA establecida o alto RCV, el tratamiento prolongado con clopidogrel y AAS mostró la misma eficacia que el AAS en monoterapia para reducir los eventos isquémicos, aunque la terapia con los dos fármacos se acompañó de un perfil de seguridad más desfavorable con un aumento de los episodios hemorrágicos^{154,155} (1+).

En personas con AIT recurrente o Ictus con diabetes u otros factores de riesgo, no se observaron diferencias significativas en la variable principal (Ictus isquémico, IAM, muerte vascular, rehospitalización por isquemia aguda) ni en cada una de las variables por separado, entre las que se administró la terapia combinada clopidogrel y AAS frente a AAS en monoterapia. Sin embargo se detectó un aumento de sangrados graves en el grupo de terapia combinada^{155,156} (1+).



Doble antiagregación (AAS+ Prasugrel)

La combinación de prasugrel y AAS en pacientes con SCAEST sometidas a intervención coronaria percutánea demostró una reducción del riesgo del resultado combinado de muerte por cualquier causa de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal con respecto a la combinación de clopidogrel y AAS, a expensas principalmente del IAM no fatal, no observándose diferencias en la mortalidad ni los ictus no fatales. Sin embargo se produjo un aumento del riesgo de episodios hemorrágicos graves y fatales en el grupo del prasugrel¹⁵⁷ (1+).



Doble antiagregación (AAS+ Dipiridamol)

Tras un Ictus esta combinación es más beneficiosa que la AAS en monoterapia cuando se utiliza el dipiridamol de liberación retardada.

En personas con Ictus, la combinación de Dipiridamol (formulación de liberación modificada) y AAS redujo los eventos cardiovasculares en comparación con el AAS en monoterapia¹⁵⁸ (1+). Sin embargo, dichos hallazgos solo han sido encontrados con el Dipiridamol de liberación modificada que en la actualidad no se encuentra comercializado en nuestro país.

Estatinas

Las estatinas han mostrado beneficios en la prevención secundaria de cualquier manifestación vascular aterosclerótica.

Tras la enfermedad coronaria disminuyen los eventos cerebrovasculares mortales y no mortales¹⁰²⁻¹⁰⁴ (1++).

Tras un Ictus disminuyen los eventos coronarios y la recurrencia de Ictus, pero no afectan a la mortalidad global^{105,106,114} (1+).

Tras la enfermedad arterial periférica se reducen los eventos coronarios y los procesos de revascularización periférica^{90,115} (1+).



Anticoagulantes

Los anticoagulantes orales disminuyen los ictus en pacientes con fibrilación auricular paroxística o crónica y en los pacientes postinfarto de miocardio cuando está clínicamente indicado (como fibrilación auricular o trombo ventricular izquierdo). (1++).

Los anticoagulantes dicumarínicos producen una reducción del RR de ictus de hasta un 64%, lo que corresponde

a una reducción absoluta anual de un 2,7%¹⁵⁹. Cuando se consideraron únicamente los ictus isquémicos, la reducción del RR fue del 67%. Esta reducción fue similar para la prevención primaria y la secundaria. La mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente (26%) en el grupo con anticoagulantes orales comparados con los controles (1++).

Comparados con el tratamiento antiplaquetario, los anticoagulantes dicumarínicos son superiores, con una reducción del RR del 39% de ictus (1++).

El riesgo de hemorragia intracraneal con los anticoagulantes orales fue el doble que con aspirina, aunque el aumento de riesgo absoluto era pequeño (el 0,2% anual)¹⁵⁹.

La evidencia indica que tanto los anticoagulantes orales dicumarínicos, como el AAS son efectivos para la prevención de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹⁶⁰⁻¹⁷². Estos anticoagulantes son más eficaces que el AAS, pero se asocia con una mayor tasa de sangrado. Como era de esperar, los ensayos aleatorios con pacientes de alto riesgo y fibrilación auricular muestran una mayor reducción del riesgo absoluto de ictus en relación al AAS. El análisis de subgrupos de los estudios de la fibrilación auricular ha identificado las siguientes situaciones de alto riesgo donde el balance beneficio riesgo es favorable^{173,174}: antecedente de ictus o tromboembolismo, mayores de 65 años (especialmente mujeres mayores de 75 años), hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, y disfunción ventricular izquierda moderada a severa por ecocardiografía (1++).

En un estudio abierto, la administración de 110 mg de dabigatrán no fue inferior a los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (warfarina) para la prevención de ictus y embolia sistémica y tuvo tasas menores de hemorragias mayores, mientras que 150 mg de dabigatrán se asociaron a tasas menores de ictus y embolia sistémica con tasas similares de hemorragia¹⁷⁵ (1-). Una revisión realizada por la FDA encontró que la tendencia hacia el incremento de la mortalidad con warfarina se debía únicamente a los casos en que el INR inferior a 2. Cuando el INR se encontraba en rango terapéutico, el 67% de las veces, el riesgo relativo para reducir la mortalidad favorecía a warfarina sobre Dabigatran¹⁷⁶.

En pacientes con miocardiopatía dilatada, el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes reduce el riesgo de eventos tromboembólicos en casos de fracción de eyección inferior al 30% con fibrilación auricular y tromboembolismo previo o trombo intraventricular¹⁷⁷⁻¹⁸¹ (1++).

Los anticoagulantes dicumarínicos han mostrado también ser más eficaces que el AAS en pacientes con infarto extenso, especialmente anterior, con función ventricular deprimida (FE < 30%), en fibrilación auricular o presencia de imagen de trombo intraventricular¹⁸²⁻¹⁸⁵ (1++).



Recomendaciones Tratamiento Profiláctico EVA Establecida	
β bloqueantes: Se deben usar los β bloqueantes sin actividad simpático-mimética intrínseca en pacientes con coronariopatías en los que no esté contraindicado su uso.	A
IECAS: se recomiendan en pacientes con cardiopatía isquémica y asociado a una tiazida en pacientes con ictus.	A
IECAS/ARA2 en pacientes con disfunción del ventrículo izdo (fracción de eyección <40%), con o sin antecedentes de cardiopatía isquémica.	A
AAS: Se ha demostrado que el uso de ácido acetil salicílico a dosis bajas (75-150 mg/día) reduce significativamente la mortalidad y el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares. Si no existen contraindicaciones, toda persona con enfermedad coronaria o ictus debería ser tratada con AAS.	A
Clopidogrel: es una alternativa en aquellas personas con intolerancia o contraindicación al AAS.	A
Clopidogrel: Se ha demostrado que el uso de clopidogrel a dosis de 75 mg/día reduce significativamente la mortalidad y el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.	B
Clopidogrel: Si no existen contraindicaciones, toda persona con enfermedad arterial periférica debería ser tratada con clopidogrel.	B
AAS: es una alternativa al clopidogrel cuando este sea de primera elección y esté contraindicado o no se tolere.	A
AAS + clopidogrel está indicado: <ul style="list-style-type: none"> - En SCA sin elevación del ST durante 12 meses. - En SCA con elevación del ST durante 4 semanas. - Tras implantación de Stent no recubierto durante 3 meses. - Tras implantación de Stent recubierto con fármacos durante 12 meses. 	A
La combinación AAS + clopidogrel no está recomendada en la prevención secundaria de un ictus.	A
En pacientes con stent en el tronco coronario izquierdo puede considerarse una prolongación de la duración de la doble antiagregación con AAS + clopidogrel.	✓
Prasugrel: valorar su uso en pacientes en tratamiento con clopidogrel en los que se sospeche resistencia al mismo (trombosis de un stent).	✓
Triflusal: Es una alternativa al AAS cuando existe intolerancia digestiva al mismo.	A
Estatinas: si no existe intolerancia o contraindicación debe ser prescrita a: <ul style="list-style-type: none"> - Toda persona con Cardiopatía Isquémica o Insuficiencia Cardíaca. - Toda persona con Ictus. - Toda persona con Arteriopatía Periférica. 	A B D
Anticoagulantes: se debe valorar anticoagulación oral en las personas con: <ul style="list-style-type: none"> - IAM con trombo intraventricular. Duración 3-6 meses. - Miocardiopatía dilatada con fracción de eyección <30% y fibrilación auricular o tromboembolismo previo o trombo intraventricular. - Fibrilación auricular: se recomienda anticoagulación siguiendo el esquema del CHADS2 (<i>ver profilaxis tromboémbolica</i>)*. 	A A A



* Profilaxis Tromboembólica en la Fibrilación Auricular (FA)

En toda persona con FA se debe valorar la indicación de prevención tromboembólica, independientemente del tipo de FA que presente.

- Tanto los anticoagulantes (acenocumarol) como los antiagregantes (AAS y otros) reducen el riesgo de embolias en pacientes con FA. Los anticoagulantes disminuyen la incidencia entre 64-68 % y el AAS en un 22 %. Sin embargo, los anticoagulantes incrementan el riesgo de hemorragias. Por tanto, el balance riesgo-beneficio debe hacerse en cada paciente, teniendo en cuenta tanto los factores de riesgo embólico como los favorecedores de sangrado.

La mayor complicación de la profilaxis tromboembólica es el riesgo de sangrado mayor (*). El riesgo absoluto de sangrado en los pacientes tratados con anticoagulantes es de 2,2 episodios por 100 pacientes-año, y el riesgo en aquellos tratados con AAS es de 1,3 episodios por 100 pacientes-año¹⁸⁶

- Salvo en casos especiales, los tratamientos combinados de anticoagulantes con AAS a dosis bajas no se recomiendan porque aumentan el riesgo de sangrado y no proporcionan beneficios adicionales. Algunas guías, recomiendan el tratamiento combinado en caso de implantación de un Stent o tras un Síndrome Coronario Agudo.
- Tampoco la combinación de AAS con clopidogrel ha demostrado ser superior a los anticoagulantes en la prevención de tromboembolias en la FA.

(*) Un **episodio de sangrado mayor** es aquel que causa hospitalización, transfusión o cirugía, y afecta a localizaciones anatómicas especialmente sensibles. La más grave es la hemorragia intracranial.

Para estratificar el riesgo de ictus en la FA no valvular, (tabla 1).

El riesgo de ictus en las personas con FA depende de la presencia de factores de riesgo.

El origen valvular de la FA (estenosis mitral y válvula cardiaca protésica) confiere un alto riesgo de ictus y, por tanto, siempre tienen la indicación de anticoagulación.

En pacientes con FA no valvular, la estratificación del riesgo de ictus proviene del estudio CHADS2 (Tabla 1).

Hay tres posibles situaciones de riesgo tromboembólico tras aplicar la tabla CHADS2. La primera de ellas es la que supone un riesgo bajo (puntuación 0) y deriva en la indicación de tratamiento con AAS. La segunda resulta de estimar un riesgo alto (puntuación ≥ 2) y, por tanto, se sigue de tratamiento con ACO. Y, la tercera, es la de riesgo moderado (puntuación 1), en la que las dos opciones de tratamiento pueden ser válidas.

En pacientes con una puntuación 1, resulta especialmente útil ampliar el esquema del CHADS2 con el CHA2DS2-VASc. El riesgo puede pasar de moderado a alto al tener en consideración el riesgo adicional relacionado con los siguientes tres factores de riesgo: edad 65-74 años, sexo femenino y enfermedad vascular (Tabla 2 y 3).

Antes de iniciar el tratamiento anticoagulante es importante valorar los factores que implican riesgo de sangrado para la persona. Según la escala de HAS-BLED una puntuación mayor de 3 implica un aumento del riesgo de sangrado con tratamiento anticoagulante (Tabla 4). Es necesario tener en cuenta, que aunque a mayor edad mayor riesgo de sangrado, por sí sola no contraindica la anticoagulación, aún en pacientes mayores de 80 años.

En el tratamiento antiagregante el riesgo de sangrado es menor pero no inexistente. Por ello es necesario también realizar una valoración previa del riesgo de sangrado. Los factores que condicionan este riesgo son los mismos que para el tratamiento anticoagulante, aunque no está bien establecido el peso que cada uno de ellos representa.

El uso de AAS a dosis bajas también se asocia a mayor riesgo de gastropatía. Para indicar la gastroprotección, existe un consenso de expertos de utilizar los mismos criterios que para la gastroprotección por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)¹⁸⁷ (Tabla 5).

Tabla 1. Estratificación de Riesgo e indicación de tratamiento profiláctico según CHADS2

Puntuación	Riesgo	Tratamiento antitrombótico
0	Bajo	AAS ≤ 325 mg/d
1	Moderado	AAS ≤ 325 mg/d ó dicumántricos (INR 2-3)
≥ 2	Moderado o alto	Dicumántricos (INR 2-3)

Parámetros clínicos de CHADS2

C: Insuficiencia cardiaca congestiva	1 punto
H: Hipertensión arterial	1 punto
A: Edad ≥ 75 años	1 punto
D: Diabetes	1 punto
S: Ictus previo	2 puntos



Tabla 2. Estratificación de riesgo de tromboembolia según CHA2DS2-VASc

Letra	Factor de Riesgo	Puntos
C	Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda (a)	1
H	Hipertensión Arterial	1
A	Edad \geq 75 años	2
D	Diabetes Mellitus	1
S	Ictus previo/AIT/tromboembolia	2
V	Enfermedad vascular (b)	1
A	Edad 65 - 74 años	1
S	Sexo femenino	1

(a) Fracción de eyección \leq 40%

(b) Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento profiláctico

Puntuación CHA2DS2-VASc	Tratamiento antitrombótico
\geq 2	ACO
1	ACO ó Aspirina 75 – 325 mg/día (ACO mejor que aspirina)
0	Aspirina 75 – 325 mg/día ó ningún tratamiento antitrombótico (ningún tratamiento mejor que Aspirina)

Tabla 4. Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED

Letra	Característica clínica	Puntos
H	Hipertensión (PAS \geq 160 mmHg)	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto a cada una)	1 ó 2
S	Ictus	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada ($>$ 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto a cada uno)	1 ó 2

Función renal alterada: diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica \geq 200 μ mol/l.Función hepática alterada: enfermedad hepática crónica o alteraciones bioquímica de la función hepática (bilirrubina $>$ 2 veces el límite superior de la normalidad con GPT y/o GOT y/o GGT $>$ 3 veces el límite superior de la normalidad).

Sangrado: historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado.

INR lábil: valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico.

Fármacos o alcohol: uso concomitante de fármacos (antiplaquetarios, AINEs) o abuso de alcohol.

Tabla 5. Indicaciones para la gastroprotección en tratamiento con AAS

- Pacientes $>$ 65 años
- Historia previa de úlcus, hemorragia digestiva o perforación gastroduodenal
- Uso concomitante de fármacos que aumentan el riesgo de complicaciones gastrointestinales (ACO, AINEs, corticoides, ISRS *)
- Comorbilidad grave: enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, diabetes mellitus, hipertensión arterial)
- Necesidad de uso prolongado de AINEs en las dosis máximas recomendadas

*ISRS. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina



3.6 CRIBADO DE FRCV EN FAMILIARES DE 1º GRADO

Según datos del estudio de Framingham, recogidos entre otros en las guías del CEIPC, la historia familiar de cardiopatía isquémica precoz en familiares de 1º grado (padre, madre, hermanos/as, hijos/as) cuando se da en hombres antes de los 55 años o en mujeres antes de los 65 años, supone un aumento del riesgo relativo de padecer una coronariopatía de 1,5 a 1,7, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. Este riesgo relativo es mayor a más número de familiares afectos y a mayor precocidad de los eventos coronarios. Además, se ha observado que los hermanos de pacientes con EVA precoz tienen una significativa mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad abdominal y tabaquismo).

Es por ello que la actitud del personal sanitario en cuanto a la prevención cardiovascular no sólo ha de centrarse en la persona que ve en consulta, sino que debe abarcar al entorno directo de la misma.

Este programa recomienda investigar la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, e intervenir sobre los mismos, en aquellos familiares de primer grado de pacientes con desarrollo precoz de una EVA.

Estos aspectos hay que tenerlos también presentes cuando se esté tratando a pacientes sin EVA establecida pero con un RCV alto o moderado, en los cuales puede detectarse la presencia de familiares de primer grado con EVA precoz. Esto puede suponer la oportunidad para el profesional sanitario de investigar al resto de las personas de dicha familia, con el fin de abordar los factores de riesgo que puedan ser modificados y actuar más eficazmente sobre la prevención.

En familiares de primer grado (padre, madre, hermanos/as e hijos/as) de pacientes con EVA prematura (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años), debe realizarse cribado de los FRCV.

3.7 CRITERIOS DE SEGUIMIENTO Y DERIVACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR ATROSCLERÓTICA ESTABLECIDA

3.7.1. ABORDAJE INICIAL TRAS UN EPISODIO DE ENFERMEDAD VASCULAR ATROSCLERÓTICA

Manejo inicial tras episodio de Cardiopatía Isquémica

Control y seguimiento

Los Servicios de Cardiología tras resolución del problema agudo estratificará a los pacientes como:

- Pacientes de riesgo.
- Pacientes sin riesgo inmediato.

Pacientes de riesgo

Son aquellos que permanezcan con disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca o isquemia residual. Serán seguidos, al menos en la primera consulta tras el alta del ingreso, en una consulta específica.

Pacientes sin riesgo inmediato

- Al mes tras el alta se realizará una valoración clínica y un ECG por el médico de familia.
- Si aparece episodios de angina (o equivalentes anginosos) en el primer mes tras el episodio coronario, deberá ser remitida a urgencias hospitalarias.
- Si aparece angina a partir del primer mes tras al alta hospitalaria, deberá ser valorada de forma preferente por el Servicio de Cardiología o remitido a urgencias hospitalarias según la gravedad del proceso.
- Si no presenta en este periodo episodios de angina, será valorada por el Servicio de Cardiología entre los 3 y 6 meses tras el alta.
- Se revisará por el Servicio de Cardiología al año de la aparición del episodio coronario. Si no existen complicaciones, continuará su control en Atención Primaria.
- Durante este 1º año además del control por el Servicio de Cardiología se realizarán los controles trimestrales descritos en el seguimiento del paciente con enfermedad vascular aterosclerótica establecida.
- Dentro del seguimiento cardiológico durante el 1º año se valorará la recurrencia de isquemia y se reevaluará la función ventricular izquierda.

Consideraciones

En otras formas de manifestación de la C.I., como alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia antigua o síntomas típicos de angina de esfuerzo, se procederá a la confirmación diagnóstica para incorporarlo al protocolo de EVA establecida. En todas las personas, se valorará de forma individual la indicación de medicación profiláctica, así como, las pautas de uso de nitratos sublinguales.

Manejo inicial tras episodio de ICTUS

Control y seguimiento

Una vez superada la fase aguda:

- Todo ictus deberá valorarse entre los 3-6 meses por el Servicio de Neurología con el fin de valorar las secuelas, el control de los FRCV y el tratamiento anti-trombótico. En caso de que el ictus sea de etiología ateromatosa con estenosis >50%, no intervenida inicialmente o si se ha realizado revascularización, en dicha visita se realizará un doppler. Si el paciente es portador de un stent carotídeo, el doppler se realizará en el primer mes, en el tercero y en el sexto. Además se ampliará el estudio en los casos en los que no se ha establecido la causa.



- Tras la visita anterior, el seguimiento se continuará por Atención Primaria si no existen recurrencias ni complicaciones y la etiología del ictus fuese "ateromatosa sin estenosis", ictus lacunar, de causa desconocida o hemorrágico.
- En cualquier otro caso, volverá a revisión por el Servicio de Neurología a los 12 meses quien decidirá, si no existen recurrencias u otras complicaciones, el seguimiento por Atención Primaria. En caso de etiología ateromatosa con estenosis o si se ha realizado revascularización, en dicha visita se practicará o solicitará un doppler.
- En el caso de haberse implantado un stent, el seguimiento por el Servicio de Neurología se prolongará hasta los 2 años.
- Los controles por Neurología podrán prolongarse si existen recurrencias del ictus.
- En los ictus de causa cardioembólica, el control se realizará conjuntamente por Neurología, Atención Primaria y Cardiología. Si se ha pautado anticoagulación, también se realizará seguimiento por Hematología.
- Durante el seguimiento por el Servicio de Neurología, al paciente se le realizarán los controles trimestrales descritos en el seguimiento del paciente con enfermedad vascular aterosclerótica establecida.

Consideraciones

Actitud ante los Ataques Isquémicos Transitorios (AIT)

El Ataque Isquémico Transitorio (AIT) constituye una auténtica urgencia médica.

El riesgo de recurrencia es elevado en la 1ª semana, especialmente en las primeras 48 horas.

La realización de un estudio exhaustivo precoz puede tener beneficios pronósticos sobre el paciente al dar la oportunidad de establecer un tratamiento adecuado.

Las personas con sospecha de haber presentado un ataque isquémico transitorio (AIT), que no tienen síntomas neurológicos en el momento de la valoración y que ha ocurrido hace 7 días o menos, deben ser remitidos para valoración por neurología a un hospital de forma urgente, en menos de 24 horas, sobre todo si ha ocurrido hace menos de 48 horas.

Las personas con sospecha de AIT o ictus estable de más de 48 horas de evolución que se presenten tras los 7 días posteriores al inicio de los síntomas, deben ser evaluados por neurología en menos de una semana.

En estas personas se puede valorar, de forma individualizada, la indicación de antiagregación.

Criterios clínicos de sospecha

Instauración brusca de déficits neurológicos focales, especialmente paresia facial aguda, alteración del lenguaje o caída o pérdida de fuerza en el brazo, sin antecedentes

de traumatismo craneal previo. Con una duración de menos de 24 horas (habitualmente menos de una hora).

No son criterios de sospecha

La aparición aislada de: confusión, vértigo, mareos, amnesia, disfagia, disartria, escotoma centelleante, incontinencia urinaria o anal, pérdida de visión más alteración de consciencia, síntomas focales asociados a migraña, pérdida de consciencia incluyendo síncope, actividad tónica y/o clónica, progresión paulatina de síntomas (particularmente sensoriales) afectando a varias partes del cuerpo.

Conjuntamente con los síntomas, la presencia o ausencia de factores de riesgo pueden ayudar a orientar el diagnóstico.

Tras un accidente isquémico transitorio (AIT) el riesgo de recurrencia precoz es elevado. Este riesgo se puede estratificar mediante la escala ABCD 2:

Edad > 60 años: 1 punto
HTA: 1 punto
Déficit motor unilateral: 2 puntos
Alteración del lenguaje sin déficit motor: 1 punto
Duración ≥ 60 min: 2 puntos
Duración > 10 min y <60: 1 punto
Diabetes Mellitus: 1 punto

Puntuación de riesgo	2 días	7 días	90 días
Riesgo Bajo (0-3)	1%	1,2%	3,1%
Riesgo Moderado (4-5)	4,1%	5,9%	9,8%
Riesgo Alto (6-7)	8,1%	12%	18%

En cualquier caso debe considerarse siempre, independientemente del riesgo de recurrencia, la urgencia en la valoración hospitalaria.

Manejo inicial en pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Control y seguimiento

Cuando una persona presenta por primera vez un episodio de IC, tras su estabilización hemodinámica, debe ser valorada por el Servicio de Cardiología.

Tras esta primera evaluación clínica, el seguimiento posterior será preferentemente por:

- **Cardiología** cuando se den las siguientes circunstancias:
 - La causa de la IC no esté bien establecida.
 - IC de causa valvular.
 - IC severa, grado funcional III/IV de la NYHA
 - Presencia de enfermedades que agraven la IC: Insuficiencia renal, anemia, EPOC, síndrome de apnea/hipoapnea del sueño.
- **Medicina de Familia**, en los casos de:
 - IC de grado funcional I/II de la NYHA cuya causa sea de origen hipertensivo, o secundario a IAM o a miocardiopatía en fase dilatada.



Los seguimientos serán los que indica este protocolo.

Criterios de **derivación preferente** desde Atención Primaria a Cardiología:

- Empeoramiento de la clase funcional que precise de reevaluación del tratamiento.
- Cuando los síntomas de IC persisten a pesar de intensificar el tratamiento.

Criterios de **derivación urgente** desde Atención Primaria:

- Aparición de Angina, fibrilación auricular u otras arritmias.
- Reagudización de la IC.

Se debe instruir al paciente en el control y registro diario de su peso corporal. Aumentos muy rápidos del peso (**1 Kg en un día o 3 Kg en una semana**), indican retención hídrica y peligro de descompensación. Si esto ocurre, hay que advertirle para que acuda a su médico de familia.

Clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association)

Clase I

No limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase II

Ligera limitación a la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase III

Marcada limitación a la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor a la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase IV

Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de IC o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Manejo inicial en pacientes con manifestaciones de Arteriopatía Periférica

Control y seguimiento

■ Manifestaciones agudas de Arteriopatía Periférica: Isquemia aguda

Cuadro clínico típico: Dolor agudo en extremidad inferior, asociado a frialdad, palidez, pérdida de fuerza y ausencia de pulsos distales.

Actuación:

Derivación urgente en las primeras 6 horas a un centro con Servicio de Cirugía Vascular. Mientras tanto,

controlar el dolor y mantener la extremidad en declive con protección algodonosa.

■ Manifestaciones crónicas de la Arteriopatía Periférica: Isquemia crónica

El síntoma principal es la Claudicación Intermitente: dolor muscular durante la deambulación que cesa con el reposo para volver a aparecer al retomar la actividad.

La anamnesis y la exploración física están dirigidas a valorar gravedad de la isquemia crónica en miembros inferiores (MMII). Para ello disponemos de los estadios clínicos de Fontaine y el índice tobillo/brazo (ITB).

Clasificación de Fontaine

Grado I

Paciente asintomático o con síntomas inespecíficos

Grado II A

Claudicación intermitente no incapacitante (>150 m)

Grado II B

Claudicación intermitente incapacitante (< 150 m)

Grado III

Dolor en reposo de la extremidad

Grado IV

Lesiones tróficas (úlceras y gangrena)



En la mayoría de las ocasiones, aunque no siempre, la clínica se correlaciona con el ITB.

Grado I	ITB 1,0 – 0,75
Grado II A	ITB 0,75 – 0,5
Grado II B	ITB 0,75 – 0,5
Grado III	ITB 0,5 – 0,3
Grado IV	ITB < 0,30

Los datos clínicos de gravedad determinantes para decidir el manejo son: la distancia capaz de recorrer sin dolor menor de 150 metros y el ITB < 0,75.

- Seguimiento en Atención Primaria:
En los estadios I y IIA.
Pacientes con síntomas inespecíficos o claudicación intermitente no incapacitante (dolor tras caminar una distancia superior a 150 m). El ITB es mayor a 0,75.
La base del tratamiento es el "Entrenamiento de la Marcha".
- Derivación por vía ordinaria a Servicio de Cirugía Vas-
cular de referencia:
En el estadio IIB.
Pacientes con claudicación intermitente incapacitan-
te (dolor que aparece al caminar menos de 150 m),
rápidamente progresiva y/o ITB < 0,5.
- Derivación urgente/preferente a Servicio de Cirugía
Vascular de referencia:
En los estadios III y IV.
Pacientes con dolor en reposo y/o síntomas tróficos
(úlceras o gangrena)

Consideraciones

Aquellas personas con una isquemia arterial aguda-subaguda deberán ser remitidas de forma urgente al hospital de referencia. La embolia es la causa más frecuente de estos cuadros.



La base del tratamiento de la Claudicación Intermitente es el "Entrenamiento de la Marcha". Consiste en indicar que camine hasta que aparezca el dolor, descansar unos minutos y reiniciar la marcha. El ejercicio debe durar un mínimo de 30-45 minutos y debe repetirlo 3-5 veces/semana.

El Entrenamiento de la marcha, consigue aumentar la distancia en mayor medida que el tratamiento antiagregante o la angioplastia.

3.7.3. CONSIDERACIONES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La ERC se define por una de las siguientes situaciones

FILTRADO GLOMERULAR (FG) < 60 ml/min/1,73 m², mantenido durante mas de 3 meses con o sin evidencias de DAÑO renal.

DAÑO renal mantenido durante mas de 3 meses y definido como anomalías ESTRUCTURALES o FUNCIONALES, con o sin disminución del FG, pero que pueden conducir a un descenso del FG:

- Daño renal diagnosticado de forma indirecta por marcadores:
 - Albuminuria o proteinuria.
 - Alteraciones en el sedimento urinario.
 - Alteraciones en pruebas de imagen.
- Daño renal diagnosticado por método directo:
 - Alteraciones histológicas en la biopsia renal.



Riesgo y detección de ERC

Son pacientes de **riesgo para desarrollar ERC** los que presentan:

- EVA establecida
- Hipertensión Arterial
- Diabetes Mellitus
- Antecedentes personales de enfermedad renal
- Antecedentes familiares de enfermedad renal

(El descenso de la función renal es un factor natural unido al proceso de envejecimiento y la presencia de estos procesos puede favorecer y acelerar su progresión).

En los pacientes de riesgo, se deben solicitar los siguientes marcadores en el momento del diagnóstico y de forma anual:

- Una determinación de creatinina sérica y del FG (por fórmula MDRD-4)
- Una determinación del Índice albúmina/creatinina en muestra simple de orina
- Un sedimento de orina

Detección

La detección de la ERC se realiza en base a los siguientes criterios:

1. Descenso del Filtrado Glomerular estimado (FG < 60ml/min/1,73 m²)
2. Daño renal:
 - Proteinuria o microalbuminuria, a partir del cociente albúmina/creatinina.
 - Alteración del sedimento, hematuria no urológica.

Clasificación de la ERC

Estadio ERC	Descripción	FG (ml/min/1.73 m ²)
Riesgo ERC	EVA establecida, Diabetes, HTA. Antecedentes familiares y/o personales de Enfermedad Renal	≥ 90
1	Daño renal con FG normal o aumentado	≥ 90
2	Daño renal con ↓ leve del FG	60-89
3		30-59
A	↓ moderada del FG con o sin daño renal	45-59
B		30-44
4	↓ severa del FG con o sin daño renal	15-29
5	Fallo o Fracaso renal	< 15 (o diálisis)

Actuación y derivación

Siempre que en una persona se detecte por primera vez un aumento de creatinina y/o un descenso del FG, lo primero que se debe plantear es si se trata de un cuadro de ERC o de un fracaso renal agudo (FRA). El diagnóstico diferencial entre ambos es muy importante ya que los criterios de derivación varían: mientras que en el caso de un FRA el paciente debe ser remitido con urgencia al hospital, ya que es un cuadro con gran morbilidad a corto plazo, en el caso de la ERC prevalecerán los descritos a continuación, aunque siempre hay que individualizar y evaluar las condiciones comórbidas presentes (pacientes con EVA establecida o RCV Alto con Factores de Riesgo como la Diabetes o la HTA), en cuyo caso se realizarán los controles y seguimientos establecidos en este programa y se valorará la oportuna remisión al servicio de nefrología correspondiente.

En la ERC, junto con el FG estimado (FGe) se debe evaluar la presencia o no de proteinuria. En ausencia de la misma la progresión de la ERC es más lenta y el descenso del FG puede ser una situación fisiológica asociada al envejecimiento. La remisión a Nefrología está orientada a evaluar la situación clínica del paciente y determinar si en su evolución futura pueden ser candidatos a recibir tratamiento sustitutivo renal o ser orientados a tratamiento conservador.

En general, los criterios de actuación y derivación al servicio de Nefrología de referencia, dependerán del estadio de la ERC encontrado y de la valoración de la progresión* de la ERC.

En el caso de contar con Nefrólogo consultor, muchas de las actuaciones podrán ser valoradas conjuntamente.



Progresión de la ERC*Se considera Progresión cuando cumple uno de los siguientes criterios**

- Cuando sobre el valor basal o previo se observa un incremento de la creatinina sérica \geq al 30% y/o descen-

so del FG > 5 ml/min/1,73m²/año o >10 ml/min/1,73 m² en 5 años. (NICE 2008-2011).

- Cuando exista un incremento significativo del Índice albúmina/creatinina sobre el valor previo o Índice Albúmina/Creatinina ≥ 500 mg/g.
- Hematuria no urológica persistente.

Pauta de actuación y derivación según el estadio de ERC y la aparición o no de progresión

		SI Progresión	NO Progresión
Estadios 1 y 2 FG > 60 ml/min/1,73m ² y presencia marcadores daño renal	Valorar Progresión: Repetir marcadores* en 3-4 semanas.	Remisión** Programada y Control de marcadores* en 2 - 4 meses	Seguimiento en AP. Control marcadores* en 6 meses.
Estadio 3 (FG 30-59 ml/min/1,73m ²) 3A (FG 45- 59) 3B (FG 30-44)	Valorar Progresión: Repetir marcadores en 2-3 semanas	Estadios 3A o 3B y ≤ 70 años: Remisión Preferente	≤ 70 años y 3A estable: No remisión y Control de marcadores en 3 - 6 meses. ≤ 70 años y 3B: Remisión Programada y Control de marcadores en 2 - 4 meses.
		Estadios 3A o 3B y >70 años: Remisión Programada y Control marcadores en 2 - 4 meses.	>70 años y 3A: No remisión y Control marcadores en 4 -6 meses > 70 años y 3B: Valorar remisión programada (según edad y situación clínica) y Control de marcadores en 3 - 6 meses.
Estadio 4 FG 15-29 ml/min/1,73m ²	En pacientes no conocidos previamente se repetirá estudio en AP en 1 semana para valorar si está estable o si hay progresión, en este caso se reconsiderará la remisión a nefrología como urgente.		
Estadio 5 FG < 15 ml/min/1,73m ²	Remisión Urgente		

***Marcadores:**

- Creatinina sérica y filtrado glomerular estimado.
- Índice albúmina/creatinina en muestra simple de orina.
- Sedimento de orina.

Complicaciones asociadas con la ERC como la Anemia, HTA refractaria, Hiperpotasemia, Hiperfosforemia o Hipocalcemia se deben considerar agravantes que requieren valoración por nefrología.

****Remisión a Nefrología**

- Urgente: atención inmediata o urgencias del hospital
- Preferente: atención en un mes
- Programada: atención en 1- 4 meses
- Normal: atención en 4-12 meses

En los pacientes diabéticos se aplicaran los criterios anteriores, si bien, se debe remitir a toda persona diabética que presente:

- Índice Albúmina / Creatinina (confirmado*) > 300 mg/g, a pesar del adecuado tratamiento y control de la Presión Arterial.
- Aumento de la Albuminuria a pesar del tratamiento
- HTA refractaria.

*Dos de tres muestras (en tres meses).



Seguimiento del paciente con ERC estable en AP

- No Remitidos a Nefrología: actuar según pautas de seguimiento del protocolo de EVA establecida.
- Remitidos a Nefrología y regresados a AP: actuar en consenso con el servicio de Nefrología, teniendo como referencia las pautas de seguimiento del Protocolo de EVA establecida.



3.7.3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD VASCULAR ATROSCLERÓTICA

Las visitas de seguimiento incluirán las siguientes actividades:

TRIMESTRALMENTE

- Interrogar **hábito tabáquico**. Si fuma valorar **etapa de estadio de cambio**.
- Investigar la aparición de **síntomas cardiovasculares** (disnea, dolor torácico, claudicación intermitente...).
- Toma de la **presión arterial y frecuencia cardíaca**.
- Medición del **peso**.
- Valorar el **cumplimiento terapéutico**.
- Detectar posibles **efectos secundarios** de los fármacos.
- Determinar el **CT, cLDL, cHDL y TG**. Si la persona presenta un perfil lipídico por debajo de los objetivos terapéuticos recomendados, las determinaciones pueden hacerse semestralmente.
- Determinar **creatinina, filtrado glomerular e iones** si esta con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o con diuréticos al inicio del tratamiento.
- Determinar **transaminasas** el primer año de tratamiento con estatinas.
- Determinar **Glucemia y HbA1c** si diabetes mal controlada o cambios en el tratamiento. En caso de buen control se realizarán semestralmente.
- Autocontroles de Glucemia capilar si procede (ver tabla, pag. 61).
- Reforzar medidas de **educación sanitaria**.

SEMESTRALMENTE

- Medición de **peso y perímetro abdominal**.

- Determinar **CT, cLDL, cHDL, TG** si perfil lipídico controlado.
- Determinar glucemia y HbA1c si diabetes controlada.
- Si ERC estadios 1 y 2 determinar Creatinina, FG y sistemático de orina. Si en el sistemático de orina aparece proteinuria solicitar Índice Albúmina Creatinina. Si ERC, estadio >2 ver apartado ERC (pag.59).
- Reforzar medidas de **educación sanitaria**.

ANUALMENTE

- **Exploración física**. Peso y perímetro abdominal. Si diabetes exploración de neuropatía diabética y examen de los pies.
- **Analítica:**
 - **Sangre:** Hemograma, Creatinina, FG, Glucemia, CT, cLDL, cHDL y TG, Ácido Úrico (en pacientes tratados con diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona), iones y transaminasas (si está en tratamiento con estatinas).
 - **Orina:** Sistemático. Si diabetes o HTA despistaje de microalbuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina
- **ECG**
- **Fondo de ojo si diabetes:**
 - Al inicio de la enfermedad a toda persona diabética se le debe realizar un fondo de ojo de referencia.
 - Posteriormente, valoración anual. En caso de dos valoraciones consecutivas normales, se puede considerar el disminuir la frecuencia de las revisiones cada 2-3 años.
- Vacunación antigripal

Consideraciones

Tras un año de estabilización de la Enfermedad Vascul ar Aterosclerótica, la periodicidad de los controles se individualizarán, considerándose un mínimo de una revisión anual.

REGISTRO

Los controles y seguimientos de estos pacientes, 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.

AUTOANÁLISIS DE GLUCEMIA CAPILAR (AAG)

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



Autoanálisis Glucemia Capilar (AAG)		
Diabetes Tipo 2	Dieta, ejercicio	Habitualmente no indicada
	No secretagogos	Habitualmente no indicada ¹
	(metformina, inhibidores de alfa-glucosidasas, glitazonas, incretímicimiméticos e inhibidores de la dipeptil peptidasa 4)	
	Secretagogos solos o combinados (sulfonilureas y glinidas)	1-3 / semana ¹
	Insulina (1 dosis) con o sin antidiabéticos orales	3-7 / semana ²
	Insulina (≥2 dosis) con o sin antidiabéticos orales	2-6 / día ²
Diabetes Gestacional		6-7 / día
Diabetes Tipo 1		4-7 / día ³

¹ 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 diabéticas que estén planificando un embarazo.

² Se debe adecuar el número de determinaciones al número de dosis de insulina y al grado de control. En caso de que el mismo paciente modifique las dosis de insulina puede ser necesario aumentar el número de AAG.

³ En caso de tratamiento intensificado, bomba de infusión continua de insulina (BICI), embarazo o planificación del mismo, el número de controles requeridos podrá ser mayor (hasta 10).

Seguimiento del paciente con enfermedad vascular aterosclerótica		
Trimestralmente	Semestralmente	Anualmente
<ul style="list-style-type: none"> - Interrogar hábito tabáquico. - Investigar la aparición de síntomas cardiovascular (disnea, dolor torácico, claudicación intermitente...). - Toma de la presión arterial y frecuencia cardíaca. - Medición de peso. - Valorar el cumplimiento terapéutico. - Detectar posibles efectos secundarios de los fármacos. - Determinar el CT, cLDL, cHDL y TG. Si el perfil lipídico se encuentra por debajo de los objetivos terapéuticos recomendados las determinaciones pueden hacerse semestralmente. - Determinar creatinina, filtrado glomerular e iones si está con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o con diuréticos al inicio del tratamiento. - Determinar transaminasas el primer año de tratamiento con estatinas. - Determinar Glucemia y HbA1c si diabetes mal controlada o cambios en el tratamiento. En caso de buen control se realizarán semestralmente. - Autocontroles de glucemia capilar si procede. - Reforzar medidas de educación sanitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Medición de peso y Perímetro Abdominal. - Determinar CT, cLDL, cHDL, TG si perfil lipídico controlado. - Determinar glucemia y HbA1c si diabetes controlada. - Si ERC estadios 1 y 2 determinar Creatinina, FG y sistemático de orina. Si ERC, estadio >2 ver apartado de ERC. - Reforzar medidas de educación sanitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exploración física. Peso y P. Abdominal. Si diabetes exploración de neuropatía diabética y examen de los pies. - Análítica Sangre: Hemograma, Creatinina, FG, Glucemia, CT, cLDL, cHDL y TG, Ácido Úrico (en pacientes tratados con diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona), iones y transaminasas (si está en tratamiento con estatinas). - Análítica Orina: Sistemático. Si diabetes o HTA: despistaje de microalbuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina. - ECG - Fondo de ojo si diabetes. Se pueden considerar las revisiones cada 2-3 años cuando al menos dos Fondos de Ojo consecutivos sean normales. - Vacunación antigripal.

Tras un año de estabilización de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica, la periodicidad de los controles se individualizarán, considerándose un mínimo de una revisión anual.



Bibliografía

- Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1986 Jan 30;314(5):271-5.
- Rea T, Heckbert S, Kaplan R, Smith N, Lemaitre R, Psaty B. Smoking Status and Risk for Recurrent Coronary Events after Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2002; 137: 494-500.
- Antman, EM, Hand, M, Armstrong, PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:XXX. Available at: www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm
- Camarellas Guillén F, Salvador Llivina T, Ramón Torell JM, Córdoba García R, Jiménez Ruíz C, López García-Aranda V, et al. Consenso sobre la Atención Sanitaria del Tabaquismo en España. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83:175-200.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de la Eficacia, efectividad y coste-efectividad de los distintos abordajes terapéuticos para dejar de fumar. Madrid: AETS del Instituto de Salud Carlos III, 2003. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/index.jsp>
- Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *The American psychologist*. Sep 1992;47(9):1102-1114.
- Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Asesoramiento médico para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Rice VH, Stead LF. Intervenciones de enfermería para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).CD001188.
- Lancaster T, Stead LF. Asesoramiento conductual individual para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).CD001292.
- Douglas TC Lai, Kate Cahill, Ying Qin, Jin-Ling Tang. Intervenciones motivacionales para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art no. CD006936. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Stead LF, Lancaster T. Programas de terapia conductual grupal para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).CD001007.
- Stead LF, Perera R, Lancaster T. Asesoramiento telefónico para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Terapia de reemplazo de nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).CD000146.
- Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Cahill Kate, Stead Lindsay F, Lancaster Tim. Agonistas parciales de los receptores de la nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *International journal of clinical practice*. Jan-Feb 2001;55(1):53-57.
- Varenicline for smoking cessation. NICE technology appraisal guidance 123 (2007). Available from: www.nice.org.uk/TA123.
- Allen, NE, Beral, V, Casabonne, D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:296.
- Barra, S, Baron, AE, Franceschi, S, et al. Cancer and non-cancer controls in studies on the effect of tobacco and alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1991; 20:845.
- Bagnardi, V, Blangiardo, M, Vecchia, CL, Corrao, G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85:1700.
- Anderson, P. Alcohol and risk of physical harm. In: *Alcohol and Public Policy: Evidence and Issues*, Holder, HD, Edwards, G (Eds). Oxford University Press, New York 1995. p. 82.
- Pandeya, N, Williams, G, Green, AC, et al. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009; 136:1215.
- Singletary, KW, Gapstur, SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence



- and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143.
24. Di Castelnuova A, Costanzo S, Bagnardi V, Benedetta Donati M, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol Doping and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-analysis of 34 Prospective Studies. *Arch Intern Med* 2006;166:2437-2445.
 25. Thun MJ, Peto R, López AD, Mónico JH, Henley SJ, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
 26. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol Consumption and Risk for Coronary Heart Disease in Men with Healthy Lifestyle. *Arch Intern Med* 2006;166:214-215.
 27. Iestra, JA, Kromhout, D, van der, Schouw YT, et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112:924.
 28. Muntwyler, J, Hennekens, CH, Buring, JE, et al. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 352:1882.
 29. Ballesteros J, Ariño J, González-Pinto A, Querejeta I. Eficacia del consejo médico para la reducción del consumo excesivo de alcohol. Metaanálisis de estudios españoles en atención primaria. *Gac Sanit* 2003;17:116-122.
 30. Bertholet N, Daepfen JB, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in Primary Care. Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:986-995.
 31. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999 Feb 16;99(6):779-85.
 32. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reducción o modificación de las grasas en la dieta para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Revisión Cochrane traducida). [accedido noviembre 2007]; Disponible en: www.update-software.com.
 33. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SBJ. Ácidos grasos omega-3 para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 34. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Rehabilitación basada en ejercicios para la cardiopatía coronaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 35. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K et al. Exercise-Based Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J med* 2004; 116: 682-92.
 36. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S. Rehabilitación basada en ejercicios para la insuficiencia cardíaca (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 37. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.37938.645220.EE (publicado 16 enero 2004).
 38. Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke* 2003 Sep;34(9):2173-80.
 39. David H Saunders, Carolyn A Greig, Gillian E Mead, Archie Young. Entrenamiento con ejercicios físicos para pacientes con accidente cerebrovascular (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 40. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub2
 41. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-72.
 42. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995; 273: 461-65.
 43. Manson JE, Willet WC, Vandermeer B, McAlister FA. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-684.
 44. Poirier P, Giles T, Bray G et al. Obesity and Cardiovascular disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
 45. Ostlund RE, Staten M, Kohrt WM et al. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol level in older adults. *N Engl J Med* 1990; 322: 229-234.
 46. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on the left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991; 266: 231-6.
 47. Huang Z, Willet WC, Manson JE et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-8.
 48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
 49. Stevens, VJ, Corrigán, SA, Obarzanek, E, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153:849-58.
 50. Colditz, GA, Willett, WC, Rotnitzky, A, Manson, JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481-6.
 51. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad y el sobrepeso (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus,



- 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library 2008, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
52. 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* 2005;29:1153-67
 53. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Intervenciones psicológicas para el sobrepeso y la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
 54. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield M et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27:2121-2158
 55. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
 56. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens.* 1993;11 Suppl. 4:S61-73.
 57. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91: 655-60.
 58. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA.* 1981;246:2073-4.
 59. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304:801-7.
 60. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1055-8.
 61. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981;2:823-7.
 62. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol.* 1990;66:251-60.
 63. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-90.
 64. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:489-97.
 65. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, bdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(8):1576-83.
 66. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(7):787-96.
 67. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
 68. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* 2002;360(9335):752-60.
 69. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(20):1893-906.
 70. National Institute for Clinical Excellence. A Prophylaxis for patients who have experienced a myocardial infarction. London: NICE. 2001
 71. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Caubet JF, Cory D et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:24-31.
 72. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
 73. Schrader J, et al for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6): 1218-26.
 74. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunsstein GD, Weingarten SR. Metaanalysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 2004;141(9):693-704.
 75. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J Med.* 2001;345(23):1667-75.
 76. Lee S, Spencer A. Beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis. *J Fam. Pract.* 2001;50(6):499-504.
 77. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001;3(3):351-7.
 78. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-55.
 79. Australia/New Zealand heart failure research collaborative group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet.* 1997;349:375-80.
 80. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised



- trial. *Lancet*. 1999; 353:9-13.
81. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353: 2001-7.
 82. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:378-84.
 83. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
 84. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al, on behalf of the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1060-6.
 85. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659-67.
 86. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
 87. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 88. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.
 89. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
 90. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
 91. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
 92. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
 93. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
 94. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006 Oct 3;145(7):520-30.
 95. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
 96. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
 97. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003 Dec;41(12):567-77.
 98. Cucherat M, Lieve M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. *Presse Med* 2000 May 13;29(17):965-76.
 99. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11;165(7):725-30.
 100. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999 Dec 22;282(24):2340-6.
 101. Costa J, Borges M, David C, Vaz CA. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 May 13;332(7550):1115-24.
 102. Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004 Oct 15;117(8):596-606.
 103. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007 Aug;93(8):914-21.
 104. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003 Mar 24;163(6):669-76.
 105. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):154-8.
 106. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
 107. SEARCH Study Collaborative Group, Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol



- and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J* 2007 Nov;154(5):815-23,
108. Alsheikh-Ali A, Maddukuri P, Han H, Karas R. Rhabdomyolysis, and Cancer: Insights From Large Randomized Statin Trials Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-418.
 109. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):410-8.
 110. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):21-7.
 111. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-55.
 112. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med*. 2005;258:94-114.
 113. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
 114. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10;355(6):549-59.
 115. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007 Apr;45(4):645-54.
 116. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients with Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation* 2001; 102:1014-1019.
 117. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognosis Impact of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure According to the Etiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421-428.
 118. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Impaired Fasting Glucose Concentrations in Nondiabetic Patients With Ischemic Heart Disease: a Marker for a Worse Prognosis. *Am Heart J* 2001;141:485-490.
 119. EMEA. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer (21 de julio de 2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/07/human_ph_detail_000033.jsp&curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/07/human_ph_detail_000033.jsp&mid=WCOB01ac058001d126
 120. Lewis JD, Ferrara A, PengHedderon M, Bilker WB, Quesenberry J et al. Diabetes Care 2011;34:916-22. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf)
 121. 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* 2005;310:83-88.
 122. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
 123. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holmann RR, Egger M, et al. Glycemic Control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
 124. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
 125. The Action in Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
 126. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
 127. 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 Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-192.
 128. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
 129. 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* 2006;316:823-828.
 130. Gaede P, Lund-Andersen H, Parvin HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
 131. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guías del Práctica Clínica del SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
 132. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34:Supplement 1:S11-S61.
 133. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.



134. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
135. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
136. Cooper-DHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Badris GL, Pepine CJ. Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease. *JAMA* 2010;304:61-68
137. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetes and non-diabetic: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-1124.
138. Pyöälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-620.
139. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
140. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
141. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
142. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-1485.
143. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z to the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
144. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
145. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
146. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
147. Caprie Steering Committee. a randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
148. NICE. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events. Review of Technology Appraisal Guidance 90. The technology appraisal guidance 210. December 2010
149. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-1251
150. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs*. 2006; 66 (5): 671-692.
151. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
152. Sabatine M, Cannon CP, Gibson M, López Sendón JL, Montalescot G, Theroux M, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
153. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI Cure Study. *Lancet*. 2001;358:527-533.
154. Bhatt DL, Topol EJ, Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004;148:263-268
155. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:961-969.
156. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
157. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*. 2007; 357 (10): 2001-15.
158. The ESPIRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPIRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
159. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients



- who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
160. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med.* 1999;131:688 - 695
 161. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348:633-638.
 162. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:349-355.
 163. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ.* 1999;319:958-964.
 164. Camm J, Kirchhof P, Lip G, et al. ESC Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. 2.ª edición. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1483.e1-e83
 165. Sherman DG, Dyken ML, Gent M, et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. *Chest.* 1995;108:444S-56S.
 166. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study (AFASAK 2). *Arch Intern Med.* 1998;158:1513-1521.
 167. Petersen P, Boisen G, Godtfredsen J, Anderson ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
 168. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.505-1.511.
 169. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
 170. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.406-1.412.
 171. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
 172. Van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, Van Gijn J, Kapelle LJ, Algra A, for the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Predictors of Major Vascular Events in Patients with a Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke and with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Lancet* 1993; 342: 1.255-1.262.
 173. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
 174. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
 175. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 176. US Federal Drug Administration. Pradaxa (dabigatran) Medical Review, NDA 22-512. Sep 2010. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>
 177. Fuster V, Gersh BJ, Guillian ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
 178. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Supl 6): 94-101.
 179. Dries DL, Rosenberg Y, Waclawiw M, Domanski M. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1.074-1.080.
 180. Dries DL, Domanski M, Waclawiw M, Gersh B. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 909-913.
 181. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 7
 182. Cairns JA, Kennedy JW, Fuster V. Coronary thrombolysis. *Chest* 1998; 114 (Supl): 634-657.
 183. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1.469-1.480.
 184. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-152.
 185. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research group. Effect of longterm oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
 186. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants VS aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288 (19):2441-2448
 187. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:485-502.
 188. Hurrell C, et al :High prevalence of major cardiovascular risk factors in first-degree relatives of individuals with familial premature coronary artery disease--the GENECARD project. *Atherosclerosis.* 194(1):253-64. 2007.

