

## 4. PROTOCOLO DE CONTROL Y SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON RCV ALTO Y MODERADO

### 4.1 INTRODUCCIÓN

Se consideran pacientes con **RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO**:

A) Los “clínicamente definidos” son aquellas personas que presentan alguno de los siguientes condicionantes clínicos que por sí mismos ya les confiere un RCV Alto sin necesidad de estimar el RCV por la tabla. Estos son:

- Diabetes tipo 2.
- Diabetes tipo 1 con microalbuminuria.
- Elevación acusada de uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - TA  $\geq$  180/110 mmHg.
  - CT  $\geq$  320 mg/dl.
  - cLDL  $\geq$  240 mg/dl.
- HTA con lesión de órgano diana.
- Pacientes con alteraciones específicas de los lípidos de carácter genético: Hipercolesterolemia familiar (HF). Hiperlipemia familiar combinada (HFC). Deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad (Hipoalfalipoproteinemia, cHDL  $<$  35 mg/dl)

B) Aquellas personas que presentan alguno de los FRCV mayores (tabaquismo, Hipertensión Arterial, Dislipemia o Diabetes\*) y un **riesgo estimado igual o superior al 20%** de sufrir Enfermedad Vascular Aterosclerótica en los próximos 10 años, al estimar el riesgo por la tabla.

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

Se consideran pacientes con **RIESGO CARDIOVASCULAR MODERADO**:

- Aquellas personas que presentan alguno de los FRCV mayores, no presentan ningún criterio clínico que lo defina como RCV alto, y tras la estimación del RCV por la tabla este es inferior al 20% de sufrir Enfermedad Vascular Aterosclerótica en los próximos 10 años.

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

Entre ellos:

- Sedentarismo y obesidad sobre todo la obesidad central.
- Antecedentes familiares de EVA prematura (familiares con sanguíneos de primer grado que hayan sufrido un evento cardiovascular prematuramente:  $<$  55 años en los varones o  $<$  65 en las mujeres).
- Filtrado Glomerular  $<$  60 ml/mt/1,73m<sup>2</sup>.
- Personas asintomáticas con pruebas de aterosclerosis subclínica (ITB, Ecografía, etc.).
- Prediabetes: GBA, TAG o HbA1c entre 5,7- 6,4%.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SHAOS).
- Personas sin hábito tabáquico activo pero con antecedentes de tabaquismo en los últimos 10 años.
- Factores Psicosociales: Nivel socio-económico bajo, bajo nivel de estudios. Aislamiento social, falta de apoyo social. Estrés en el trabajo y en la vida familiar. Emociones negativas: depresión, ansiedad y hostilidad.

### 4.2 ESQUEMAS DE ACTUACIÓN

#### Esquema de actuación en RCV Alto

##### 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 preventivos:

Considerar el uso de ácido acetil salicílico en RCV Alto.

##### 4. Investigar FRCV en familiares de primer grado

si antecedentes familiares de Enfermedad Aterosclerótica prematura.

#### Esquema de actuación en RCV Moderado

##### 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. Investigar FRCV en familiares de primer grado

si antecedentes familiares de Enfermedad Aterosclerótica prematura.



## 4.3 OBJETIVOS

**Objetivos RCV Alto****RCV \***

<10%. En varones >60 años: RCV<20%

**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<sup>2</sup> de IMC.  
Perímetro Abdominal deseable: <94 cm varones / < 80 cm mujeres

**Actividad física**

Ejercicio aeróbico individualizado.

**HTA**

<140-90 mmHg.  
Si Diabetes o ERC: PAS 130-139 mmHg / PAD 80-85 mmHg  
Si ERC estadios 3,4 o 5 lo más próximo a 130-80 mmHg  
Si proteinuria > 1g < 130-80 mmHg

**cLDL**

<130 mg/dl. Si Diabetes <100 mg/dl

**Colesterol No-HDL**

<160 mg/dl. Si Diabetes <130 mg/dl

**cHDL**

Varones ≥40 mg/dl. Mujeres ≥45 mg/dl

**HbA1 c**

<7% (individualizar según la **situación clínica** y características del paciente)

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

**Objetivos RCV Moderado****RCV \***

<5%. En varones >60 años, RCV <15%

**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<sup>2</sup> de IMC.  
Perímetro Abdominal deseable: <94 cm varones / < 80 cm mujeres

**Actividad física**

Ejercicio aeróbico individualizado.

**HTA**

<140-90 mmHg.

**cLDL**

<130 mg/dl.

**Colesterol No-HDL**

<160 mg/dl.

**cHDL**

Varones ≥40 mg/dl. Mujeres ≥45 mg/dl

**HbA1 c**

En diabéticos Tipo 1 sin microalbuminuria <7%.  
(individualizar según la **situación clínica** y características del paciente)

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



#### 4.4 DESARROLLO OBJETIVOS

##### Riesgo Cardiovascular Alto

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

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

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

##### Riesgo Cardiovascular Moderado

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

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

##### El riesgo cardiovascular y la edad

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

El valor predictivo del RCV, estimado por las tablas, disminuye conforme lo hace la edad del individuo, excluyéndose de esta estimación a los menores de 30 años. En estos

casos, se exige una valoración clínica juiciosa y aplicar estrategias dirigidas a modificar conductas y a establecer hábitos de vida más saludable que permitan evitar, retrasar o minimizar la aparición de enfermedades crónicas en años posteriores.

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

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

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

##### El riesgo cardiovascular en la mujer

La incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica ha aumentado en las mujeres en los últimos años. En cifras absolutas mueren más mujeres que hombres, aunque lo hacen a una edad más avanzada. Factores como la diabetes, hipertensión o tabaquismo aumentan considerablemente el riesgo de enfermedad fatal en ellas.

Además, existen múltiples estudios que demuestran que las mujeres son infratratadas con mayor frecuencia que los hombres en las mismas situaciones clínicas.

Aunque los principios de valoración del riesgo son los mismos para ambos sexos, debemos prestar una especial atención en las mujeres en la evaluación de la diabetes, el tabaquismo, el sobrepeso, el uso de anticonceptivos orales y la intolerancia a la glucosa, especialmente en las mujeres menopáusicas.

#### Recomendaciones RCV

|  |          |
|--|----------|
| En las personas con un <b>RCV alto</b> , el objetivo es disminuir su RCV a menos del 10%.  | <b>D</b> |
| En las personas con un <b>RCV moderado</b> , el objetivo es disminuir su RCV a menos del 5%.   | <b>D</b> |
| En varones mayores de 60 años con <b>RCV Alto</b> , dada la influencia que tiene la edad en el cálculo del RCV, nos lleva a ser menos estrictos, por lo que el objetivo de disminución del riesgo es <20%. | <b>D</b> |
| En varones mayores de 60 años con <b>RCV Moderado</b> , dada la influencia que tiene la edad en el cálculo del RCV, el objetivo de disminución del riesgo es <15%.   | <b>D</b> |
| Se debe de realizar una estimación del RCV al menos una vez al año.  | √        |



## Tabaco

El tabaco está asociado de forma dosis dependiente con todos los eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, Ictus, enfermedad arterial periférica y muerte cardiovascular). El abandono del consumo de tabaco disminuye significativamente el riesgo de padecer estas enfermedades, aunque dicha disminución depende del tiempo que haya pasado desde que se deja de fumar<sup>1</sup> (2++).

El riesgo del tabaco esta mediado por el número de cigarrillos consumidos. El consumo superior de 40 cigarrillos/día multiplica por 10 el riesgo de IAM frente a las personas no fumadoras (2++). Es importante desmitificar la inocuidad del bajo consumo de cigarrillos ya que se ha demostrado que el consumo de entre 1-5 cigarrillos diarios multiplica por 1,5 el riesgo de padecer un infarto de miocardio<sup>2</sup> (2++).

Existe un estudio que sugiere que fumar puros incrementa el riesgo de muerte prematura por enfermedad coronaria. Esta asociación no se produjo en los mayores de 75 años ni entre los exfumadores de puros de cualquier edad<sup>3</sup> (2++).

Las personas fumadoras pasivas tienen un incremento del 51% de riesgo de presentar un evento coronario agudo frente a las no fumadoras no expuestas al tabaco<sup>4</sup> (2++).

Los profesionales sanitarios están en una situación idónea para la intervención por su alta credibilidad y el frecuente contacto que mantienen con la población fumadora<sup>5-10</sup> (1++). Además, el 70% de las personas fumadoras dicen que desearían abandonarlo, y casi dos tercios de las que recaen quieren intentar nuevamente el abandono en los 30 días siguientes. Finalmente, las personas que fuman citan el consejo sanitario para el abandono como un importante motivador para intentar dejar el tabaco.

Los procedimientos que han demostrado su efectividad en el abordaje del tabaquismo son:

- el **consejo breve** ofrecido por profesionales de la salud, el ofrecimiento de material de autoayuda, los programas de terapia conductual grupal.
- el **consejo intensivo** de los profesionales de la salud.
- la **terapia farmacológica** con productos sustitutivos de la nicotina, antidepresivos (bupropion) o agonistas parciales de receptores de nicotina (vareniclina) (1++).

Varios ensayos clínicos aleatorios controlados han mostrado que vareniclina es superior al placebo y al bupropion de liberación sostenida en la cesación del hábito tabáquico. Pero una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, al año sólo uno de los ensayos mostró que vareniclina fuera mejor que bupropion<sup>11-14</sup> (1++).

### Recomendaciones Tabaco

|   |          |
|---|----------|
| Se recomienda interrogar y registrar en la historia de salud los antecedentes y consumo actual del tabaco de todas las personas que consulten en AP <sup>1,15</sup> .   | <b>C</b> |
| Todos las personas fumadoras deberían ser animadas a dejar de fumar en cada oportunidad de contacto. Dejar de fumar tiene importantes e inmediatos beneficios para la salud a cualquier edad <sup>2,15,16</sup> .   | <b>A</b> |
| Se recomienda que toda persona fumadora reciba al menos una intervención educativa breve para dejar de fumar por parte de los profesionales sanitarios de atención primaria <sup>17-19</sup> .  | <b>A</b> |
| Los profesionales sanitarios deben animar a todas las personas que intentan dejar el tabaco a usar medicaciones eficaces para el tratamiento del tabaquismo excepto cuando estén contraindicadas y en poblaciones específicas para las cuales no hay datos de eficacia suficientes (p. ej., embarazadas, consumidores de tabaco sin humo, fumadores leves y adolescentes) <sup>20</sup> . | <b>A</b> |
| Se recomienda que en el tratamiento farmacológico de la deshabituación tabáquica se utilicen como fármacos de primera línea: la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), el bupropion o vareniclina <sup>20</sup> .  | <b>A</b> |
| Las técnicas de intervención motivacional parecen ser eficaces para aumentar la probabilidad de que una persona haga un intento de abandono en el futuro. Por lo tanto, los profesionales sanitarios deben usar técnicas motivacionales para animar a las que actualmente no están dispuestas a dejarlo para que se planteen hacer un intento de abandono en el futuro <sup>20</sup> .    | <b>B</b> |
| La exposición al humo del tabaco incrementa el RCV y debe ser minimizada <sup>21</sup> .  | <b>B</b> |
| Es beneficioso felicitar y reforzar la conducta de las personas exfumadoras y no fumadoras <sup>20</sup> .  | <b>D</b> |



## Alcohol

En prevención primaria, el consumo moderado de alcohol (5-15 g/día en mujeres y 15-30 g/día en hombres) está asociado con una disminución de la mortalidad global y cardiovascular, pero fundamentalmente en personas de mayor riesgo vascular y sobre todo si presentan diabetes tipo 2<sup>22</sup> (2+). Mientras que el consumo excesivo se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular.

Respecto de la cardiopatía isquémica, el consumo ligero o moderado regular de alcohol se ha vinculado a un riesgo y severidad reducida de incidencia de eventos coronarios, con mayor reducción de riesgo para los eventos no fatales. El principal efecto puede ser alcanzado con un consumo de 12 gramos de alcohol cada dos días, sin que se obtenga beneficios para consumos de más de 20 gramos de alcohol puro al día<sup>23</sup> (2+).

No parece existir diferencia alguna en el beneficio cardiovascular según el tipo de bebida alcohólica<sup>23,24</sup> (2+).

El patrón de consumo de alcohol tiene un efecto sobre el riesgo cardiovascular diferente, así la ingesta etílica aguda severa se asocia con muerte súbita e ictus<sup>25-27</sup> (1+).

Consumos superiores a 3 Unidades /día incrementan la tensión arterial sistólica, diastólica y el riesgo de arritmias, cardiomiopatía y muerte súbita<sup>23,28,29</sup> (2+).

En las personas que beben cantidades excesivas la reducción del consumo disminuye la TA<sup>30</sup> (1+).

En los menores de 40 años, dado que su riesgo vascular es menor, cualquier grado de consumo de alcohol se asocia con una mayor mortalidad por todas causas, principalmente patologías digestivas, ictus y muertes violentas (accidentes de tráfico, agresiones, suicidios)<sup>31-34</sup> (2++).

El consumo de 1-3 unidades de alcohol al día puede considerarse un consumo de no riesgo<sup>35</sup> (1+).

Cuatro revisiones sistemáticas encontraron que el conse-

jo breve, repetido en cada contacto resultaba ser el método más efectivo en reducir el consumo de alcohol en las personas bebedoras de riesgo<sup>36-39</sup> (1++).

Una de estas revisiones concluyó que para que la intervención fuese beneficiosa tenía que incluir dos de los tres elementos claves siguientes: feed-back, consejo y objetivo terapéutico<sup>37</sup> (2++).

En personas diabéticas y/o hipertensas tratadas en atención primaria, un ensayo aleatorio controlado demostró la efectividad del consejo breve en disminuir el porcentaje de bebedores de riesgo<sup>40</sup> (1++).

La aplicación del consejo breve en personas bebedoras de riesgo aplicada específicamente en atención primaria ha demostrado beneficio (NNT = 10)<sup>38</sup> (1+).

El consumo diario de 30 gramos de alcohol incrementa los niveles de cHDL aproximadamente 4 mg/dl, la apoproteína A 8,8 mg/dl y los triglicéridos 5,7 mg/dl<sup>34</sup> (2+).

**Observaciones de los autores:** la mayoría de los estudios a partir de los cuales se presentan las evidencias y los grados de recomendación son observacionales o de cohortes, a excepción de algunos estudios de intervención en bebedores excesivos. La evidencia de que consumos moderados de alcohol son beneficiosos desde el punto de vista cardiovascular también ha sido cuestionada porque algunos autores consideran que los no bebedores se comparan con abstinentes que incluyen exbebedores y que el beneficio del consumo moderado de alcohol podría ser más un marcador de buena salud que la causa de ella<sup>41</sup>. Por otro lado, el inicio en el consumo de alcohol de personas no bebedoras no se puede ensayar, obviamente por problemas éticos. Por todo ello, en ausencia de evidencias científicas, consideramos que desde la perspectiva del clínico una actitud prudente sería NO RECOMENDAR en ningún caso el consumo de alcohol a aquellas personas que no han bebido nunca y NO PROHIBIR el alcohol a aquellas que lo consumen de forma moderada ( $\leq$  de 3 UBE/día en el hombre y  $\leq$  1 UBE/día en la mujer) desde hace tiempo, independientemente del riesgo cardiovascular que presenten.

### Recomendaciones Alcohol

|   |   |
|---|---|
| En las personas abstemias no se debe recomendar el consumo de alcohol.  | D |
| Las personas sin enfermedad coronaria pueden ser asesoradas de que un consumo moderado de alcohol puede protegerles de eventos coronarios.  | B |
| Si la persona es bebedora habitual, debe recomendarse un consumo inferior a 17 UBE/semana en hombres y 11 UBE/semana en mujeres.  | D |
| La persona hipertensa bebedora de riesgo debe reducir su consumo para disminuir la TA.  | B |
| La abstinencia es necesaria en los bebedores problema.  | √ |
| 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 |
| En aquellas personas con consumos superiores a los aconsejados se les debe realizar una intervención breve y consejo en cada contacto para reducir sus niveles de consumo.  | A |
| En personas con dislipemia se debe identificar la ingestión excesiva de alcohol y aconsejar la reducción o sustitución por bebidas no alcohólicas.  | A |



## Alimentación

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

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

### Efectos de patrones de dieta sobre la salud cardiovascular

#### • La Dieta Mediterránea

Se refiere a los patrones de alimentación propia de los países mediterráneos hace aproximadamente 50 años.

Los componentes principales son:

- elevado consumo de cereales, frutas, verduras, frutos secos y legumbres.
- el aceite de oliva como fuente principal de grasa
- consumo moderado de pescado, pollo, leche y productos lácteos (queso y yogur)
- bajo consumo de carne y productos cárnicos
- alto grado de actividad física
- consumo moderado pero regular de alcohol, principalmente en forma de vino y generalmente durante las comidas

Numerosos estudios básicos, clínicos y epidemiológicos han demostrado el efecto protector de la dieta mediterránea en el desarrollo de EVA<sup>42</sup>. El Lyon Diet Heart Study demostró la eficacia de esta dieta en la prevención secundaria de la EVA<sup>43</sup>. Los resultados preliminares del estudio estatal PREDIMED, sugieren que la dieta mediterránea previene los episodios cardiovasculares en personas de alto riesgo<sup>44</sup>(1+).

#### Efecto de los Nutrientes sobre la salud cardiovascular

| Sobre el Perfil Lipídico      | Efecto Antioxidante (*) | Sobre la Tensión Arterial |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Los ácidos grasos (AG):       | Vitamina E              | Sodio                     |
| - AG Monoinsaturados (AGM)    | Vitamina C              | Potasio (**)              |
| - AG Poliinsaturados (AGP)    | Betacarotenos           |                           |
| La Fibra: soluble e insoluble | Flavonoides             |                           |
| Esteroles Vegetales           |                         |                           |
| Fitoestrógenos                |                         |                           |

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

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

| Nutrientes   | Tipo de Efecto y Mecanismo de Acción sobre los FRCV   | Nivel Evidencia |
|--|---|-----------------|
| <b>Efecto beneficioso sobre el perfil lipídico</b> |   |                 |
| AGM (ác. Oleico) (*)                               | Disminuye los niveles plasmáticos de Colesterol total, de cLDL y aumenta cHDL. Acción antiagregante plaquetaria y vasodilatadora <sup>45-47</sup> .                                   | (1+)            |
| AGP (omega-3)                                      | Disminuyen los niveles plasmáticos de TG u VLDL. Acción antiagregante plaquetario y vasodilatadora <sup>45-47</sup> .   | (1+)            |
| Fibra soluble                                      | Por cada 10 gramos se reduce <sup>48-51</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- cLDL plasmático</li> <li>- Riesgo de enfermedad coronaria</li> <li>- Reduce la TA</li> </ul> | (2++)           |
| Fibra insoluble                                    | Efecto beneficioso sobre perfil lipídico más intenso que con la fibra soluble <sup>48-51</sup> .  | (2++)           |
| Esteroles vegetales                                | Reducen el cLDL mediante la disminución de la absorción intestinal de grasas <sup>52,53</sup> .   | (2++)           |
| Fitoestrógenos (isoflavonas) Proteínas de soja     | Reducen los niveles plasmáticos de Colesterol total y cLDL, sin afectar al cHDL. El efecto es más intenso en sujetos hipercolesterolémicos <sup>54</sup> .                            | (1++)           |
|  | Existe un efecto beneficioso sobre la EVA en relación con el contenido de los alimentos derivados de soja de fibra, vitaminas y AGP <sup>55</sup> .                                   | (1++)           |
| <b>Efecto antioxidante</b>                         |   |                 |
| Vitamina E   | Resultados positivos en dietas ricas en alimentos con antioxidantes naturales <sup>56,57</sup> .  | (2+)            |
| Vitamina C   | No hay resultados positivos cuando los antioxidantes se administran a modo de suplementos dietéticos <sup>58,59</sup> .   | (1+)            |
| Betacarotenos                                      |   |                 |
| Flavonoides  |   |                 |
| <b>Efecto sobre la Tensión Arterial</b>            |   |                 |
| Sodio  | Relación directa entre el consumo de sodio con las cifras de tensión arterial y la mortalidad cardiovascular.   | (1+)            |
|  | La restricción del consumo de sal previene la aparición de HTA y reduce las cifras de TA en hipertensos.  | (1++)           |
| Potasio  | Estudios poblacionales han demostrado una relación inversa entre la ingesta de potasio en la dieta y las cifras de tensión arterial y prevalencia de hipertensión <sup>60,61</sup> .  | (1++)           |
|  | Los suplementos de potasio en la dieta no son de utilidad en el tratamiento de la hipertensión <sup>62</sup> .  | (1++)           |

AGM: ácidos grasos monoinsaturados / AGP: ácidos grasos poliinsaturados

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



| Efecto beneficioso de los Alimentos                   |             |                           |
|---|-------------|---------------------------|
| Frutas y Verduras                                     | Pescado     | Frutos Secos              |
| Antioxidantes (Vitamina E y C y betacarotenos)        | AGP omega-3 | Fibra                     |
| Flavonoides (ajo, cebolla, frutas del bosque, fresas) |             | AGP                       |
| Fibra   |             | Fitoesteroles             |
| Potasio   |             | Vitamina E                |
| Ácido fólico  |             | Ácido fólico              |
|   |             | Polifenoles antioxidantes |

### Frutas y Verduras

Numerosos estudios prospectivos han documentado una relación positiva significativa entre el consumo de frutas y verduras y la protección frente a la EVA. Incrementar el consumo diario de frutas y verduras a 600 g/día podría reducir la carga total de enfermedades en un 1,8 % y reducir las enfermedades ateroscleróticas<sup>63,64</sup> (2++).

Se dispone además de dos estudios prospectivos que muestran una menor mortalidad por cualquier causa en las cohortes con mayor consumo de vegetales. Estos resultados se obtuvieron también en población diabética con reducción de todos los factores de riesgo y de la mortalidad vascular<sup>65,66</sup> (2++).

El estudio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), valoró el efecto de un mayor consumo de frutas y verduras sobre la presión arterial. La dieta rica en frutas y verduras redujo la PAS en 2,8 mmHg y en 1,1 mmHg la PAD<sup>60</sup> (1+).

Estudios posteriores, tanto de tipo poblacional<sup>67</sup> como ensayos clínicos<sup>68</sup>, han corroborado esta asociación beneficiosa entre el consumo de frutas y verduras y la tensión arterial.

### Pescado

La relación inversa entre el consumo de pescado y los episodios cardiovasculares se ha constatado en poblaciones que presentan una baja incidencia de cardiopatía isquémica asociada a una alta ingesta de pescado.

En un ensayo sobre dieta y reinfarto, la mortalidad a los 2 años se redujo en un 29% entre los supervivientes de un primer infarto de miocardio a los que se aconsejó consumir pescado azul al menos 2 veces por semana.

### Los frutos secos

Los frutos secos son ricos en ácidos grasos poliinsaturados. Por lo tanto, a través del consumo de frutos secos, sin un aumento del contenido calórico total de la dieta, se reduce la colesterolemia.

También son ricos en otros componentes beneficiosos para la salud cardiovascular, como arginina (precursor del ácido nítrico, el vasodilatador endógeno), ácido fólico (contribuye a reducir la homocisteinemia), vitamina E y polifenoles antioxidantes, fitoesteroles y otros compuestos<sup>69</sup>.

Existen evidencias epidemiológicas en estudios prospectivos de seguimiento de cohortes de que el consumo frecuente de nueces reduce el riesgo de enfermedad coronaria. Las personas que comían frutos secos cinco o más veces a la semana, mostraban una reducción del 50% de enfermedad coronaria en relación con los que nunca los consumían<sup>70</sup> (2++).

No hay diferencias significativas en el efecto beneficioso en función del tipo de fruto seco estudiado.

Los estudios preliminares disponibles hasta la fecha muestran que la incorporación de frutos secos a la dieta en cantidades de hasta 50 gramos diarios no incrementa el peso, tanto por su efecto saciante como por inducir una discreta mala absorción de grasa<sup>71</sup>.

Estudios clínicos de intervención dietética a corto y medio plazo en voluntarios sanos muestran que el consumo diario de una cantidad razonable de frutos secos tiene un efecto reductor de la colesterolemia<sup>72-74</sup> (1-).

### El Café

El consumo moderado de café (hasta 3 tazas al día) no parece tener una especial incidencia en la mortalidad cardiovascular, en el infarto agudo de miocardio, en el ictus, en la fibrilación auricular (FA) o en la HTA. (2++)

En el seguimiento y control de la HTA, el consumo de café puede producir una elevación transitoria de las cifras de PA que debe ser considerada en la toma de decisiones clínicas sobre el diagnóstico y tratamiento.

El café contiene sustancias con efectos beneficiosos para la salud (antioxidantes) y otras como la cafeína con un balance controvertido entre riesgos y beneficios.

La relación entre el consumo de **café y la mortalidad cardiovascular** y el consumo de **café y la enfermedad coronaria** ha sido objetivo del estudio prospectivo basado en las cohortes del Health Professional Follow-up Study y del Nurses' Health Study. Más de 44 mil hombres y cerca de 85 mil mujeres fueron seguidos durante 18 y 24 años respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre el consumo de café (desde < 1 taza/mes hasta > 6 tazas/días) y la mortalidad CV total, ni tampoco con la enfermedad coronaria<sup>75</sup> (2++).



La relación entre el consumo de **café y el ictus** ha sido también valorada en estudio de cohortes del Nurses' Health Study. Se observó una relación inversa de escasa magnitud entre el consumo de café y la incidencia de ictus<sup>76</sup>(2++). Otro estudio de cohortes reciente no encuentra relación significativa entre el café y el ictus.

La relación entre **el consumo de café y la incidencia de FA** se observó en un estudio de casos y controles. Sin embargo existe controversia sobre este tema<sup>77</sup>(3). En un amplio estudio prospectivo (casi 48 mil sujetos) que relacionaba esta arritmia con el consumo de bebidas con contenido en cafeína, no se encontraron diferencias significativas<sup>78</sup>(2+).

En cuanto a los **efectos sobre la TA** algunos estudios se ha observado un efecto presor transitorio del café en las cifras de presión arterial. En relación a los valores basales, tras 4 h de ingesta de café la TAS puede permanecer elevada unos 3-15 mmHg y la TAD unos 4-13 mmHg<sup>79</sup> (1+).

El consumo crónico y habitual de café no se ha asociado con el aumento de riesgo de HTA. Este hecho se ha podido constatar tanto en estudios de cohortes<sup>80</sup>(2++) como en un metanálisis de ensayos clínicos<sup>81</sup> (1+).

### El Té

El consumo de té ha sido relacionado de forma inversa con la mortalidad cardiovascular y la incidencia de ictus.

El efecto beneficioso del té está relacionado con su riqueza en flavonoides.

En un estudio prospectivo reciente de seguimiento durante 13 años de una cohorte de más de 37 mil personas, el consumo de más de 6 tazas al día de té se asoció a la mayor disminución de la mortalidad cardiovascular<sup>82</sup>(2+). Por otro lado, en un metanálisis de estudios observacionales, se demostró que las personas que toman más de 3 tazas al día de té, presentan un 21% menos de riesgo de padecer un ictus, en comparación con aquellas personas que consumen < 1 taza/día<sup>83</sup> (2++).

### Eficacia de la Intervención

**El asesoramiento dietético** es la base de la intervención en la alimentación<sup>84</sup>(1+). Cualquiera que sea la forma de administrar este asesoramiento (personalizado, grupal o por escrito), en comparación con ningún asesoramiento o un asesoramiento menos intenso, produce una mejoría en los FRCV y en los hábitos dietéticos. Se pueden introducir cambios en los hábitos alimentarios de forma que aumenta la ingesta de fruta, verdura y de fibra, así como disminuir el aporte calórico total y de grasas saturadas<sup>85</sup>(1++).

Cuando se consigue disminuir o modificar la ingesta de grasas (reduciendo las grasas saturadas y reemplazándolas parcialmente por insaturadas), se observan pequeñas pero potencialmente importantes reducciones de los FRCV<sup>86</sup>(1++).

Cuando el asesoramiento dietético es proporcionado por dietistas, se consiguen mayores cambios en la alimentación que cuando es proporcionado en las consultas médicas<sup>87</sup>(1++).

## Recomendaciones Alimentación

Se recomienda aconsejar una dieta rica y variada siguiendo el patrón de la dieta mediterránea:

- Limitar la ingesta de grasas procedentes de lácteos y carnes.
- Potenciar la selección de lácteos desnatados y semidesnatados.
- Potenciar la selección de carnes más magras como el pollo, el pavo, conejo o avestruz.
- Evitar aceites y grasas hidrogenadas (pastelería y bollería industrial, precocinados y aperitivos).
- Se recomienda el empleo del aceite de oliva en cantidades moderadas.
- Se recomienda el consumo regular de pescado (al menos 2 veces/semana).
- Se recomienda el consumo diario de frutas y verduras (400 g/día) o 5 raciones/día.
- Se recomienda reducir el consumo de sal a cantidades menores de 6 g/día.
- Se recomienda el consumo regular de legumbres y cereales integrales.

**A**

Se recomienda el consumo diario de 50 grs de frutos secos, sin que esto suponga un exceso del contenido calórico total de la dieta.

**B**

A todas las personas con desviaciones importantes de su perfil alimentario, se les debe realizar al menos una intervención breve, de intensidad baja o moderada.

**B**

Las intervenciones sobre hábitos dietéticos deben dirigirse también hacia el ámbito familiar de la persona.

**D**





### Actividad Física

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

La actividad física regular ha demostrado una amplia variedad de efectos beneficiosos en la evolución de la aterosclerosis, con efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovascular y en la mejora de la calidad de vida.

En cualquier caso, la actividad física produce cambios en el perfil lipídico, desciende los TG y las concentraciones de CT, elevando las cifras de cHDL<sup>90,91</sup>(1+).

### Hipertensión Arterial

Disponemos de numerosas evidencias que demuestran un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica con una actividad física moderada o intensa. En los metanálisis se ha observado una reducción en ambos componen-



Además, estudios observacionales han señalado que la práctica regular de actividad física se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares y de mortalidad total<sup>88</sup>.

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

En las personas de alto riesgo cardiovascular es especialmente necesario que el inicio del programa de la actividad física se realice con una actividad de baja intensidad con incremento progresivo en intensidad y duración a lo largo de varias semanas.

### Dislipemia

La actividad física ha demostrado cambios favorables en las distintas fracciones lipídicas, siendo el resultado más consistente un incremento en el cHDL, si bien se observa cierta variabilidad en los resultados. En un metanálisis, 24 de 51 estudios mostraron un aumento del cHDL de forma significativa, pero en un rango global que variaba entre -5.8% a +25%. En este metanálisis no fue posible establecer una relación dosis-respuesta entre duración, intensidad o frecuencia del ejercicio y respuesta de las fracciones lipídicas<sup>89</sup> (1+).

Las reducciones del cLDL, triglicéridos y colesterol total han sido observados con una mayor variabilidad, existiendo pues una marcada inconsistencia en la respuestas de estas fracciones lipídicas en respuesta al ejercicio físico.

tes de aproximadamente 5/3 mmHg respectivamente con una actividad física regular de intensidad moderada<sup>92,93</sup>. Este efecto se ha observado tanto en personas normotensas como en hipertensas, con o sin sobrepeso e independientemente de la raza o grupo étnico pero sin relación entre la frecuencia o intensidad de la actividad<sup>93</sup>. El efecto es más acentuado en las personas que parten de un mayor nivel basal de presión arterial<sup>93,94</sup>(1++).

### Diabetes Mellitus

Existen evidencias de que la actividad física regular reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2<sup>95,96</sup>, especialmente en la población de mayor riesgo de desarrollar diabetes (1++).

También existen evidencias procedentes de estudios de cohortes del efecto beneficioso del ejercicio físico en las personas con diabetes, especialmente en el perfil metabólico glucídico, peso corporal, calidad de vida, eventos cardiovasculares y mortalidad total<sup>97,98</sup>. Además, metanálisis de estudios de intervención han demostrado que el ejercicio mejora significativamente el control glucémico y reduce el tejido adiposo, incluso sin pérdida de peso<sup>99</sup>(1++).

Realizar al menos 120 min/sem de ejercicio físico reduce el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular y una mejor condición física se asocia a una disminución del riesgo de muerte<sup>100</sup>(1++).

Aunque clásicamente se ha recomendado preferentemente la práctica de ejercicio de carácter aeróbico, nuevas evidencias han demostrado efectos beneficiosos de la combinación de ejercicio aeróbicos y ejercicios de fuerza muscular (con pesos bajos y altas repeticiones)<sup>95,101</sup>(1+).



### Recomendaciones Actividad Física

|  |          |
|--|----------|
| Se debe de aconsejar realizar al menos 150 min/sem. de ejercicio aeróbico moderado-intenso en al menos 3 días/sem, sin dejar más de dos días consecutivos entre cada sesión de actividad física aeróbica.  | <b>B</b> |
| La actividad física recomendada incluye aquella que puede ser incorporada en la vida diaria de la persona (caminar deprisa, subir escaleras, etc.).  | <b>B</b> |
| Si no existen contraindicaciones, además de la actividad aeróbica se han de realizar entrenamiento de resistencia de moderada-intensa al menos 2-3 días/sem.   | <b>B</b> |
| En personas hipertensas se han de evitar la práctica de ejercicio anaeróbico de alta intensidad así como aquellos que exijan maniobra de Valsalva.   | <b>B</b> |
| La persona debe de ser advertida de los efectos de los fármacos que puedan interferir en la actividad física (especialmente estatinas, beta-bloqueantes y diuréticos).   | <b>C</b> |
| El consejo para realizar actividad física debe tener presente las necesidades, preferencias y circunstancias de la persona, y los objetivos deben de ser acordados con ella.   | <b>C</b> |
| El consejo nutricional ha de ser combinado con el consejo de actividad física y ha de contemplar la reducción de ingesta calórica en los casos de sobrepeso u obesidad.  | <b>C</b> |
| Al menos 150 min/semana de actividad física moderada a intensa ha de ser realizada como parte de los cambios en los estilos de vida para prevenir la DMT2 en las personas adultas de alto riesgo.  | <b>A</b> |
| Antes de llevar a acabo una actividad física más intensa de lo que supone el caminar de forma rápida ("brisk walking"), las personas con diabetes y hábito sedentario se podrán beneficiar de una valoración médica más profunda.  | <b>C</b> |
| El ejercicio físico supervisado y combinando actividades aeróbicas y de resistencia pueden conferir beneficios adicionales. Las personas con diabetes deben de ser animadas a aumentar su actividad física diaria no estructurada. Ejercicios de flexibilidad pueden ser incluidos en los planes.  | <b>C</b> |
| Las personas con diabetes que no utilicen insulina o secretagogos es improbable que sufran hipoglucemias relacionadas con la actividad física. Las personas en tratamiento con insulina y/o secretagogos deben de ser advertidas de la necesidad de suplementos de carbohidratos durante y después del ejercicio para prevenir la hipoglucemia.            | <b>C</b> |
| Los ajustes de la dosificación de los fármacos para prevenir hipoglucemias relacionadas con el ejercicio puede ser necesario en pacientes en tratamiento con insulina y/o secretagogos. La mayoría de la medicación prescrita para los problemas de salud concomitantes no afectan al ejercicio, excepto beta-bloqueantes, algunos diuréticos y estatinas. | <b>C</b> |
| Las personas diabéticas con retinopatía proliferativa no controlada deben evitar actividades que aumenten la presión intraocular y el riesgo de hemorragia.  | <b>C</b> |
| La presencia de microalbuminuria per se no es necesariamente una causa de contraindicación de ejercicio.   | <b>C</b> |



## Peso Corporal

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

El método más usado para definir y clasificar la obesidad es el Índice de Masa Corporal (IMC): peso (Kg)/talla<sup>2</sup> (metros). Se acepta como punto de corte para la obesidad un valor de IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>.

Según su magnitud se clasifica en:

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Normopeso</b>          | IMC entre 18,5 – 24,9 Kg/m <sup>2</sup> . |
| <b>Sobrepeso</b>          | IMC entre 25 – 29,9 Kg/m <sup>2</sup> .   |
| <b>Obesidad grado I</b>   | IMC entre 30 – 34,9 Kg/m <sup>2</sup> .   |
| <b>Obesidad grado II</b>  | IMC entre 35 – 39,9 Kg/m <sup>2</sup> .   |
| <b>Obesidad grado III</b> | IMC $\geq$ 40 Kg/m <sup>2</sup> .         |

La importancia de la obesidad viene dada por asociarse a complicaciones crónicas, entre las que cabe destacar las enfermedades de origen ateroesclerótico y los factores de riesgo relacionados, como la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial. También puede relacionarse con la coleditiasis, la osteoartrosis, la insuficiencia cardíaca, el síndrome de apnea del sueño, algunos tipos de cánceres, la esterilidad y alteraciones psicológicas.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos poblacionales observan que la mortalidad empieza a aumentar cuando el IMC supera los 25 Kg/m<sup>2</sup>. Las personas con un IMC superior o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> presentan un incremento de la mortalidad<sup>102,103</sup> de entre 50-100% en comparación con la población con IMC entre 20-25 Kg/m<sup>2</sup>.

## La Obesidad Abdominal

Además del exceso de grasa corporal, su distribución constituye un predictor independiente de riesgo y morbilidad.

La localización central o abdominal se relaciona con más riesgo de mortalidad total, de enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión arterial<sup>104,105</sup>. La medición más fiable es la circunferencia de la cintura abdominal.

La relación entre el riesgo cardiovascular con el peso corporal y el perímetro abdominal, se expresa en la siguiente tabla<sup>106</sup>.

| Clasificación | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Hombres PA 94 - 102 cm<br>Mujeres PA 80 - 88 cm | Hombres PA > 102 cm<br>Mujeres PA > 88 cm |
|---------------|--------------------------|---|---|
| Peso Normal   | 18,5 – 24,9              |   |   |
| Sobrepeso     | 25,0 – 29,9              | Riesgo aumentado                                | Riesgo Alto                               |
| Obesidad      |                          |   |   |
| Grado I       | 30,0 – 34,9              | Alto  | Muy Alto                                  |
| Grado II      | 35,0 – 39,9              | Muy Alto  | Muy Alto                                  |
| Grado III     | $\geq$ 40                | Extremadamente Alto                             | Extremadamente Alto                       |

PA: Perímetro abdominal

Otras medidas antropométricas permiten cuantificar la obesidad abdominal. Una de ellas, analizada en el estudio de cohortes de CDC de Canarias, es la relación entre el perímetro abdominal y la estatura (ratio abdomen/estatura). Aunque este índice se relaciona bien con el riesgo cardiovascular y los factores de riesgo, se necesitan estudios prospectivos en otras poblaciones que permitan generalizar su uso<sup>107</sup>.

## Factores dietéticos asociados a la obesidad

Existe una asociación entre los siguientes componentes de la dieta y la obesidad<sup>108</sup>(2 ++):

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

## Actividad física

Hay probablemente una relación causal entre la inactividad física y la obesidad.

El ver la televisión se ha identificado como una forma de comportamiento sedentario que puede asociarse con picotear alimentos hipercalóricos. No todos los estudios de cohortes han sido consistentes en demostrar una asociación entre la visión de televisión y la ganancia de peso<sup>108</sup>(2 ++).

## Tratamiento del Sobrepeso y Obesidad

### Efectos beneficiosos de la pérdida de peso

Disminuciones moderadas y mantenidas del peso (5 Kg) dan lugar a los siguientes beneficios en salud<sup>109</sup>(1+):

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



una disminución de PAS de 6 mmHg y de PAD de 4,6 mmHg.

- Mejoría del control glucémico.
- Disminuye el riesgo de desarrollar DM tipo 2.

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

Una revisión sistemática evaluó la eficacia de largo plazo de distintos métodos para perder peso así como sus efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular<sup>110</sup>. 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 de al menos 5 kg de peso sobre los factores de riesgo cardiovascular es mayor en el grupo de pacientes de alto riesgo.

Los objetivos de la pérdida de peso deberían basarse en el riesgo individual y en la comorbilidad, más que sólo en el peso<sup>110,111</sup>:

- En pacientes con IMC 25-35 kg/m<sup>2</sup>, la comorbilidad asociada a la obesidad es poco probable, y una pérdida de peso del 5-10% (5-10 Kg) es suficiente para disminuir el riesgo metabólico y cardiovascular.
- En pacientes IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> la comorbilidad es más frecuente y, por tanto, las intervenciones para bajar peso deberían estar dirigidas a mejorar estas comorbilidades. En estas personas será necesario pérdidas mayores del 15-20% del peso (siempre más de 10 kg) para mejorar la morbilidad.

### Modificaciones dietéticas

Se recomendará una alimentación hipocalórica equilibrada y variada<sup>112,113</sup>, repartida en 5 comidas al día, con una ingesta abundante de líquidos y fibra.

Desde el punto de vista energético, la restricción será de 500 a 1000 kcal/día respecto a la dieta habitual, lo que supondría una pérdida ponderal de 0,5 -1 Kg/semana, representando un promedio de un 8-10 % del peso corporal inicial en un plazo de 6 meses. Esta limitación energética no debería constituir un aporte inferior a 1200-1600 Kcal/día en hombres y 1000-1200 Kcal/día en mujeres.

Dietas muy hipocalóricas (< 800 Kcal/día), aunque se asocian a una reducción mayor de peso en los primeros 3-4 meses, esta reducción no se mantiene al año.

Las dietas con bajo contenido en carbohidratos y alto en proteínas son más eficaces que las dietas de bajo contenido en grasas y alto en carbohidratos en los primeros seis meses. Sin embargo, no hay diferencias entre ambas estrategias al año de seguimiento. A largo plazo, más de dos años, lo que resulta eficaz es la reducción calórica to-

tal independientemente de la composición de macronutrientes (1++)<sup>114</sup>

### Actividad física

El ejercicio físico contribuye a la pérdida de peso y a su mantenimiento y es más efectivo cuando se acompaña de una dieta (1++).

Se recomienda potenciar la actividad física cotidiana (subir escaleras, caminar) así como el ejercicio programado en el que se mueven grandes masas musculares (andar de prisa, correr, nadar, ciclismo, golf,...) al menos durante 3 horas a la semana, controlando la frecuencia cardiaca según la fórmula (Frecuencia cardiaca máxima = 220 - edad (años) x 0,7).

Para la persona obesa no entrenada, lo ideal sería caminar 5 Km/día (consumo de 100-200 Kcal/día) e ir aumentando paulatinamente la duración, la intensidad y la distancia.



### Apoyo psicológico y modificaciones conductuales

Las personas con sobrepeso u obesidad se benefician de las intervenciones psicológicas, particularmente de las que utilizan estrategias conductuales y cognitivo-conductuales. Son más útiles cuando se combinan con medidas dietéticas y ejercicio físico<sup>115</sup> (1++).

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

### 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/m<sup>2</sup> con morbilidad o IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> sin ella (1+).

El Orlistat combinado con dieta y ejercicio produce 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 vs 3,0 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 diastólica<sup>116</sup>.



| Recomendaciones Peso Corporal   |          |
|---|----------|
| El índice de Masa Corporal (IMC) es la medida antropométrica que debe ser utilizada para medir y clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.  | <b>B</b> |
| A todas las personas con sospecha de sobrepeso se les debe medir el perímetro abdominal para detectar si tienen o no obesidad abdominal.  | <b>C</b> |
| A las personas con sobrepeso u obesidad se les debe aconsejar que reduzcan: <ul style="list-style-type: none"> <li>- La ingesta de alimentos de alta densidad energética (alimentos grasos y que contengan grasa animal, alimentos precocinados y bebidas azucaradas).</li> <li>- El consumo de comida rápida "Fast food".</li> <li>- La ingesta de alcohol.</li> </ul> | <b>B</b> |
| A las personas con sobrepeso u obesidad se les debe aconsejar que se mantengan físicamente activas y reduzcan los hábitos sedentarios, incluido el ver la televisión.   | <b>B</b> |
| Los programas para bajar peso deben incluir actividad física, cambios dietéticos y de hábitos   | <b>A</b> |
| Las intervenciones dietéticas para perder peso deben estar calculadas para producir un déficit de 600 Kcal/día  | <b>A</b> |
| Los programas de pérdida de peso deben estar adaptados a las preferencias individuales de cada persona  | <b>D</b> |
| A las personas con sobrepeso y obesidad se les debe prescribir una actividad física equivalente a 1.800-2.500 kcal/semana, correspondiente a una actividad física moderada de 225 - 300 min/semana  | <b>A</b> |
| En pacientes con IMC > 28 kg/m <sup>2</sup> y comorbilidad ó IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> el orlistat podría ser considerado como un adyuvante de las intervenciones en estilo de vida.   | <b>A</b> |
| A las personas obesas en tratamiento para perder peso se les debe recomendar controlar periódicamente su propio peso.   | <b>B</b> |

## Hipertensión Arterial

La clasificación de la TA queda definida según muestra el cuadro siguiente:

| Categoría         | TAS (mmHg) | TAD (mmHg) |
|-------------------|------------|------------|
| Óptima            | <120       | <80        |
| Normal            | <130       | <85        |
| Normal-elevada    | 130-139    | 85-89      |
| Hipertensión:     |            |            |
| Estadio o grado 1 | 140-159    | 90-99      |
| Estadio o grado 2 | 160-179    | 100-109    |
| Estadio o grado 3 | ≥ 180      | ≥110       |

Se clasificará al paciente dentro de la categoría que incluya a la TA sistólica o diastólica más elevada.

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

### Objetivo de la TA

Existe suficiente evidencia para recomendar como objetivo el disminuir la TAS por debajo de 140 mmHg y la TAD de 90 mmHg en todas las personas hipertensas, tanto de riesgo cardiovascular moderado como alto<sup>118-123</sup>. La evidencia sólo está ausente en la población anciana, en los que el beneficio de bajar la TAS por debajo de 140 mmHg no se ha estudiado, pues el objetivo en estos pacientes y en los diferentes estudios han sido descensos de TAS menores de 150 o incluso 160 mmHg<sup>124-133</sup>. A pesar de ello, las diferentes guías recomiendan el mismo objetivo que en el resto de la población<sup>134</sup>.

En las personas diabéticas siguen existiendo dudas sobre cuál debe ser el objetivo de la TA. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión señalan que el objetivo de <130/80 mmHg puede ser razonable, pero dada la falta de evidencia y los resultados controvertidos en algunos subestudios (ver apartado de diabetes), establecen como objetivos más prudentes cifras objetivo para todas las personas hipertensas las de TAS: 130-139 mmHg y TAD: 80-85 mmHg, (lo más bajo posible en este rango)<sup>134</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

En relación a los hábitos y estilos de vida, de forma global, tras revisar 98 ensayos que incluyeron 7.993 participantes, se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas a corto plazo mediante dieta y ejercicio, terapias de relajación y reducción de sodio y ejercicio. La reducción media de la TA podría oscilar entre 2 y 9 mmHg. A nivel individual, hasta un 25% de los pacientes podrían lograr una reducción de la TAS superior a 10 mmHg con una intervención combinada de dieta y ejercicio<sup>135</sup>(1+).

Una revisión sistemática de 72 Ensayos Clínicos Aleatorizados<sup>136</sup> cuyos objetivos fueron determinar la efectividad de las intervenciones para mejorar el control de la presión en pacientes con hipertensión y evaluar la efectividad de los recordatorios en mejorar el seguimiento de los pacientes con hipertensión obtuvo las siguientes conclusiones:

- Las consultas de medicina de familia necesitan un sistema organizado de revisión y seguimiento regular de sus pacientes antihipertensivos. La terapia farmacológica debería ser implementada por medio de una atención intensa y escalonada cuando los pacientes no alcanzan las Tensiones Arteriales objetivo (1+).



- La automonitorización y los recordatorios de citas pueden ser útiles junto a las estrategias arriba mencionadas para mejorar el control de la tensión arterial, pero requieren futuras evaluaciones (1-).

### Tratamiento farmacológico

En la mayoría de las personas hipertensas la intervención farmacológica se hace necesaria. Los estudios epidemiológicos publicados y los ensayos demuestran de forma concluyente que una reducción sostenida de la presión mediante fármacos reduce la incidencia del ictus, enfermedad arterial coronaria y la mortalidad. El grado de beneficio generalmente depende del riesgo cardiovascular global de la persona. A cualquier edad, cuanto mayor es el riesgo cardiovascular mayor es el beneficio potencial del tratamiento<sup>137,138</sup>(1++).

El beneficio del tratamiento farmacológico de la HTA en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está claramente demostrado en varios metanálisis<sup>139-142</sup>(1++). La evidencia sobre el beneficio del tratamiento antihipertensivo varía según las características de los pacientes, y es mayor en ancianos que en adultos jóvenes con HTA en estadios 1 y 2.

- En adultos jóvenes con HTA en estadios 1 y 2, con el tratamiento farmacológico de la HTA no se han detectado reducciones en la mortalidad o en la incidencia de eventos coronarios mayores<sup>135,141</sup> (1+).
- En mayores de 60 años, el tratamiento farmacológico reduce la incidencia de ictus, cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovascular<sup>143</sup> (1++).
- En mayores de 80 años reduce los eventos cardiovasculares, ictus y la insuficiencia cardiaca, pero no los eventos coronarios ni la mortalidad total<sup>135</sup> (1++).
- El tratamiento de la HTA sistólica aislada reduce el riesgo de ictus y cardiopatía isquémica<sup>135,144</sup> (1++).

### Betabloqueantes

El tratamiento de la hipertensión con betabloqueantes frente a placebo está asociado con una disminución de los eventos cardiovasculares a largo plazo<sup>127,140,145-149</sup>(1++).

Algo bien diferente ocurre con la mortalidad, ya que si algunos estudios han demostrado disminuir la mortalidad total frente a placebo en pacientes tratados con metoprolol o propranolol<sup>145,146</sup> (1+), dos recientes revisiones<sup>149,150</sup> no encuentran diferencias en cuanto a mortalidad total al compararla con placebo, sin bien específica que la gran mayoría de los estudios incluidos en la revisión se han realizado con atenolol.

Un reciente metanálisis<sup>151</sup> de 147 ensayos aleatorizados mostró sólo una ligera inferioridad de los betabloqueantes en la prevención del ictus (17% de reducción frente al 29%) con el resto de antihipertensivos, y efectos similares en la prevención de enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca (1++).

Comparados con los IECA, ARA 2 y calcioantagonistas, los betabloqueantes muestran una menor protección de daño orgánico subclínico, presentan peores resultados en

reducción de la HVI<sup>152</sup>, engrosamiento IM carotídeo<sup>153</sup> o rigidez aórtica<sup>154</sup>.

Todos estos resultados se deben valorar teniendo en cuenta que los betabloqueantes carecen de efecto de clase.

### Tiazidas

Las tiazidas tanto a dosis bajas como altas, reducen la aparición de ictus, insuficiencia cardiaca y mortalidad cardiovascular, mientras que reducen la incidencia de cardiopatía isquémica y la mortalidad total solo a dosis bajas, y tanto en pacientes jóvenes como ancianos<sup>140,155,156</sup>(1++).

Respecto a las dosis recomendadas de inicio (12,5 o 25 mg/día para la clortalidona o la hidroclorotiazada y 1,5 o 2,5 mg/d para la indapamida), sólo existen estudios con la clortalidona y la indapamida<sup>135</sup>.

Si existe enfermedad renal con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, las tiazidas pierden su efectividad. En estos casos, los diuréticos del asa si mantienen su eficacia, aunque se precisen en ocasiones dosis muy superiores a las habituales.

### Inhibidores del sistema renina angiotensina

Tanto los IECA como los ARA 2 producen descensos de la TA a nivel periférico similares entre ellos y con los principales grupos de fármacos antihipertensivos<sup>157</sup> (1++). El aliskiren descende la TA de forma similar a los IECA y ARA2<sup>158</sup>.

En pacientes jóvenes, donde el tratamiento farmacológico no ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, los IECAS consiguen descenso de TA superiores al resto de agentes farmacológicos<sup>135</sup> (1+).

Un análisis combinado de los estudios STOP-2<sup>159</sup> y ABDC<sup>160</sup> mostró una reducción en el riesgo de cardiopatía isquémica en los pacientes asignados a recibir un IECA (1+), dato semejante al obtenido en el segundo estudio clínico australiano (ANBP-2)<sup>161</sup>. En diversos estudios y metanálisis<sup>162-165</sup>, los ARA 2 han mostrado la misma eficacia de los IECA.

No existen estudios en la actualidad con el aliskiren que demuestren su eficacia en disminuir eventos vasculares en pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular.

En el ALLHAT<sup>166</sup>, el IECA se asoció a una mayor tasa de enfermedad cardiovascular combinada, ictus e insuficiencia cardiaca frente a la clortalidona (1+).

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

### Calcioantagonistas

Metanálisis recientes<sup>149,167-169</sup> sugieren que los CA dihidropiridínicos pueden tener ventajas frente a otros antihipertensivos en la prevención de ictus (1++). Sin embargo parecen ser menos eficaces en la prevención de insuficiencia cardiaca de nueva aparición<sup>167,168</sup>.



En pacientes mayores, los calcioantagonistas han mostrado reducir los eventos cardiovasculares en igual medida que las tiazidas y superior al resto de los antihipertensivos<sup>135</sup>(1++).

### Alfabloqueantes

En personas hipertensas con al menos un factor de riesgo cardiovascular, doxazosina en monoterapia es inferior al resto de antihipertensivos (tiazidas, calcioantagonistas e IECAs) en reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular y presenta un riesgo dos veces mayor de insuficiencia cardiaca que dosis bajas de clortalidona<sup>166</sup>(1+).

### Tratamiento combinado

Independientemente del fármaco utilizado, la monoterapia solo reduce eficazmente la TA en un limitado número de pacientes. La mayoría requerirá de al menos dos fármacos para conseguir el control de la TA<sup>170</sup>.

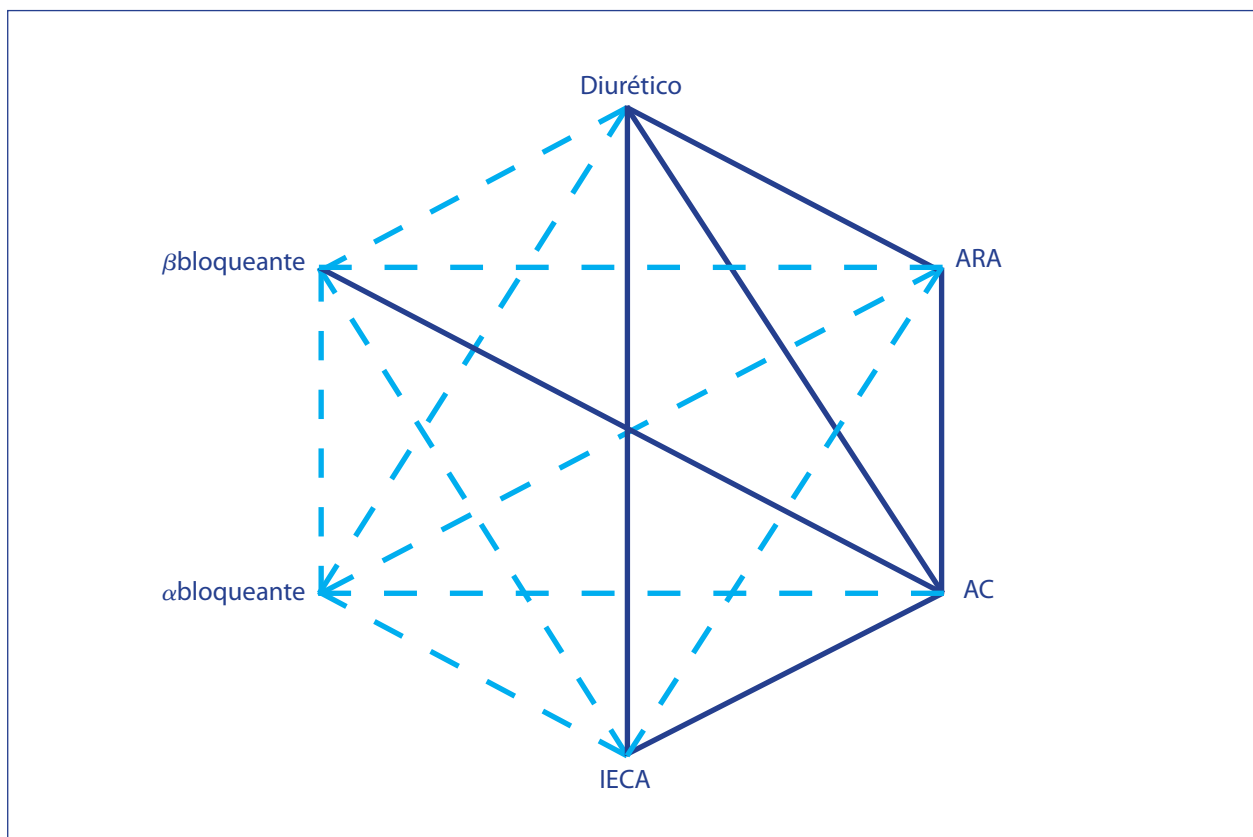
La combinación de dos fármacos antihipertensivos incrementa la reducción de la TA más que doblar la dosis de un solo fármaco<sup>171</sup>.

La Guía Europea de Hipertensión recomienda considerar como tratamiento inicial la combinación de dos fármacos cuando los hipertensos tienen una elevación de la TA en estadio 2 o 3, o un RCV alto<sup>134</sup>. Esta recomendación se basa en que la terapia combinada puede reducir la TA en un mayor grado y conseguir el objetivo de TA más rápidamente en pacientes de alto riesgo en los que puede ocurrir un evento en un corto intervalo de tiempo.

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

- Los IECA y los diuréticos disminuyen las complicaciones relacionadas con la diabetes en diabéticos tipo 2<sup>172</sup>(1+) y la morbilidad cardiovascular en población anciana<sup>132</sup>(1+).
- Los IECA y CA han demostrado resultados superiores en morbilidad cardiovascular comparados con un betabloqueante y un diurético<sup>170</sup>(1+) o un IECA y un diurético<sup>173</sup>(1+), sobre todo por reducción significativa de IAM. Además se ha observado que las personas hipertensas diabéticas presentan con esta combinación una mejor respuesta metabólica al test de sobrecarga de glucosa que aquellos pacientes con IECA y diurético<sup>174</sup>.
- Los ARA2 y diuréticos han mostrado beneficios en la reducción de ictus y deterioro cognitivo comparados con otros agentes<sup>175,176</sup>(1+).
- Los ARA2 y CA no presentan estudios sobre morbimortalidad cardiovascular. Ha demostrado ser capaz de reducir eficazmente la HTA severa<sup>177,178</sup>.
- Los CA con diuréticos. Un reciente estudio mostró una disminución de mortalidad cardiovascular, ictus e IAM, sin diferencias en insuficiencia cardiaca<sup>122</sup>(1+). Sin embargo, la mayor parte de su evidencia se basa en pequeños estudios farmacológicos.

No existen ensayos clínicos combinando CA dihidropiridinas y betabloqueantes cuyo objetivo sea determinar la disminución de la morbimortalidad cardiovascular o el descenso de las cifras de TA con dicha combinación.



Las siguientes combinaciones deben evitarse si no existen condiciones específicas en las que el beneficio supere su riesgo:

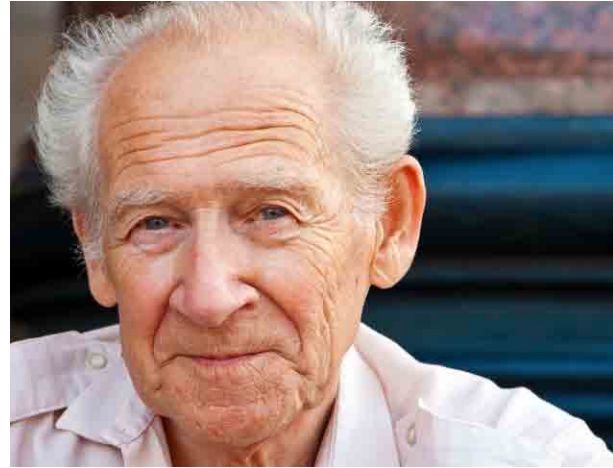
- Los betabloqueantes y los diuréticos tienen efectos adversos metabólicos y facilitan la aparición de diabetes, sobre todo en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico<sup>179-183</sup>.
- La combinación de IECA y ARA2 no mejoran los resultados medidos en morbilidad cardiovascular que cualquiera de ellos por separado, pero se acompaña de un mayor número de efectos adversos renales y discontinuación del tratamiento<sup>162,184</sup>(1+).
- Los betabloqueantes y los CA no dihipiridinas, por los efectos cronotrópicos negativos que poseen ambos grupos farmacológicos.
- La Asociación de IECA o ARA2 con Aliskiren está contraindicada en personas diabéticas o con ERC estadio  $\geq 3$ . No se recomienda así mismo su combinación en el resto de pacientes.

### Condiciones especiales

**Población anciana:** los CA y las tiazidas<sup>135</sup> son los fármacos que han demostrado disminuir un mayor número de eventos cardiovasculares en pacientes mayores. En edades superiores a 80 años, solo las tiazidas han demostrado beneficio en la disminución de la morbilidad cardiovascular<sup>132</sup>.

**Diabetes:** Un amplio metanálisis mostró equivalencias de los antihipertensivos pertenecientes a varias clases en la

prevención de eventos cardiovasculares en personas diabéticas<sup>167</sup> (1++). Los IECAS/ARA2 presentan una particular eficacia en la preservación de la función renal a largo plazo y de la excreción de proteínas en la orina<sup>172,185</sup>.



**Enfermedad Renal:** Las guías europeas comparten la recomendación de reducir la TA hasta el objetivo de 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad renal, aunque la evidencia es escasa<sup>134</sup>.

En varios estudios, tanto en nefropatía diabética como no diabética, se ha observado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina es superior para retardar la progresión del daño renal, reducir la proteinuria y la microalbuminuria y disminuir eventos cardiovasculares<sup>186-195</sup>(1++).

### Recomendaciones Higiénero-Dietéticas en HTA

|   |          |
|---|----------|
| Prescribir de 30 a 60 minutos de ejercicio dinámico de moderada intensidad (caminar, correr, bicicleta o nadar) cuatro a siete días a la semana, al margen de las actividades rutinarias de la vida diaria. | <b>D</b> |
| Mantener un peso corporal saludable (IMC: 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) y un perímetro abdominal menor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres reduce la HTA.   | <b>B</b> |
| Las estrategias para perder peso deberían ser multidisciplinarias e incluir educación dietética, incremento de actividad física e intervenciones en el comportamiento.                                      | <b>B</b> |
| Limitar el consumo de alcohol a dos Unidades o menos al día (no superar las 17 Unidades /semana en hombres y 11 Unidades /semana en mujeres).   | <b>B</b> |
| Consumir una dieta mediterránea rica en frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, fibra dietética y soluble, cereales integrales y que sea baja en grasas saturadas.                              | <b>B</b> |
| Consumir menos de 6 g de sal al día.  | <b>B</b> |
| No se recomiendan suplementos de potasio, calcio o magnesio en el marco del tratamiento de la HTA.  | <b>B</b> |
| En personas hipertensas en quienes el estrés puede contribuir a la elevación de la presión arterial, el manejo del estrés debería ser considerado como una intervención.                                    | <b>D</b> |
| Las intervenciones cognitivo-conductuales probablemente sean más efectivas cuando se emplean técnicas de relajación.  | <b>B</b> |

### Recomendaciones Generales al Tratamiento Farmacológico en HTA

|  |          |
|--|----------|
| El objetivo de la TA (excepto en personas mayores, diabéticas o enfermedad renal crónica) es < 140/90 mmHg.                              | <b>A</b> |
| El objetivo de la TA en personas mayores (excepto diabetes o enfermedad renal crónica) es < 140/90 mmHg.                                 | <b>D</b> |
| Las personas con RCV moderado e HTA en estadio 1, la terapia farmacológica debe iniciarse tras un periodo con cambios de estilo de vida. | <b>D</b> |
| Iniciar tratamiento farmacológico de forma inmediata si existe HTA en estadios 2 o 3.  | <b>D</b> |
| Iniciar tratamiento farmacológico de forma inmediata si existe RCV alto e HTA en estadio 1.  | <b>D</b> |





| <b>Recomendaciones Específicas al Tratamiento Farmacológico en HTA</b>  |                                       |
|---|---------------------------------------|
| La terapia inicial debería ser en monoterapia con fármacos de primera línea.  | <b>A</b>                              |
| Si la HTA se encuentra en estadio 2 o 3 o existe RCV alto, puede considerarse iniciar el tratamiento con dos fármacos.  | <b>D</b>                              |
| Son fármacos de primera línea, si no existe condición que aconseje otro tratamiento específico:   |                                       |
| - Calcioantagonistas dihidropiridinas y Tiazidas (clortalidona o indapamida) en mayores de 55 años.   | <b>A</b>                              |
| - IECAs/ARA2 en menores de 55 años.   | <b>B</b>                              |
| Si no se tolera o está contraindicado el fármaco seleccionado, se puede sustituir por otro de primera línea.  | <b>B</b>                              |
| Los betabloqueantes se consideran fármacos de primera elección en mujeres en edad fértil, pacientes con tono simpático aumentado o menores de 60 años con intolerancia o contraindicación a los IECAs/ARA2. | <b>D</b>                              |
| No se recomiendan como fármacos de primera línea los siguientes:  |                                       |
| - Alfabloqueantes.  | <b>A</b>                              |
| - Betabloqueantes en pacientes $\geq 60$ años.  | <b>A</b>                              |
| - IECAs/ARA 2 en pacientes de raza negra.   | <b>A</b>                              |
| Si no se consigue con monoterapia el objetivo terapéutico se deberá añadir un segundo fármaco (cualquiera de los de primera línea).   | <b>B</b>                              |
| Debe tenerse mucha precaución si se combinan los siguientes fármacos y tras valorar el balance riesgo/beneficio:  |                                       |
| - Betabloqueantes y CA no dihidropiridínicos  | <b>D</b>                              |
| - Betabloqueantes y diuréticos.   | <b>B</b>                              |
| - IECA y ARA 2.   | <b>A</b> (B en diabetes sin microalb) |
| Si no se ha controlado la TA con dos fármacos o existen efectos secundarios, se recomienda añadir un tercer fármaco.  | <b>D</b>                              |

| <b>Tratamiento de la HTA en el paciente con Enfermedad Renal Crónica no diabética</b>   |          |
|---|----------|
| El objetivo terapéutico es TA entre 130-139/ 80 - 85 lo más próximo posible al límite inferior.   | <b>C</b> |
| Si existe proteinuria $>1$ g, el objetivo de TA es menor de 130 – 80 mmHg.  |          |
| Si tiene proteinuria (excreción urinaria de proteínas mayor de 500 mg/24h o cociente albúmina/creatinina $> 30$ mg/g) empezar con IECAs.  | <b>A</b> |
| En caso de intolerancia a IECAs, empezar con ARA 2.   | <b>B</b> |
| En la mayoría de los casos la terapia combinada con otros antihipertensivos puede ser necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos. | <b>D</b> |
| Si se precisa añadir otro antihipertensivo se recomienda un diurético según estadio.  | <b>D</b> |
| Si existe sobrecarga de volumen el diurético del asa es una alternativa.  | <b>D</b> |
| En pacientes con enfermedad renal crónica no proteinúrica la combinación de un IECA y un ARA 2 no es recomendable.                        | <b>B</b> |

| <b>Tratamiento de la HTA en asociación con Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI)</b>  |          |
|---|----------|
| Las personas hipertensas con HVI deberían tratarse con terapia antihipertensiva para disminuir la tasa de eventos cardiovasculares.   | <b>C</b> |
| Se puede empezar usando, en orden de eficacia, IECAs/ARA 2, Antagonistas de los Canales del Calcio de acción prolongada, diuréticos tiazídicos o betabloqueantes. Vasodilatadores directos tales como hidralazina o minoxidil no deberían usarse. | <b>B</b> |

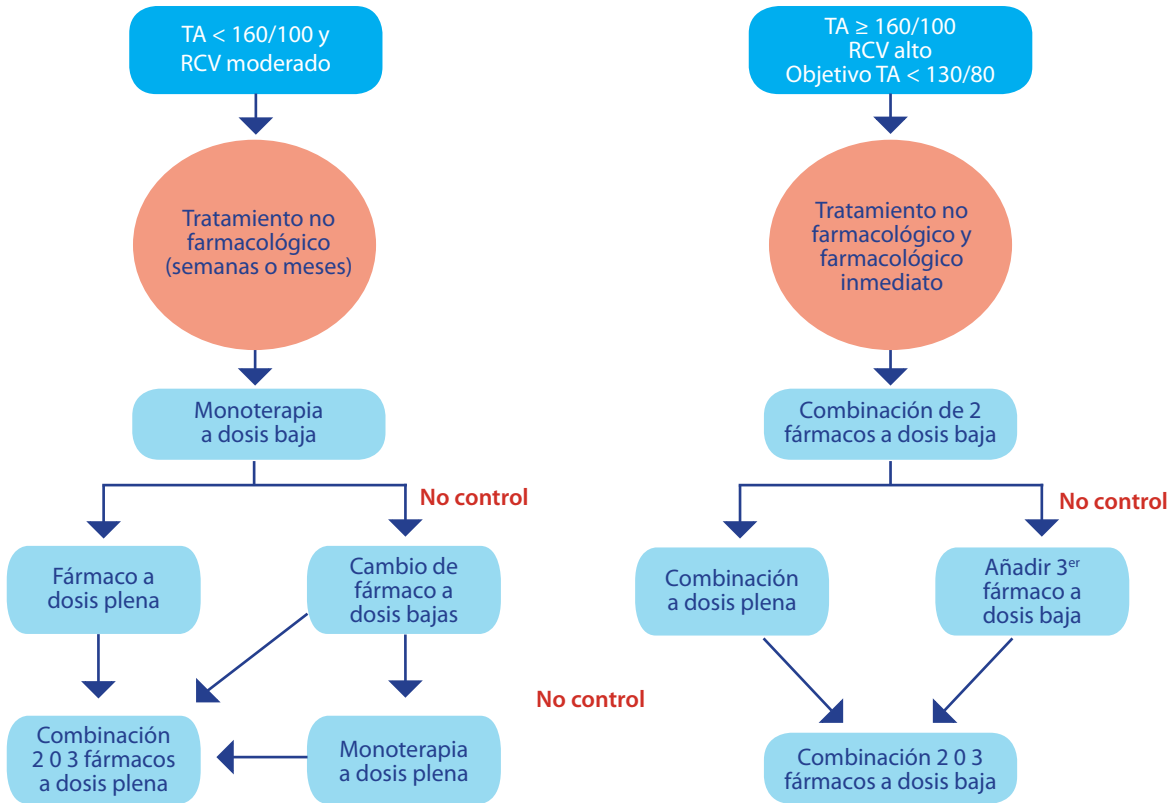
| <b>Tratamiento de la HTA del paciente con diabetes</b>   |   |
|--|---|
| Las personas con TA $\geq 140/90$ mmHg deben recibir terapia sobre estilos de vida y fármacos.                                 | <b>A</b>  |
| Las personas diabéticas deben mantener las cifras de Presión Arterial Diastólica entre 80-85 mmHg.                             | <b>B</b>  |
| Las personas diabéticas deben mantener las cifras de Presión Arterial Sistólica entre 130-139 mmHg.                            | <b>C</b>  |
| Se recomienda iniciar tratamiento con:   |   |
| Un IECA*.  | <b>A</b> ( $\geq 55$ años)<br><b>B</b> ( $< 55$ años) |
| Un ARA 2*.   | <b>A</b> (HVI y $\geq 55$ años)<br><b>B</b> (sin HVI) |
| Calcioantagonista dihidropiridínico.   | <b>A</b> ( $\geq 55$ años)<br><b>B</b> ( $< 55$ años) |
| Diurético tiazídico.   | <b>A</b> ( $\geq 55$ años)<br><b>B</b> ( $< 55$ años) |
| Si los fármacos anteriores no se toleran emplear:<br>Betabloqueante cardiosselectivo o CA no dihidropiridínico.                | <b>B</b>  |
| Excreción urinaria de albúmina elevada (cociente albúmina/creatinina $> 30$ mg/g) empezar con IECA o ARA 2                     | <b>A</b>  |
| Los alfabloqueantes no están recomendados como fármacos de primera línea en el tratamiento de la persona diabética hipertensa. | <b>A</b>  |

\*De elección por su papel nefroprotector

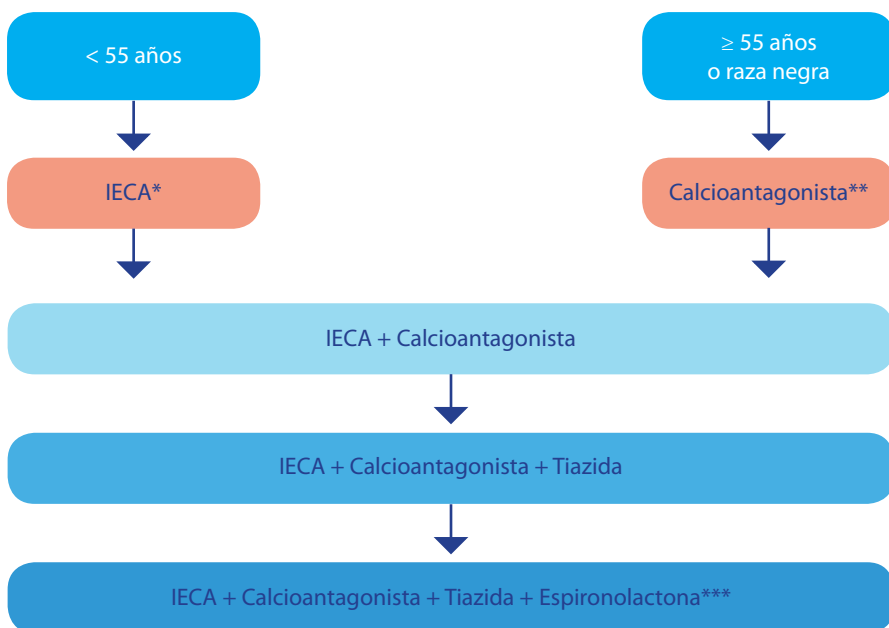


ALGORITMOS:

INICIO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



FÁRMACOS DE ELECCIÓN SI NO EXISTE SITUACIÓN CLÍNICA QUE ACONSEJE OTRA ALTERNATIVA



\*ARA2 si intolerancia al IECA. Betabloqueantes como alternativa en mujeres en edad fértil.

\*\* Tiazida si Insuficiencia Cardíaca (IC) o alto riesgo de IC o intolerancia al Calcioantagonista.

\*\*\* Si K en sangre > 4,5 mEq/L o FG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, tiazidas a dosis altas y si no las tolera betabloqueantes o alfabloqueantes.



## Dislipemia

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

| Hipercolesterolemia                                 |                               |
|---|-------------------------------|
| Colesterol Total < 200 mg/dl y cLDL < 100 mg/dl     | Cifras de colesterol normales |
| Colesterol Total 200-249 mg/dl ó cLDL 100-129 mg/dl | Hipercolesterolemia LÍMITE    |
| Colesterol Total ≥ 250 mg/dl ó cLDL ≥ 130mg/dl      | Hipercolesterolemia DEFINIDA  |

| Hipertrigliceridemia        |                                  |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Triglicéridos < 150 mg/dl   | Cifras de triglicéridos normales |
| Triglicéridos 150-199 mg/dl | Hipertrigliceridemia LÍMITE      |
| Triglicéridos ≥ 200 mg/dl   | Hipertrigliceridemia DEFINIDA    |

| Colesterol NO-HDL Elevado     |  |
|-------------------------------|--|
| Colesterol No-HDL ≥ 160 mg/dl |  |

| Dislipemia Mixta   |  |
|--|--|
| Colesterol Total ≥ 250 mg/dl y Triglicéridos ≥ 200 mg/dl |  |

| Dislipemia Familiar o Severa                    |  |
|---|--|
| Colesterol Total ≥ 320 mg/dl o cLDL ≥ 240 mg/dl |  |

| Colesterol HDL Bajo Aislado  |  |
|--|--|
| Cifras de Colesterol Total, cLDL y Triglicéridos normales o límites con colesterol HDL < 40 mg/dl en los varones y < 45 mg/dl en las mujeres |  |

## Evidencias Epidemiológicas

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que las poblaciones con niveles altos de colesterol sufren mayores tasas de enfermedad vascular comparada con poblaciones con niveles más bajos, y que niveles más altos de colesterol se asocian a un mayor riesgo de enfermedad coronaria<sup>196-200</sup>(2++).

Existe una clara asociación entre el aumento de colesterol total y cLDL y el riesgo de enfermedad coronaria, tanto en

pacientes sin enfermedad previa como en aquellos que ya han presentado algún evento cardiovascular<sup>198,201-203</sup>. Esta relación persiste de forma independiente del estado de tabaquismo, hipertensión o de la presencia o ausencia de enfermedad vascular<sup>197</sup>, y es aplicable tanto a hombres como a mujeres, si bien éstas suelen presentar un riesgo menor, sobre todo en edad premenopáusia (2++).

Se ha demostrado que existe una relación lineal y continua entre el riesgo relativo cardiovascular y las cifras de colesterol total, y que los beneficios relativos obtenidos



con la intervención farmacológica son similares independientemente del nivel basal del colesterol<sup>204,205</sup>(1+). Una asociación más débil se ha demostrado con la enfermedad cerebrovascular isquémica. Además, las personas con alto riesgo cardiovascular y niveles de colesterol LDL bajos o normales pueden beneficiarse de una mayor reducción del colesterol<sup>206,207</sup>, y, en términos absolutos, los beneficios son directamente proporcionales al riesgo individual y a la reducción de colesterol conseguida<sup>208,209</sup>(1++).

Un colesterol HDL bajo incrementa el riesgo cardiovascular, pero un colesterol HDL elevado no necesariamente implica un riesgo bajo, si bien cifras superiores a 60 mg/dl se consideran como un factor protector<sup>210</sup>.

Aunque disponemos de dos metanálisis que concluyen que los triglicéridos son un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular<sup>211,212</sup>, la asociación encontrada no es tan fuerte como lo es para la hipercolesterolemia<sup>213</sup> y los resultados de estos metanálisis han de tomarse con cautela dada la heterogeneidad de los estudios incluidos y los posibles sesgos introducidos por la variables no controladas, especialmente los niveles de glucemia y de colesterol HDL<sup>210,212</sup>.

Unos niveles de triglicéridos por encima de 150 mg/dl se consideran un marcador del incremento del riesgo cardiovascular, pero no se consideran un objetivo terapéutico<sup>210,214</sup>(4).

Un pilar básico en la intervención de la dislipemia lo constituyen los cambios de estilo de vida que más afectan al perfil lipídico: el patrón nutricional y el ejercicio físico.

El patrón nutricional para la intervención de la dislipemia ha sido definido ampliamente por diversos consensos de expertos y guías, mostrándose consistente la recomendación de la reducción y sustitución progresiva de las grasas saturadas, el aumento del consumo de fibra y la reducción, cuando está indicado, del peso corporal. Con estas medidas se puede lograr una reducción del cLDL de aproximadamente un 12%<sup>215</sup>(1+).

Los ácidos grasos saturados son la grasa que más eleva el colesterol. La adición de ácidos grasos poli-insaturados a la dieta disminuye el cLDL independientemente del contenido de ácidos grasos saturados de la dieta, pero los ácidos grasos mono-insaturados sólo disminuyen el cLDL cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados<sup>216</sup>(1+).

Se disponen de evidencias, soportadas por revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios de cohortes, que la ingesta abundante de frutas y verduras se asocia a una menor tasa de eventos cardiovasculares<sup>217-220</sup>(2+).

Estudios observacionales y una revisión sistemática han demostrado un incremento de las cifras de colesterol HDL en relación al consumo moderado de alcohol, asociándose un aumento de 4 mg/dl a un consumo medio de 30 gr. de alcohol al día<sup>221,222</sup>(2+).

La dieta mediterránea se considera un patrón dietético cardiosaludable de referencia, pues se asocia a una me-

nor incidencia de enfermedad cardiovascular e incluso de mortalidad coronaria en prevención secundaria<sup>223</sup>(1+). Este patrón dietético mejora el perfil lipídico aumentando el colesterol HDL y disminuyendo el colesterol LDL y los triglicéridos (2+).

La pérdida de peso mejora el perfil lipídico, con un mayor efecto sobre los triglicéridos y el colesterol HDL, de tal forma que por cada 1% de descenso en el peso corporal los triglicéridos disminuyen 0,9 mg/dl y el colesterol HDL aumenta 0,4 mg/dl<sup>215</sup>(1+).

Existen estudios observacionales y de intervención que demuestran una relación dosis-respuesta de carácter inverso entre actividad física y enfermedad cardiovascular<sup>224-226</sup>, tanto en duración como en intensidad (2+). La actividad física regular mejora del perfil lipídico mediante un aumento del colesterol HDL y una reducción del colesterol total y triglicéridos, y cuando la actividad es intensa, desciende el colesterol LDL<sup>227,228</sup>(1+).

### Evidencias de Intervención

Los grandes estudios más recientes de intervención con estatinas en prevención primaria han consolidado al colesterol LDL como la diana terapéutica, y han mostrado que por cada 1% de reducción en el colesterol LDL se reduce el riesgo relativo de eventos coronarios en 1%<sup>206,229-232</sup>(1++).

El colesterol no-HDL ha sido establecido por diversos paneles de expertos como un importante objetivo, aunque siempre como un objetivo secundario y una vez logrado el control de las cifras del colesterol LDL<sup>210,233,234</sup>. Son muy escasos los estudios que evalúan la relevancia clínica de este objetivo, aunque recientemente se ha publicado un metanálisis –que incluye estudios en prevención primaria y secundaria– con el objetivo de determinar la relación entre la reducción del colesterol no-HDL y la reducción del riesgo coronario con diversos fármacos hipolipemiantes. Este metanálisis señala una relación 1:1 entre el porcentaje de reducción del colesterol no-HDL y la reducción de enfermedad coronaria<sup>235</sup>(1+).

Diversos ensayos han demostrado que en población adulta con riesgo cardiovascular alto el tratamiento hipolipemiante disminuye los eventos coronarios<sup>207,229-231</sup>(1++).

En diversos metanálisis con estatinas se ha observado una reducción del riesgo relativo de mortalidad coronaria de aproximadamente del 25%-30%<sup>208,236,237</sup>. Sin embargo, para la mortalidad cardiovascular sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en dos ensayos<sup>207,238</sup> y para la mortalidad total sólo en uno de ellos pero que incluyó un perfil de pacientes no generalizable, pues se trataba de pacientes varones  $\geq 50$  años y mujeres  $\geq 60$  años, no diabéticos, con colesterol LDL  $< 130$  mg/dl y PCR ultrasensible  $> 2$  mg/dl<sup>207</sup>(1++). Por otro lado, la utilización de la PCR ultrasensible ha sido muy debatida (especialmente como variable modificadora y/o predictora de riesgo cardiovascular) y su relación con el tratamiento con estatinas, poco relevante<sup>239,240</sup>.



Existen metanálisis clásicos que valoran la eficacia del tratamiento hipolipemiante en la prevención primaria para la reducción de la mortalidad<sup>236,241</sup> y alguno de ellos exclusivos en población femenina<sup>242</sup>. Ninguno de ellos observaron una reducción significativa en la variable de mortalidad total. Pero en los últimos años se han conocido los resultados de diversos ensayos clínicos que han posibilitado analizar este efecto con mayor información. Así, se dispone de dos metanálisis recientes que muestran conclusiones opuestas en cuanto a los resultados de la intervención con estatinas y la reducción de la mortalidad total en prevención primaria. El primero de ellos demostró efectos positivos independientemente de la edad, el sexo o estado de diabetes<sup>243</sup> y el segundo, que incluyó prácticamente los mismos estudios, muestra que no existe disminución de mortalidad total<sup>244</sup>(1++).

Tres ensayos clínicos de prevención primaria han demostrado una reducción significativa en la incidencia de ictus con la intervención de estatinas en pacientes con alto riesgo cardiovascular, diabetes u otros factores de riesgo<sup>207,231,245</sup>(1+).

Se dispone de evidencia contrastada de que la terapia hipolipemiante con estatinas en prevención primaria en pacientes con diabetes produce una disminución significativa de eventos cardiovasculares<sup>206,245</sup>(1++).

Un metanálisis, que incluyó estudios de prevención primaria y secundaria, muestra que mayores reducciones del colesterol LDL mediante regímenes intensivos de tratamiento con estatinas producen mayores beneficios en la incidencia de cardiopatía coronaria, revascularización e ictus isquémico, con una reducción anual de un quinto por cada 1 mmol/L en estas variables. No hubo evidencia de un umbral en el intervalo del colesterol estudiado, lo que sugiere que la reducción de colesterol LDL en un 2-3 mmol/L reduciría el riesgo alrededor de 40-50%<sup>209</sup> (1+).

No existe una evidencia sólida de la efectividad del tratamiento hipolipemiante en las personas mayores de 70 años, y la decisión de iniciar la terapia con estatinas debe de estar basada en la estimación del riesgo basal, la expectativa y la calidad de vida. La edad por sí misma no es una contraindicación para el tratamiento farmacológico<sup>206,229</sup>(1+).

Las intervenciones con fibratos, ezetimiba y ácido nicotínico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular carecen de los estudios necesarios para aportar una evidencia consistente de su efectividad en variables clínicas y de su seguridad.

Aunque las estatinas son la piedra angular en la intervención farmacológica de la hipercolesterolemia, los fibratos deben de ser la primera opción farmacológica cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dl y hayan fracasado las medidas higiénico-dietéticas, evitando con ello la aparición de pancreatitis<sup>246</sup>(1+).

También los fibratos constituyen una alternativa terapéutica cuando el tratamiento con estatinas es inadecuado o está contraindicado<sup>247</sup> la otra opción farmacológica en

estos casos la constituye la ezetimiba<sup>247-249</sup>, si bien en la actualidad las evidencias de la efectividad en variables clínicas de la ezetimiba, al igual que del ácido nicotínico, se limitan a su uso en la prevención secundaria<sup>250</sup>.

No se disponen de estudios amplios y de calidad que aporten evidencias claras de los beneficios de la terapia hipolipemiante combinada en prevención primaria. En un ensayo clínico con pacientes con diabetes -un 35% de los pacientes en prevención secundaria-, la terapia combinada de estatinas y fibratos no demostró beneficios significativos<sup>251</sup>. Se dispone de una revisión sistemática



reciente que explora los beneficios y riesgos de la terapia combinada comparados a estatinas en monoterapia a dosis altas, concluyendo que no hay suficiente evidencia para apoyar los beneficios de la terapia combinada sobre la monoterapia de estatinas en altas dosis para obtener beneficios en variables de mortalidad, infarto de miocardio, ictus y procedimientos de revascularización<sup>252</sup>(1+).

La terapia combinada de estatinas con fibratos se asocia a una mayor incidencia de rabdomiolisis<sup>253</sup>(2++), siendo en menor grado cuando se asocia a fenofibrato<sup>254</sup> (2+).

Si bien se ha estimado una reducción importante de eventos cardiovasculares al añadir en la intervención hipolipemiante el incremento del colesterol HDL a la disminución del colesterol LDL<sup>255</sup> no se dispone de información concluyente, y un metanálisis más reciente, que incluyó estudios de prevención primaria y secundaria con diversos fármacos hipolipemiantes, no encontró asociación entre el incremento del colesterol HDL y la reducción de eventos cardiovasculares<sup>256</sup>(1+). Otro metanálisis exploró exclusivamente este efecto en las estatinas, observando que éstas no modifican el riesgo cardiovascular atribuible a un colesterol HDL bajo<sup>257</sup>(1+).

El efecto de los fármacos hipolipemiantes está relacionado con el riesgo basal absoluto, y el número de personas que se necesita tratar para obtener el beneficio esperado disminuye a medida que aumenta el riesgo basal<sup>258</sup>(1++).

## Recomendaciones Dislipemia

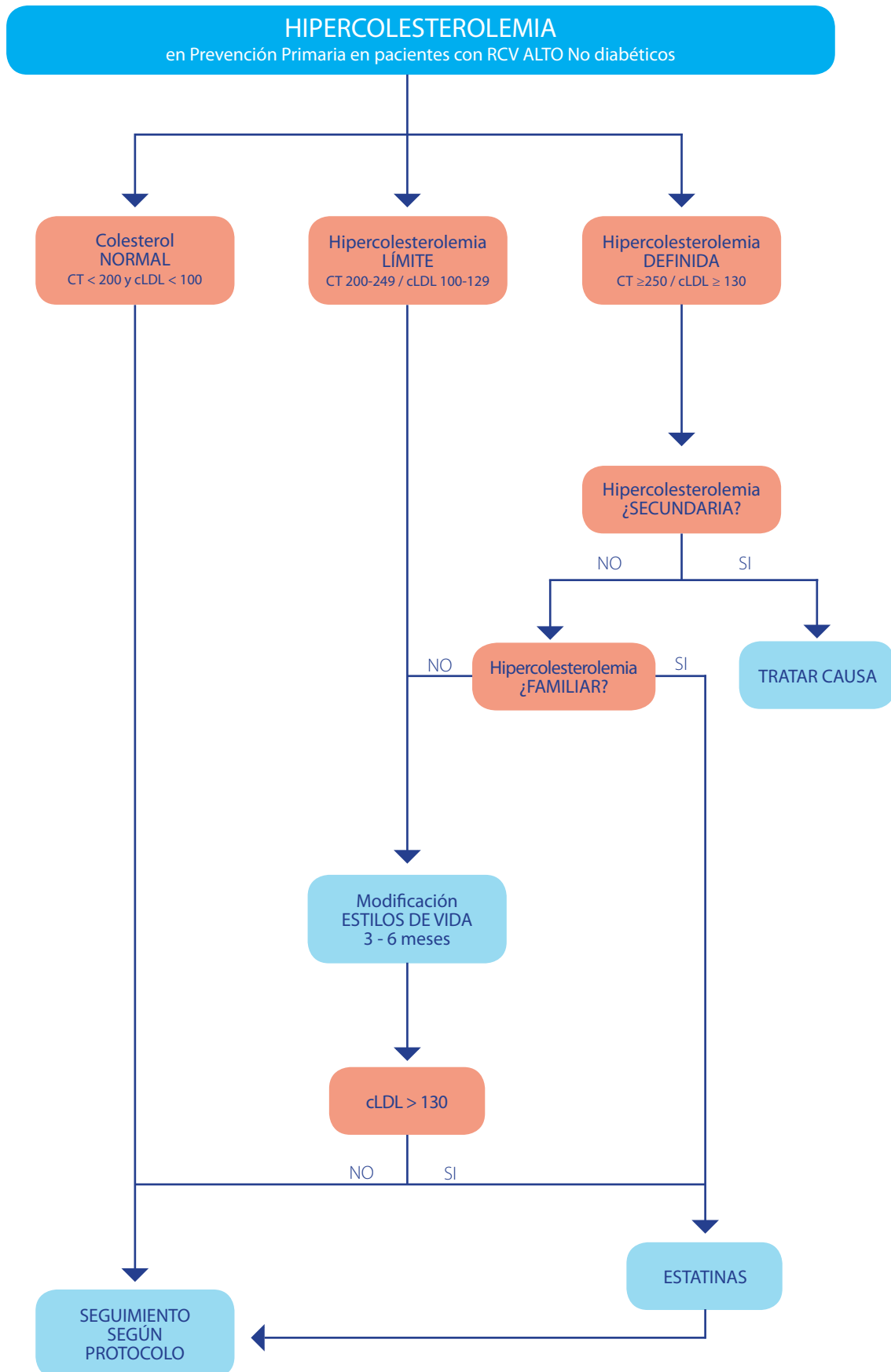
Se ha de señalar que la indicación de tratamiento farmacológico de las dislipemias en prevención primaria ha de estar basada en el RCV del paciente y que el ob-

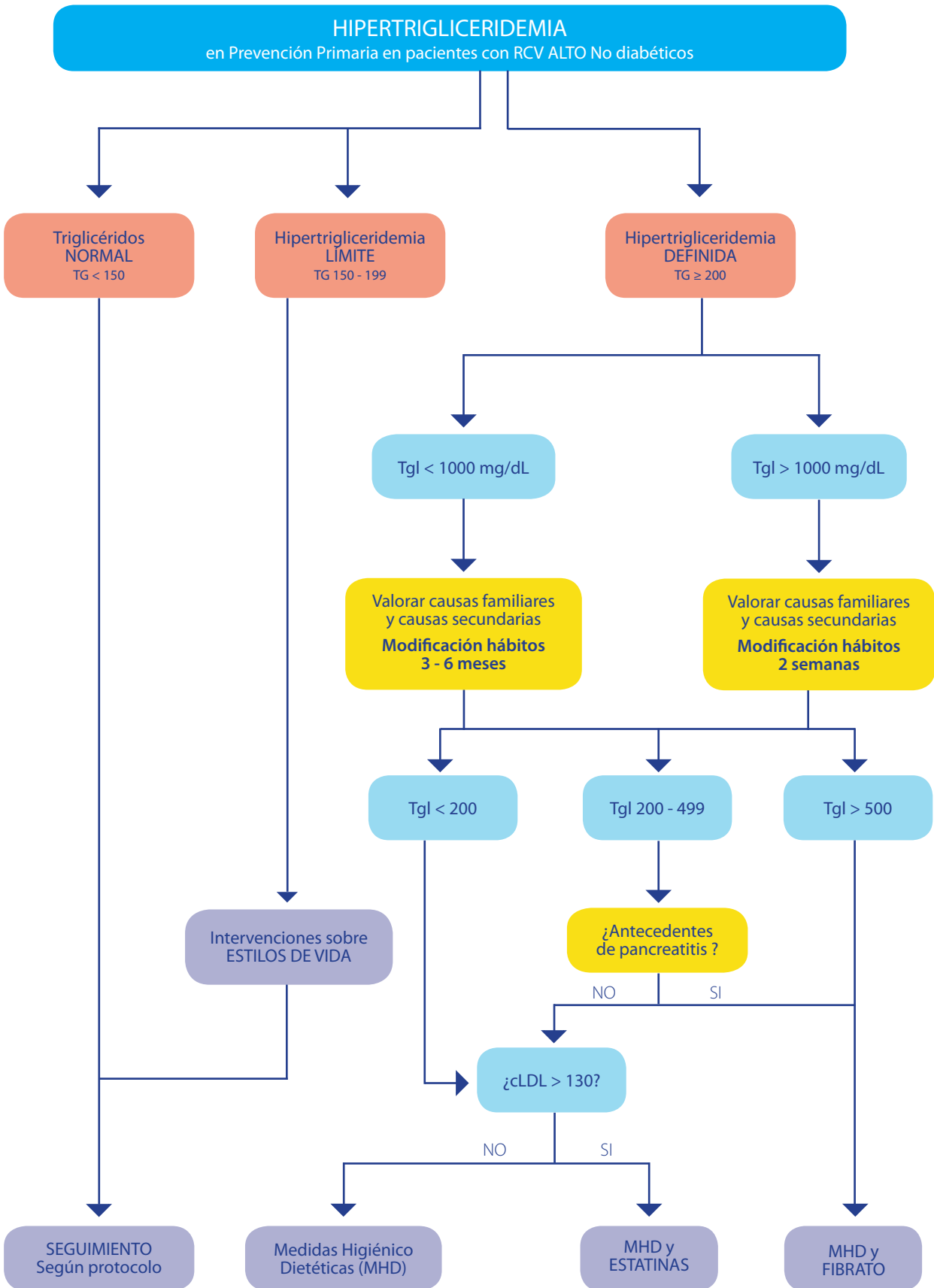
jetivo de la intervención va orientada a la reducción de este riesgo; no obstante, al objeto de establecer cifras objetivo se continúan utilizando las cifras de las distintas fracciones lipídicas, fundamentalmente las de colesterol LDL.

| Recomendaciones Dislipemia   |          |
|--|----------|
| Un patrón dietético cardiosaludable, basado en la dieta mediterránea, es recomendable en la intervención de las dislipemias.   | <b>A</b> |
| En las personas con dislipemia y con un patrón de consumo de alcohol en franja de bajo riesgo (menos de 3 unidades/día en los varones y de 2 unidades en las mujeres) se les puede aconsejar continuar con este hábito salvo contraindicaciones metabólicas o clínicas.                      | <b>C</b> |
| En pacientes con hipertrigliceridemia y consumo de alcohol se les debe aconsejar la reducción o abandono de la ingesta de alcohol.   | <b>A</b> |
| En las personas con sobrepeso u obesidad se recomienda una reducción de la ingesta calórica y un aumento de la actividad física.   | <b>C</b> |
| Se recomienda, de forma general, la prescripción de ejercicio físico con criterios cardiosaludables (tipo, intensidad, duración y frecuencia).   | <b>B</b> |
| En pacientes con dislipemia y tabaquismo activo se les debe de aconsejar el abandono del hábito para aumentar los niveles de colesterol HDL.   | <b>B</b> |
| El colesterol LDL debe de ser la diana terapéutica y el indicador para la monitorización de las intervenciones.  | <b>C</b> |
| Las decisiones terapéuticas han de estar basadas en el riesgo cardiovascular absoluto de cada individuo.   | <b>B</b> |
| Las estatinas son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la dislipemia.   | <b>A</b> |
| El tratamiento farmacológico hipolipemiente está indicado en pacientes con riesgo cardiovascular alto (RCV $\geq$ 20%) y cifras de colesterol LDL $\geq$ 130 mg/dl, tras tres meses de tratamiento con medidas no farmacológicas.  | <b>C</b> |
| Las personas con colesterol LDL $\geq$ 240 mg/dl han de recibir consejo sobre hábitos de estilo de vida y deben iniciar tratamiento con estatinas desde el diagnóstico, con el objetivo de reducirlo a cifras $<$ 130 mg/dl.   | <b>C</b> |
| En las personas con diabetes tipo 1 con microalbuminuria o diabetes tipo 2 se recomienda como objetivo terapéutico mantener el cLDL $<$ 100 mg/dl.   | <b>C</b> |
| A las personas con diabetes se les ha de indicar tratamiento con estatinas si el cLDL es $\geq$ 100 mg/d.  | <b>A</b> |
| La decisión de tratar con estatinas a personas ancianas debe hacerse de forma individualizada, basada en la expectativa y calidad de vida.   | <b>D</b> |
| En las personas con un RCV $\geq$ 20% y con bajo colesterol HDL y/o triglicéridos elevados, se les debe aconsejar un intenso plan de cuidados sobre estilos de vida y, en algunos casos de muy elevado riesgo, se podría valorar el tratamiento combinado.                                   | <b>D</b> |
| Cuando las cifras de triglicéridos superen los 500 mg/dl, y hayan fracasado las medidas higiénico-dietéticas, se ha de indicar un fibrato.   | <b>D</b> |
| En las personas con alto riesgo cardiovascular y que presentan de forma aislada cifras bajas de colesterol HDL, puede considerarse la indicación de fibratos o ácido nicotínico.   | <b>D</b> |
| En las personas con muy alto riesgo cardiovascular y especialmente en pacientes con diabetes que presentan colesterol no-HDL $>$ 130 mg/dl, tras tratamiento con estatinas, puede considerarse la indicación de terapia combinada con ácido nicotínico y fibratos.                           | <b>D</b> |
| En las personas con muy alto riesgo cardiovascular que no logren el objetivo terapéutico de colesterol LDL ( $<$ 130 mg/dl y si diabetes $<$ 100 mg/dl) con dosis moderadas-altas de estatinas o presenten intolerancia a estas dosis, puede considerarse la combinación estatina-ezetimiba. | <b>D</b> |
| En las personas con muy alto riesgo cardiovascular con colesterol LDL elevado y no toleren las estatinas o éstas estén contraindicadas, puede considerarse la intervención con fibrato o ezetimiba como alternativa en monoterapia.  | <b>D</b> |



ALGORITMOS







## Diabetes

Los criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes son los siguientes:

### Criterios Diagnósticos

#### Diabetes

Cualquiera de los siguientes criterios:

1. Glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl.
2. Test de Sobrecarga Oral de Glucosa (TSOG)  $\geq 200$  mg/dl.
3. Hemoglobina A1c  $\geq 6,5\%$ .
4. Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl con clínica cardinal.

Todos estos criterios, salvo el último, han de confirmarse con una segunda determinación.

#### Prediabetes o situaciones de Riesgo de Diabetes

1. Glucemia Basal Alterada (GBA): Glucemia basal entre 100-125 mg/dl.
2. Intolerancia a la Glucosa (ITG): TSOG con glucemia entre 140-199 mg/dl.
3. Hemoglobina A1c Alta: A1c entre 5,7- 6,4%.

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

En relación a estas divergencias, ya son clásicas las referencias de los estudios de Haffner<sup>259</sup> y de Evans<sup>260</sup>, pero con posterioridad se han publicado multitud de estudios que no siempre han sido coincidentes en sus conclusiones, aunque en su mayoría apoyan la tesis de Evans que señala un menor riesgo en las personas diabéticas que en los pacientes coronarios.

En la actualidad, el estudio más amplio es un metanálisis que incluyó a 45.108 pacientes con un seguimiento medio de más de 13 años que determinó que los pacientes diabéticos sin evento coronario presenta un riesgo un 43% menor de sufrir un evento cardiovascular que los pacientes coronarios sin diabetes (OR=0.56; IC:95%, 0.53-0.69)<sup>261</sup> (1++).

Otro metanálisis exploró la mortalidad cardiovascular en las personas con diabetes y su relación con el sexo<sup>262</sup>, concluyendo que en el caso de los varones la HR para mortalidad coronaria es de 2.1 veces superior en presencia de diabetes, de 4 veces si se ha sufrido un evento coronario previo y de 6.4 veces si se dan ambas situaciones. Para las mujeres los resultados fueron de 4.9, 2.5 y 9.4 respectivamente. Sin embargo, la mortalidad total es similar en ambos sexos (1++).

Disponemos de otro estudio que aporta información sobre el efecto de la duración de la diabetes en la mortalidad cardiovascular de la mujer, estableciendo en 15 años

de evolución como punto de corte a partir del cual el riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer diabética sin evento coronario supera al del paciente coronario no diabético. En el caso de corta evolución de la diabetes, los resultados son similares para ambos sexos<sup>263</sup>(1+).

Cabe destacar, por incluir población española, el estudio de carácter prospectivo de base poblacional con más 4.410 sujetos que analizó los hazard ratios a 10 años para enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular, concluyendo que los pacientes diabéticos tiene un riesgo significativamente menor que los pacientes coronarios para ambas variables de estudio<sup>264</sup>.

La evidencia actual apoya pues la hipótesis de que los pacientes con diabetes tienen un riesgo cardiovascular inferior al de los pacientes que han presentado un evento coronario, aunque puede ser similar en las mujeres (1++).

#### Efecto del control de la glucemia sobre complicaciones diabéticas

Los resultados de ensayos clínicos han demostrado que el control estricto de la glucemia resulta en un efecto beneficioso sobre la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética<sup>265</sup>(1++). Sin embargo, el efecto beneficioso de un control intenso de la glucemia sobre las complicaciones macrovasculares no está tan bien establecido<sup>266,267</sup>.

La evidencia del beneficio para el riesgo cardiovascular del control glucémico estricto está basado fundamentalmente en los estudios de seguimiento a largo plazo de estudios de cohortes: UKPDS y DCCT; y en tres grandes ensayos clínicos: ACCORD, ADVANCE y VADT<sup>268-270</sup>.

El estudio UKPDS no demostró que el control glucémico intensivo (Hb A1c <7%) frente a un control estándar (HbA1c <7,9%) disminuyera de forma significativa las complicaciones macrovasculares (1+).



Los ensayos clínicos ACCORD, ADVANCE y VADT, que incluyeron pacientes con diabetes en prevención primaria en una significativa proporción (65%, 68% y 60% respectivamente), compararon la incidencia de eventos cardiovasculares entre un control estricto de la glucemia frente a un control estándar (HbA1c 6,4 – 6,9 % versus 7.0 – 8,4 %). Sus resultados señalan que el tratamiento intensivo de la glucemia no supone una reducción significativa de eventos cardiovasculares (1++), sugiriendo que el beneficio del control glucémico estricto es mayor en las personas diabéticas con corta duración de la enfermedad, menores valores de la Hb A1c 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, con microalbuminuria, antecedentes de hipoglucemia, aterosclerosis clínica o subclínica y edad avanzada<sup>271</sup>(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, está asociado a una reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo<sup>272-274</sup>(2+).

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

La diabetes se presenta con mucha frecuencia asociada a otros factores de riesgo, por lo que es necesario el abordaje conjunto de los mismos<sup>275-277</sup>(1+).

En las personas diabéticas tipo 2 obesas, la pérdida ponderal tiene un efecto beneficioso sobre el control glucémico. La disminución de 5 kg de peso se asocia a una reducción en la glucemia basal entre 3,1 y 4,3 mg/dl y a una reducción del 0,28 % en la HbA1c.

También se acompaña de una mejoría en la forma física y en la calidad de vida<sup>278</sup> (2++).

### Diabetes e Hipertensión Arterial

Los pacientes con DM tipo2 presentan HTA en un alto porcentaje (20-60%) y su combinación representa un aumento del riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

El estudio observacional prospectivo UKPDS 36 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%<sup>279</sup>(2+).

No existen ensayos de calidad adecuados que permita establecer con certeza las cifras objetivo de la PA en las

personas diabéticas<sup>277</sup>, pero 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<sup>277</sup>. Por otra parte, este objetivo es difícil de alcanzar en la mayoría de pacientes, incluso en las condiciones ideales de un ensayo clínico.

Los estudios que sustentan la recomendación de cifras objetivos <130/80 mmHg para las principales GPC (JNC, ESH-ECS, ADA, NKF) son el HOT-DM280, el UKPDS 38<sup>279</sup> y el ABCD<sup>281</sup>. Ninguno de ellos ha tenido como variable principal de estudio las cifras objetivo de TA y sus efectos en la morbimortalidad cardiovascular o las complicaciones diabéticas. Por ello, sus resultados, con francas limitaciones metodológicas y de interpretación de resultados, no responden a la cuestión de cuál es el objetivo del tratamiento farmacológico de la hipertensión en los diabéticos.

El estudio UKPDS 38<sup>279</sup> se diseñó inicialmente para comparar la eficacia de un tratamiento estricto para lograr una PA inferior a 150/85 mmHg frente a un tratamiento menos estricto (PA inferior a 200/105 mmHg) y sus efectos en la morbimortalidad de la diabetes tipo 2. Pasados 5 de los 8,4 años de media que duró la intervención, se cambió el objetivo del grupo de intervención menos estricto a 180/105 mmHg. Los pacientes asignados a un control estricto de la PA (objetivo <150/85 mmHg y alcanzado 144/82 mmHg) presentaban menos riesgo de complicaciones y menor mortalidad relacionada con la DM que los pacientes asignados a un control menos estricto de la PA (objetivo <180/105 mmHg; alcanzado 154/87 mmHg) (1+).

El estudio HOT<sup>280</sup>, diseñado específicamente para determinar la cifra óptima de control de la presión arterial diastólica, no encontró diferencias en la morbimortalidad entre los tres grupos de PAD ( $\leq 90$ ,  $\leq 85$  y  $\leq 80$  mmHg). Sin que estuviera previsto inicialmente, se analizaron post hoc los datos correspondientes al subgrupo de 1.501 pacientes diabéticos. En el análisis de estos datos no se encontraron diferencias en mortalidad total, Ictus ni en infarto de miocardio, pero sí en la mortalidad cardiovascular (RRR del 70%) y en la variable principal de episodios vasculares mayores (RRR = 51%). Pero este subestudio presenta importantes limitaciones para la adecuada interpretación, entre otros la escasa homogeneidad de la PA en cada grupo ( $\leq 90$ ,  $\leq 85$  y  $\leq 80$ ) que se demuestra en la distribución de las muertes por causa cardiovascular que aparecieron en cada grupo (21, 21 y 7 respectivamente), lo cual se traduce en una RRR nada menos que del 70% en el tercer grupo, resultando poco creíble a la luz de los resultados conocidos en intervenciones sobre hipertensión arterial (1+).

El estudio ABCD<sup>281</sup> trataba de comparar la eficacia del control antihipertensivo intensivo, frente a otro moderado, sobre las complicaciones de la diabetes tipo 2 en diabéticos hipertensos y normotensos. Para ello, se reclutó a 950 pacientes (470 hipertensos y 480 normotensos). Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: tratamiento intensivo (PAD inferior a 75 mmHg) frente al moderado (PAD de 80 a 89 mmHg). En el grupo



de 470 diabéticos hipertensos se consiguieron cifras de PA de 132/78 y 138/86 mmHg (control intensivo y moderado, respectivamente); no se encontraron diferencias en la variable principal (aclaramiento de creatinina) ni en las secundarias (excreción urinaria de albúmina, hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía y neuropatía). Sí se encontró una menor incidencia de mortalidad total en el grupo de tratamiento intensivo, pero sin diferencias en la mortalidad cardiovascular que la explicara. Esta variable no estuvo prevista en el diseño y es un resultado aislado y de difícil valoración.

Más recientemente el beneficio de un control aún más estricto de la PA (PAS <120 mmHg) ha sido cuestionado en el estudio **ACCORD**<sup>282</sup>. 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. Por otro lado, estos resultados son consistentes con los señalados por el estudio **ADVANCE**<sup>269</sup>(1+).

Todos estos resultados siguen generando dudas sobre cuál debe ser el objetivo. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión señalan que el objetivo de <130/80 mmHg puede ser razonable, pero dada la falta de evidencia y los resultados controvertidos en algunos subestudios, establecen como objetivos más prudentes cifras objetivo para todos los pacientes hipertensos de TAS: 130-139 y TAD: 80-85 mmHg, (lo más bajo posible en este rango)<sup>283</sup>.

Los fármacos recomendados para el tratamiento de la HTA en personas diabéticas son los IECAs, pues se muestran más eficaces que los antagonistas del calcio en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular (1+).

### Diabetes y Dislipemia

Las personas con DM tipo 2 tienen una mayor prevalencia de dislipemia en la que con mayor frecuencia se presenta con una elevación de los triglicéridos y/o disminución del colesterol HDL.

En los diversos ECAs con estatinas en prevención primaria que han incluido un porcentaje superior al 20% de pacientes con diabetes, se ha demostrado de forma consistente una reducción del RR de aproximadamente un 32% de eventos coronarios (ALLHAT, HPS, ASCOT, CARDS, ASPEN y MEGA). En un análisis post-hoc con la población diabética de uno de ellos (HPS) se obtuvo la mayor reducción: 43%. Sólo dos ECAs han incluido población exclusivamente diabética: el CARDS y el ASPEN. En el primero de ellos se obtuvo una reducción de eventos cardiovasculares mayores en un 37%. Sin embargo, en el estudio ASPEN, el mismo fármaco y en la misma dosis, no consiguió resultados significativos respecto al placebo, si bien este estudio presentaba diversas limitaciones metodológicas y además incluía también pacientes en prevención secundaria.

Existen evidencias que demuestran que los beneficios en reducción de eventos cardiovasculares (RRR) aporta-

dos por las estatinas en la población diabética son independientes de las cifras basales de colesterol LDL (HPS y CARDS), si bien el beneficio es mayor en los pacientes con cLDL alto o con mayor riesgo CV.

Diversos metanálisis han demostrado de forma consistente la eficacia de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad vascular en pacientes con diabetes<sup>284-286</sup>, mostrando que una reducción del cLDL de 1 mmol/l conlleva un 21% en eventos cardiovasculares mayores y una reducción del 9% en todas las causas de mortalidad estadísticamente significativa<sup>285,286</sup>.

En caso de efectos secundarios o intolerancia a las estatinas, los fibratos han demostrado una disminución en el IAM no fatal, pero no en la mortalidad<sup>287,288</sup>.

Usados en tratamiento combinado con estatinas no han demostrado mejorar los resultados (ACCORD-Lipid)<sup>289</sup>(1+).

Al igual que para los pacientes diabéticos con EVA establecida el objeto terapéutico es alcanzar unas cifras de cLDL <100 mg/dl. y el tratamiento farmacológico de elección, al igual que en los no diabéticos, son las estatinas (1++).

Un objetivo alternativo es la reducción del cLDL al menos de entre 30-40 % de los niveles basales. Este objetivo es una opción para aquellos pacientes que: no puedan alcanzar el objetivo de cLDL <100 mg/dl porque parten de niveles muy altos; pacientes que, por el contrario presentan un cLDL al inicio muy próximos a las cifras objetivos, y pacientes con intolerancia a dosis máximas de estatinas<sup>290</sup>.

El tratamiento combinado sólo debe de ser una opción cuando con dosis moderadas-altas de estatinas no se consiga el objetivo terapéutico.

El estudio **ACCORD**<sup>289</sup> recientemente ha cuestionado el beneficio de añadir fenofibrato al tratamiento habitual con simvastatina en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular o EVA establecida. Los autores no encontraron una reducción significativa en la incidencia de complicaciones vasculares (1+).

#### El tratamiento hipoglucemiante:

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 + Merformina + 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 inhidores 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 incretinimiméticos. 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 Metfomina + sulfonilurea + incretinimiméticos en los casos de:

- IMC $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup> y problemas asociados a la obesidad
- IMC<35 kg/m<sup>2</sup> y no acepta la insulina y la pérdida de peso podría beneficiar otras comorbilidades.

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

**Consideraciones especiales al tratamiento hipoglucemiante**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<sup>291,292</sup> (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/1,73m<sup>2</sup>, 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/1,73m<sup>2</sup>.
- 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.

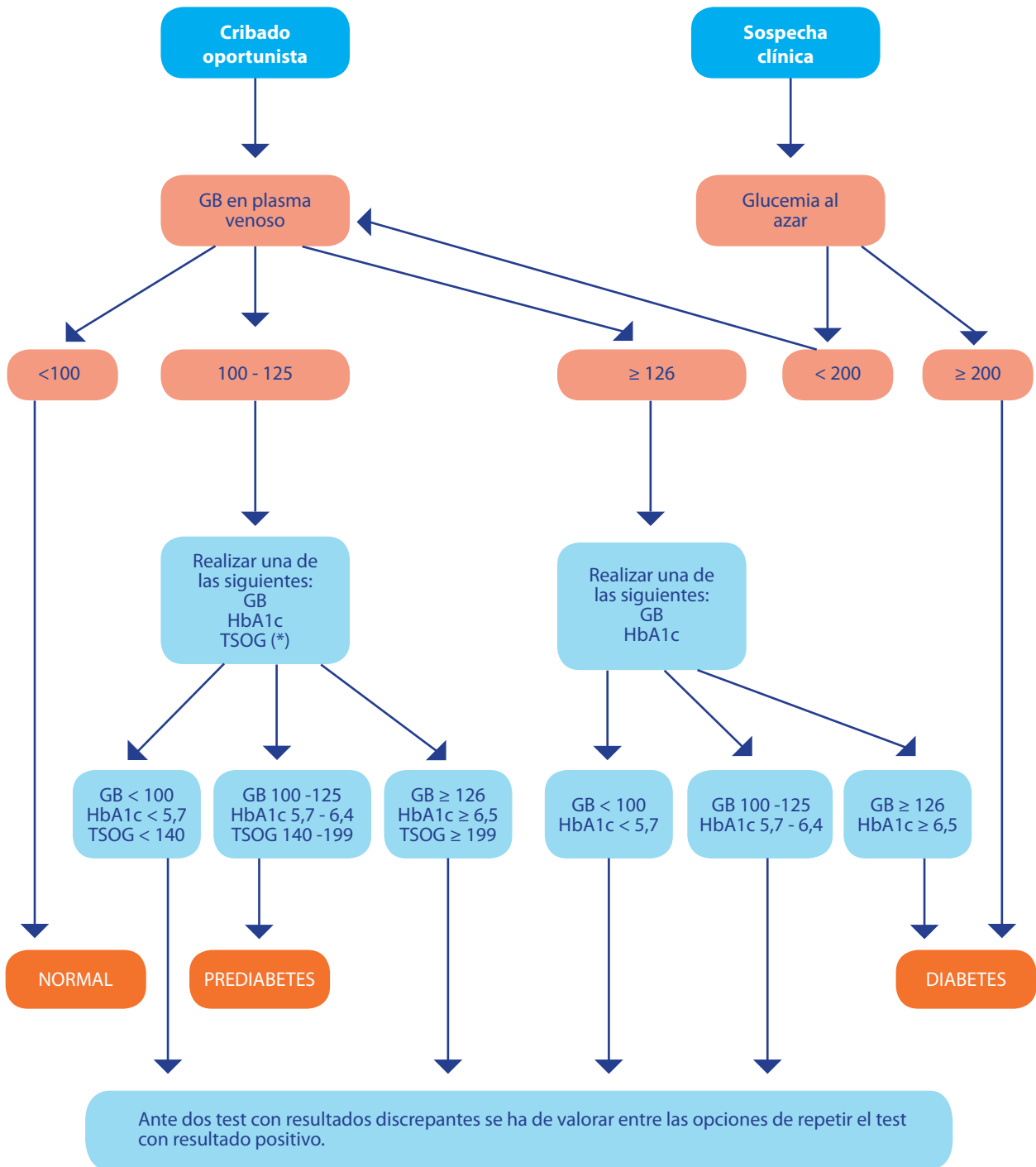


| <b>Recomendaciones Diabetes</b>   |  |
|---|--|
| <p>Se recomienda HbA1c entre 7 y 8 en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personas diabéticas de larga evolución.</li> <li>- Antecedentes de hipoglucemia severa.</li> <li>- Enfermedad micro y macrovascular avanzada.</li> <li>- Expectativa de vida limitada.</li> </ul>   | <b>C</b>   |
| <p>En diabetes de reciente diagnóstico, conseguir cifras de HbA1c &lt; 7% se asocia a largo plazo con una reducción de eventos cardiovasculares.</p>  | <b>C</b>   |
| <p>Se debe recomendar a toda persona diabética medidas no farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de peso si sobrepeso u obesidad.</li> <li>- Dietas bajas en carbohidratos y calorías han demostrado ser eficaces para disminuir de peso a corto plazo.</li> <li>- Disminución de las grasas saturadas.</li> <li>- En ausencia de contraindicación se les debe asesorar para realizar actividad física.</li> <li>- Aconsejar el abandono del tabaco.</li> <li>- Si toma alcohol, limitar su consumo a: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 1 UBE/día en mujeres.</li> <li>≤ 2 UBE/día en hombres.</li> </ul> </li> </ul> | <b>A</b><br><b>A</b><br><b>A</b><br><b>A</b><br><b>A</b><br><b>D</b> |
| <p>Las personas con TA ≥ 140/90 mmHg deben recibir terapia sobre estilos de vida y fármacos.</p>  | <b>A</b>   |
| <p>Las personas diabéticas deben mantener las cifras de Presión Arterial Diastólica entre 80-85 mmHg.</p>   | <b>B</b>   |
| <p>Las personas diabéticas deben mantener las cifras de Presión Arterial Sistólica entre 130 -139 mmHg.</p>   | <b>C</b>   |
| <p>Las personas diabéticas con hipertensión deben ser tratados en primer lugar con un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (IECA/ARA2). Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos, se recomienda añadir una tiazida.</p>  | <b>A</b>   |
| <p>De forma general, se recomienda alcanzar la cifra de cLDL &lt; 100 mg/dl.</p>  | <b>B</b>   |
| <p>Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia de los pacientes de alto riesgo.</p>   | <b>A</b>   |
| <p>Se recomienda optimizar el control de la glucemia y de la TA para reducir el riesgo de nefropatía y/o retinopatía.</p>   | <b>A</b>   |
| <p>En las personas diabéticas con muy alto riesgo cardiovascular y que presentan de forma aislada cifras bajas de colesterol HDL, puede considerarse la indicación de fibratos o ácido nicotínico.</p>  | <b>D</b>   |
| <p>En las personas diabéticas con muy alto riesgo cardiovascular y especialmente en pacientes con diabetes que presentan colesterol no-HDL &gt; 130 mg/dl, tras tratamiento con estatinas, puede considerarse la indicación de terapia combinada con ácido nicotínico, fibratos.</p>  | <b>D</b>   |
| <p>En las personas diabéticas con muy alto riesgo cardiovascular que no logren el objetivo terapéutico de cLDL (&lt;100 mg/dl) con dosis moderadas-altas de estatinas o presenten intolerancia a estas dosis, puede considerarse la combinación estatina-ezetimiba.</p>   | <b>D</b>   |
| <p>En las personas con muy alto riesgo cardiovascular con colesterol LDL elevado y no toleren las estatinas o éstas estén contraindicadas, puede considerarse la intervención con fibrato, o ezetimiba como alternativa, en monoterapia.</p>  | <b>D</b>   |
| <p>La metformina se puede utilizar en personas con Enfermedad Renal con FG &gt; 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.</p>  | <b>√</b>   |
| <p>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.</p>   | <b>B</b>   |



ALGORITMOS:

DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES



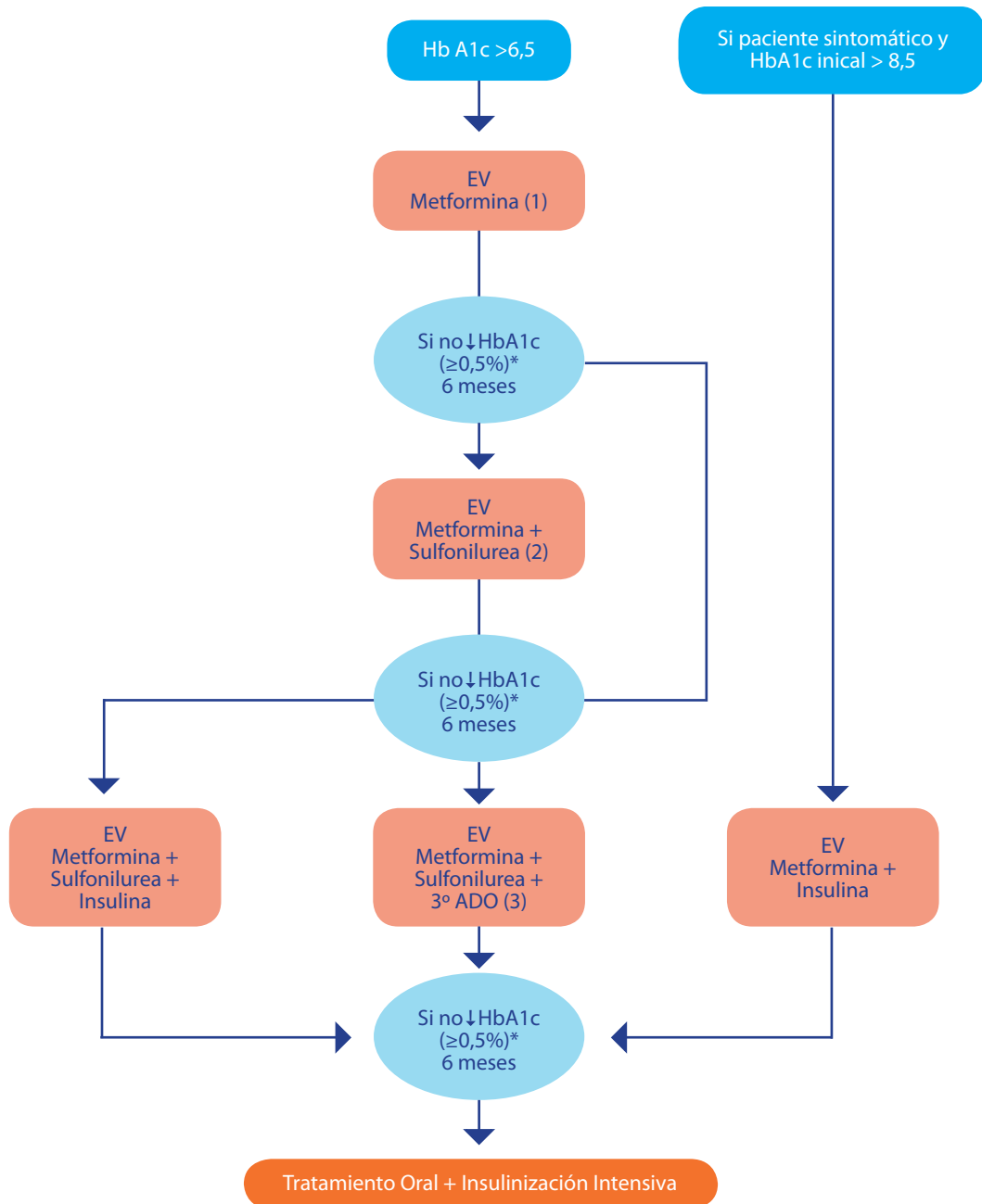
GB: Glucemia basal en plasma venoso  
 TSOG: Test de sobrecarga oral de glucosa.

(\*) El test de TSOG es una opción:

- Ante sospecha de diabetes con resultados de otros test no concluyentes.
- Para verificar un diagnóstico de Intolerancia a la Glucosa.



## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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:

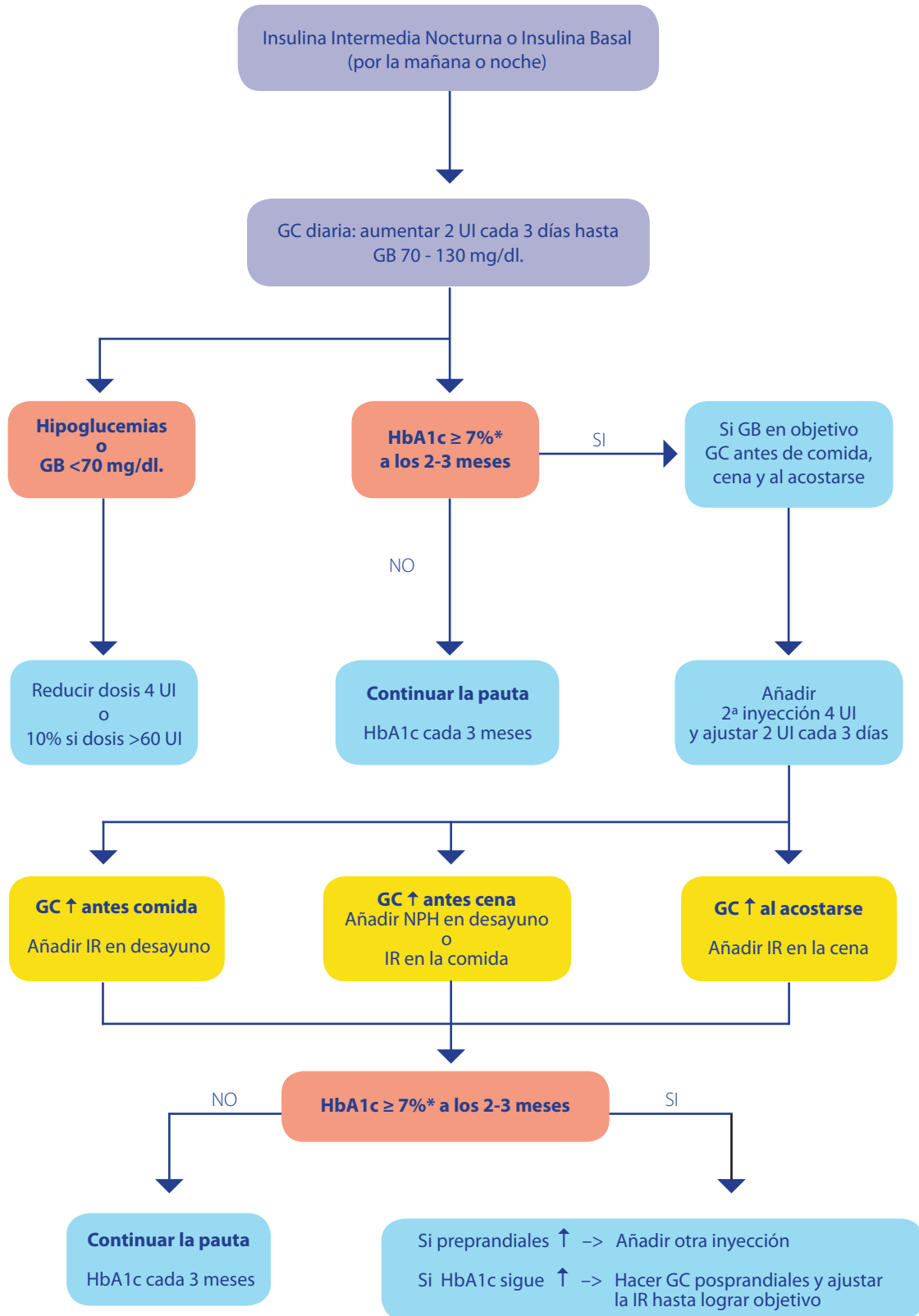
- IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> y problemas asociados a la obesidad.
- IMC  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> y no acepta la insulina y la pérdida de peso podría beneficiar otras comorbilidades.

(\*) Si el descenso de HbA1c en los seis meses previos es  $\geq 0,5\%$  puede mantenerse el mismo esquema de tratamiento, y seguir valorando cada 6 meses, mientras siga descendiendo progresivamente el nivel de HbA1c hasta llegar a cifras de buen control.

**Se debe considerar siempre la función renal del paciente**



ESQUEMA GENERAL PARA LA INSULINIZACIÓN



(\*) Individualizar según características del paciente





## Autoanálisis de Glucemia

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) |   |  |
|-------------------------------------|---|--|
| <b>Diabetes Tipo 2</b>              | Dieta, ejercicio  | Habitualmente no indicada              |
|                                     | No secretagogos   | Habitualmente no indicada <sup>1</sup> |
|                                     | (metformina, inhibidores de alfa-glucosidasas, glitazonas, incretínicos e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) |  |
|                                     | Secretagogos solos o combinados (sulfonilureas y glinidas)  | 1-3 / semana <sup>1</sup>              |
|                                     | Insulina (1 dosis) con o sin antidiabéticos orales  | 3-7 / semana <sup>2</sup>              |
| <b>Diabetes Gestacional</b>         | Insulina (≥2 dosis) con o sin antidiabéticos orales   | 2-6 / día <sup>2</sup>                 |
|                                     |   | 6-7 / día                              |
| <b>Diabetes Tipo 1</b>              |   | 4-7 / día <sup>3</sup>                 |

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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).

## 4.5 MEDICAMENTOS PREVENTIVOS EN RCV ALTO

La terapia antiagregante en prevención primaria ha sido evaluada en varios ensayos clínicos y metanálisis que se caracterizan por la heterogeneidad de los resultados y de las características de las personas incluidas en ellos. Los únicos antiagregantes evaluados, han sido principalmente el AAS, y en situaciones específicas el triflusal (radical fluorado del AAS), y siempre en estudios controlados.

En prevención primaria, el AAS no ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad total<sup>293-301</sup>, aunque si en el IAM no fatal<sup>293,295,298-301</sup> (1++).

En los hombres el beneficio del AAS se obtiene principalmente en la reducción del IM en mayores de 50 años con hipertensión<sup>293,295</sup> (1+), mientras que en las mujeres es en la reducción del ictus<sup>297,301</sup> (1+).

Si la presión arterial sistólica (PAS) es >145 mmHg, el beneficio del tratamiento desaparece y aumenta el riesgo de ictus hemorrágico.

El tratamiento antiagregante en prevención primaria comparado con placebo se asocia con un aumento de sangrados graves tanto en mujeres (OR: 1,68; IC 1,13-2,52) como en hombres (OR: 1,72; IC 1,35-2,20). Los ictus hemorrágicos no aumentaron significativamente en las mujeres, pero si en los hombres (OR: 1,69; IC 1,04-2,73)<sup>294,297,298,300-302</sup>.

La mayoría de los estudios realizados<sup>294-297</sup> han utilizado dosis de AAS de 75 o 100 mg diarios, o incluso a días alternos. El Task Force Europeo<sup>303</sup>, tras realizar metanálisis sobre la dosis más eficaz concluye que la dosis de 75 a 162 mg presenta la misma eficacia que dosis superiores con menos efectos adversos. El CEIPC<sup>304</sup> adapta dicha dosis a nuestro país, aconsejando la dosis de 75 a 150 mg.

El triflusal ha demostrado en prevención primaria disminuir eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular<sup>305</sup>(1-).

| Recomendaciones Tratamiento preventivo RCV Alto   |          |
|---|----------|
| El AAS es el único antiagregante con evidencia para ser recomendado en prevención primaria.   | <b>A</b> |
| La instauración de antiagregantes debe realizarse tras control de la TA.  | <b>A</b> |
| Considerar la antiagregación en aquellas personas con RCV alto tras valorar la relación beneficio/riesgo y con el acuerdo del paciente. | ✓        |
| La dosis recomendada de AAS es 75 -150 mg/día.  | <b>A</b> |
| El triflusal es una alternativa en pacientes en que está indicada la antiagregación y presentan intolerancia digestiva al AAS.          | <b>B</b> |



### Antiagregación en Personas Diabéticas

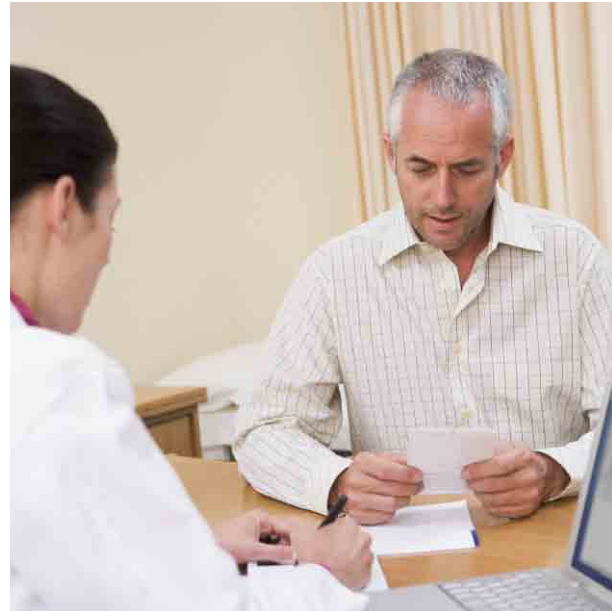
El AAS ha demostrado ser eficaz en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención secundaria sin diferencia de sexo<sup>306</sup>(1++). Sin embargo, su beneficio en la prevención primaria es más polémico, debido sobre todo a la reciente aparición de tres ECA sobre el uso de la aspirina en prevención primaria en población diabética, que no mostraron una reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular<sup>307-309</sup>(1+).

Un metaanálisis<sup>306</sup> encontró que el AAS en prevención primaria reduce el riesgo de eventos vasculares en un 12%, a expensas de los infartos no mortales (1++). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad total ni cardiovascular<sup>306,310,311</sup>. El descenso de eventos fue significativo en hombres, pero no en mujeres, disminuyendo en estas últimas más los Ictus que en los hombres.

En varios ECAS no se han encontrado diferencias en la eficacia de la AAS en prevención primaria entre personas diabéticas y población general<sup>312,313</sup>(1+).

En 2010, la ADA, la Fundación Americana de Cardiología y la AHA<sup>314</sup> realizaron un posicionamiento que recoge a su vez la ADA en 2011. En ella recomiendan como razonable, el uso en prevención primaria de AAS a dosis de 75-150 mg/dl para aquellas personas adultas con diabetes y sin enfermedad aterosclerótica establecida que se

encuentren en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En general, esto incluiría a los hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años de edad que presenten además de la diabetes uno o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular (tabaco, hipertensión, dislipemia, antecedentes familiares de EVA prematura o microalbuminuria).



### Recomendaciones Antiagresión en Personas Diabéticas

Se recomienda considerar la terapia con AAS en los hombres mayores de 50 años y en mujeres mayores de 60 años que tienen al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: antecedentes familiares de enfermedad vascular aterosclerótica prematura, hipertensión, dislipemia, tabaquismo o albuminuria; y tras valorar la relación beneficio/riesgo y con el acuerdo del paciente.

D

En pacientes no incluidos en el grupo anterior y con las evidencias existentes en la actualidad no se recomienda la antiagregación.

√

La dosis recomendada de AAS es 75 -150 mg/día.

A

## 4.6 ABORDAJE EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

**La ERC se define por una de las siguientes situaciones:**

### FILTRADO GLOMERULAR

(FG) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>)
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 <sup>2</sup> ) |
|-------------|---|----------------------------------|
| Riesgo ERC  | EVA establecida, Diabetes, HTA.<br>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 morbimortalidad a corto plazo, en el caso de la ERC prevalecerán los descriptos 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 y de la valoración de la progresión\* de la ERC.



## \* Progresión 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 descenso del  $FG > 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$  o  $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$  en 5 años. (NICE 2008- 2011)
- Cuando exista un incremento significativo del Índice albúmina/creatinina sobre el valor previo o un Índice Albúmina/Creatinina  $\geq 500 \text{ mg/g}$ .
- 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  |
|--|--|--|--|
| <b>Estadios 1 y 2</b><br>FG $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y presencia marcadores daño renal  | Valorar Progresión:<br>Repetir marcadores* en 3-4 semanas.   | Remisión** Programada y Control de marcadores* en 2 - 4 meses  | Seguimiento en AP. Control marcadores* en 6 meses.   |
| <b>Estadio 3</b><br>(FG 30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )<br>3A (FG 45- 59)<br>3B (FG 30-44) | Valorar Progresión:<br>Repetir marcadores en 2-3 semanas   | Estadios <b>3A o 3B y <math>\leq 70</math> años:</b><br>Remisión Preferente                                      | <b><math>\leq 70</math> años y 3A estable:</b><br>No remisión y Control de marcadores en 3 – 6 meses.<br><b><math>\leq 70</math> años y 3B:</b><br>Remisión Programada y Control de marcadores en 2 - 4 meses.                             |
|  |  | Estadios <b>3A o 3B y <math>&gt; 70</math> años:</b><br>Remisión Programada y Control marcadores en 2 – 4 meses. | <b><math>&gt; 70</math> años y 3A:</b><br>No remisión y Control marcadores en 4 -6 meses<br><b><math>&gt; 70</math> años y 3B:</b><br>Valorar remisión programada (según edad y situación clínica) y Control de marcadores en 3 - 6 meses. |
| <b>Estadio 4</b><br>FG 15-29 ml/min/1,73m <sup>2</sup>                                       | <b>Remisión preferente</b><br>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. |  |  |
| <b>Estadio 5</b><br>FG $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$   | <b>Remisión Urgente</b>  |  |  |

\*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\*) > 300mg/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 RCV Alto.
- 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 RCV Alto.

### 4.7 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 cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad abdominal y tabaquismo)<sup>315</sup>. 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 las personas con RCV Alto o Moderado que referan tener antecedentes en familiares consanguíneos de 1º grado (padre, madre, hermanos/as e hijos/as de EVA prematura (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años), se aconsejará cribado de FRCV en sus familiares de primer grado.



### 4.8 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON RCV ALTO

Las visitas de seguimiento incluirán las siguientes actividades:

#### Trimestralmente

- Interrogar sobre **hábito tabáquico**. Si fuma, valorar etapa de estadio de cambio.
- Investigar sobre la aparición de **síntomas cardiovasculares** (disnea, dolor torácico, claudicación intermitente, etc).
- Valoración de la **tensión arterial y frecuencia cardíaca**.
- Valorar **cumplimiento terapéutico**.
- Detectar posibles **efectos secundarios** de los fármacos.
- Reforzar medidas de **educación sanitaria**.

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

#### Semestralmente

- Medición del **peso y perímetro abdominal**.
- **CT, cLDL, cHDL y Triglicéridos**.
- Determinar **creatinina, filtrado glomerular** e **iones** si está con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o con diuréticos.
- **Sistemático de orina**.
- Si **ERC** estadios 1 y 2 determinar **Creatinina** y **FG**. Si en el sistemático de orina aparece proteinuria solicitar Índice Albúmina Creatinina. Si **ERC**, estadio >2 ver apartado **ERC**.

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



### Anualmente

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

### Bienalmente

- ECG (anualmente si diabetes)

### Si Diabetes

- Valoración de Autoanálisis de glucemia capilar si procede. (Ver tabla AAG. Pag.107).
- Semestralmente HbA1c. En casos de mal control o cambios en el tratamiento, se recomienda trimestralmente.
- Anualmente Despistaje de microalbuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina y función renal mediante el FG (por fórmula MDRD)
- Fondo de ojo:  
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 según evolución clínica del paciente.
- Anualmente: exploración de neuropatía diabética y examen de los pies.
- ECG anual.

### Consideración

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

## 4.9 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON RCV MODERADO

### Tabaco

**Si el único FR es el tabaco el seguimiento consistirá:**

*Oportunista*: Intervención motivacional si es una persona fumadora que no desea abandonar el tabaco o intervención destinada a conseguir el abandono del hábito si la persona desea dejar el tabaco.

*Bienal* Si >35 años:

- Anamnesis. Si fuma valorar (grado de dependencia, estadio del proceso de cambio, grado de motivación para dejar de fumar, apoyos y dificultades)

- TA, Peso.
- CT, cLDL, cHDL, Glucemia.
- Estimación RCV.
- Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.

*Cada 4 años* Si <35 años:

- TA, Peso.
- CT, cLDL, cHDL, Glucemia.
- Estimación RCV.
- Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.

### HTA

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

*Oportunista*:

- Consejo dietético.
- Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.

*Trimestral /semestral*:

- TA, FC.
- Peso y Perímetro Abdominal.
- Cumplimiento terapéutico.
- Detectar posibles efectos secundarios.
- Educación sanitaria. Medidas higiénico dietéticas.

*Anual*:

- Anamnesis y exploración física.
- Analítica sangre: Creatinina, FG, Glucemia, CT, cLDL, cHDL, TG, Ac. Úrico (en pacientes tratados con diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona), e iones.
- Analítica de orina: sistemático. Índice albúmina creatinina en muestra simple de orina.
- Estimación RCV.

*Bienal*: ECG.

### Dislipemias

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

*Oportunista*:

- Consejo dietético.
- Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.

*Anual*:

- Anamnesis y Exploración.
- TA.
- Peso y Perímetro Abdominal.



- Cumplimiento Terapéutico.
- Efectos Secundarios.
- CT, cHDL, cLDL, TG y Glucemia.
- Estimación RCV.
- Consejo dietético.
- Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.

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

### Consideraciones

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

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

### 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 Glucemia Capilar (AAG)

|                             |  |  |
|-----------------------------|--|--|
| <b>Diabetes Tipo 2</b>      | Dieta, ejercicio   | Habitualmente no indicada              |
|                             | No secretagogos<br>(metformina, inhibidores de alfa-glucosidasas, glitazonas, incretímicos e inhibidores de la dipeptil peptidasa 4) | Habitualmente no indicada <sup>1</sup> |
|                             | Secretagogos solos o combinados (sulfonilureas y glinidas)   | 1-3 / semana <sup>1</sup>              |
|                             | Insulina (1 dosis) con o sin antidiabéticos orales   | 3-7 / semana <sup>2</sup>              |
|                             | Insulina ( $\geq 2$ dosis) con o sin antidiabéticos orales   | 2-6 / día <sup>2</sup>                 |
| <b>Diabetes Gestacional</b> |  | 6-7 / día                              |
| <b>Diabetes Tipo 1</b>      |  | 4-7 / día <sup>3</sup>                 |

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 RCV Alto   |  |  |
|---|--|--|
| Trimestralmente*  | Semestralmente**   | Anualmente   |
| <p>Interrogar sobre <b>hábito tabáquico</b>. Valorar estadio de cambio.</p> <p>Investigar sobre la aparición de <b>síntomas cardiovasculares</b> (disnea, dolor torácico, claudicación intermitente, etc).</p> <p>Toma de la <b>Tensión Arterial</b> y <b>Frecuencia Cardíaca</b>.</p> <p>Valorar <b>cumplimiento terapéutico</b>.</p> <p>Detectar posibles <b>efectos secundarios</b> de los fármacos.</p> <p>Si diabetes, <b>autoanálisis de glucemia</b> según pauta.</p> <p><b>HbA1c</b> si mal control o cambios en el tratamiento.</p> <p>Reforzar medidas de <b>educación sanitaria</b>.</p> | <p>Determinar <b>Peso y P. Abdominal</b><br/>CT, cLDL, cHDL y Triglicéridos</p> <p><b>Sistemático de orina</b></p> <p><b>Si diabetes:</b><br/>HbA1c</p> <p><b>Si ERC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estadio 1 y 2: Creatinina y FG. Si proteinuria: Índice albúmina creatinina.</li> <li>Si ERC estadio &gt; 2 seguir observaciones apartado de ERC.</li> </ul> | <p><b>Exploración física.</b></p> <p><b>Análítica:</b></p> <p>Sangre: Hemograma, Creatinina, FG, Glucemia, CT, cLDL, cHDL y TG, Ácido Úrico (en pacientes tratados con diuréticos e IECAS) e Iones. Transaminasas y CPK si el tratamiento lo requiere.</p> <p>Orina: Sistemático.</p> <p><b>ECG.</b> Bienal. Si DM tipo 2 anual.</p> <p><b>Si diabetes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fondo de ojo. En caso de dos valoraciones consecutivas normales, se puede considerar el disminuir la frecuencia de las revisiones cada 2-3 años según evolución clínica del paciente.</li> <li>Exploración de neuropatía diabética y examen de los pies.</li> <li>Despistaje de microalbuminuria. Índice albúmina / creatinina.</li> </ul> <p><b>Reevaluación del RCV</b></p> |

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

\*\* Estas actividades serán realizadas semestralmente durante el primer año de inclusión en el programa EVA, pudiendo distanciarse a medida que se vayan obteniendo los objetivos establecidos. Tras ello, estas actividades han de realizarse al menos una vez al año.

| Seguimiento del paciente con RCV Moderado |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| Factores de riesgo                        | Seguimiento  |  |  |  |
|   | Oportunista  | Trimestral/Semestral   | Anual  | Cada 2/4 años  |
| <b>HTA</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo dietético.</li> <li>Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>TA, FC</li> <li>Peso, Perímetro Abdominal</li> <li>Cumpli. Terapéutico</li> <li>Efectos secundarios</li> <li>Educación Sanitaria</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesis/exploración</li> <li>Sangre: Cr, FG, Glucemia, CT, cLDL, cHDL, TG, Ac.Úrico e iones.</li> <li>Orina: sistemático. Ind. Alb/Cr</li> <li><b>Estimación RCV.</b></li> </ul>  | ECG cada 2 años.   |
| <b>Dislipemia</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo dietético.</li> <li>Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.</li> </ul>   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesis y Exploración</li> <li>TA.</li> <li>Peso. Perímetro Abdominal</li> <li>Cumplimiento Terapéutico.</li> <li>Efectos Secundarios.</li> <li>CT, cHDL, cLDL, TG y Glucemia</li> <li><b>Estimación RCV.</b></li> <li>Consejo dietético</li> <li>Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.</li> </ul> |  |
| <b>Tabaco</b>                             | <p>Interrogar y valorar hábito tabáquico: grado de dependencia, estadio del proceso de cambio, grado de motivación para dejar de fumar, apoyos y dificultades</p> <p>Intervención motivacional si es un fumador que no desea abandonar el tabaco o intervención destinada a conseguir el abandono del hábito si la persona desea dejar el tabaco</p> <p>Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.</p> |  |  | <p><b>Si &gt;35 años cada dos años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesis, TA, Peso, CT, cLDL, cHDL, Glucemia</li> <li><b>Estimación RCV</b></li> <li>Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.</li> </ul> <p><b>Si &lt;35 años cada cuatro años:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TA, Peso, CT, cLDL, cHDL, Glucemia</li> <li>Estimación RCV</li> <li>Recomendaciones sobre otros hábitos y estilos de vida.</li> </ul> |

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

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





## Bibliografía

- Ockene IS, Miller NH, For the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Cigarette Smoking, Cardiovascular Disease, and Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:3243-3247.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
- Jacobs EJ, Thun MJ, Apicella LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 8;159(20):2413-8. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect*. 1999 Dec;107 Suppl 6:859-63.
- Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect*. 1999 Dec;107 Suppl 6:859-63.
- Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults-United States, 2000. *MMWR* 2002;51:642-5.
- Fu SS, Partin MR, Snyder A, et al. Promoting repeat tobacco dependence treatment: are relapsed smokers interested? *Am J Manag Care* 2006;12:235-43.
- Kreuter MW, Chheda SG, Bull FC. How does physician advice influence patient behavior? Evidence for a priming effect. *Arch Fam Med* 2000;9:426-33.
- Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, et al. Evaluating primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. *Am J Prev Med* 2002;22:267-84.
- Tessaro I, Lyna PR, Rimer BK, et al. Readiness to change smoking behavior in a community health center population. *J Community Health* 1997;22:15-31.
- Ossip-Klein DJ, McIntosh S, Utman C, et al. Smokers ages 50+: who gets physician advice to quit? *Prev Med* 2000;31:364-9.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63. [Erratum, *JAMA* 2006;296:1355.]. [PubMed: 16820547].
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55. [PubMed: 16820546].
- Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8. [PubMed: 16908788].
- Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, Pilote L. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008 179:135-44.
- Lancaster T, Stead L. Asesoramiento médico 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.).
- Baker F, Ainsworth SR, Dye JT, Crammer C, Thun MJ, Hoffmann D, Repace JL, Henningfield JE, Slade J, Pinney J, Shanks T, Burns DM, Connolly GN, Shopland DR. Health risks associated with cigar smoking. *Jama*. 2000;284 (6):735-740.
- West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Health Education Authority. Thorax*. Dec 2000;55 (12):987-999.
- Jimenez-Ruiz CA, de Granda Orive JI, Solano Reina S, Carrion Valero F, Romero Palacios P, Barrieco Ferrero M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Archivos de bronconeumología*. Nov 2003;39 (11):514-523.
- Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, Le Houezec J, McNeill A, Milner D, Poetschke Langer M, Zatonski W. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tobacco control*. Mar 2002;11 (1):44-46.
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville: US Department of Health and Human Services. 2008. Disponible en <http://www.ahrq.gov/path/tobacco.htm#Clinic>
- Rosenlund M, Berglund N, Gustavsson A, Reuterwall C, Hallqvist J, Nyberg F, Pershagen G; SHEEP Study Group. Environmental tobacco smoke and myocardial infarction among never-smokers in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):558-64.
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *Jama*. Jul 21 1999;282 (3):239-246.
- Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, Parry CD, Patra J, Popova S, Poznyak V, Roerecke M, Room R, Samokhvalov AV, Taylor B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. 2010; 105(5):817-43.
- Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996;312:731-6.
- Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:328-32.
- Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, et al. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001;96:1743-56.
- Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, et al. Alcohol consumption - a risk factor for haemorrhagic and non-haemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991;90:489-97.
- Klatsky AL. Alcohol, coronary disease, and hyperten-



- sion. *Annu Rev Med* 1996;47:149–60. 50 Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, et al. Beer bingeing and mortality: results from the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study, a prospective population based study. *BMJ* 1997;315:846–51.
29. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire community stroke project. *Stroke* 1993;24:796–800.
  30. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38 (5):1112-1117.
  31. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama*. Feb 5 2003;289 (5):579-588.
  32. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*. Dec 2001;96 (12):1743-1756.
  33. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. Oct 2000;95 (10):1505-1523.
  34. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ (Clinical research ed)*. Dec 11 1999;319 (7224):1523-1528.
  35. Gariballa SE, Robinson TG, Parker SG, et al. A prospective study of primary and secondary risk factor management in stroke people. *J R Coll Phys* 1995;29:485–7.
  36. Miller WR, Wilbourne PL Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*. 2002 Mar;97(3):265-77.
  37. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J. U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 6;140(7):557-68.
  38. Ballesteros J, Duffy JC, Querejeta I, Ariño J, González-Pinto A. Efficacy of brief interventions for hazardous drinkers in primary care: systematic review and meta-analyses. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Apr;28(4):608-18.
  39. Slattery, J., Chick, J., Cochrane, M., Craig, J., Godfrey, C., Kohli, H., et al. (2003). Prevention of relapse in Alcohol Dependence. Health Technology Assessment Report 3. Glasgow: Health Technology Board of Scotland.
  40. Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. *J Stud Alcohol*. 2004 Sep;65(5):631-7.
  41. Fillmore K. M., Kerr W. C., Stockwell T., Chikritzhs T. Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. *Addict Res Theory* 2006; 14: 101–32.
  42. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344
  43. De Lorgeril M, Salen P, Martín JP, Monjaud I, Delaye J, Nicole M. Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85
  44. Salas Salvadó J, Fernández Ballart J, Ros E, Martínez González MA, Fito M, Estruch R, et al. PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;163:2449-58
  45. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202
  46. Hu FB, Stampfer MJ; Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337:147-9
  47. Harriss WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008;197:12-24
  48. Lupton JR, Turner ND. Dietary fiber and coronary disease: dose the evidence support an association? *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:500-5
  49. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42
  50. Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:3-8
  51. Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:49-56
  52. Katan MB. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clinic Proceedings* 2003;78:965-78
  53. Law M. Plant sterol and stanols margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-864
  54. Taku K, Umegaki K, Satop Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1148-56
  55. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston A. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professional from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-44
  56. Gaziano JM. Vitamin E and cardiovascular disease: observational studies. *Ann NY Acad Sci* 2004;10:280-91
  57. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *NEJM* 2000;342:154-60
  58. Kritharides L, Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;164:211-9.
  59. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin



- supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized-placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
60. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollhardt WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24
  61. Adroque HJ, Madias NE. Mechanisms of Disease: Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. *N Engl J Med* 2007;359:1966-78
  62. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J. Administración de suplementos de potasio para el tratamiento de la hipertensión primaria en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.)
  63. Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altamann D, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetable: implications for the global strategy on diet. *Bull WHO*. 2005;83:100-8
  64. Bazzano LA, He H, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:93-9
  65. Steffen LM, Jacobs DR Jr, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risk of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:383-90
  66. Nöthelings U, Shulze MB, Weikert C, Boeing H, Van der Schouw YT, Bamia C, et al. Intake of vegetable, legumes and fruit and risk for all-cause, cardiovascular and cancer mortality in the European diabetic population. *J Nutri* 2008;138:775-81
  67. Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr* 2004;92:311-9
  68. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA, Oxford Fruit and Vegetable Study Group. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Oxford Fruit and Vegetable Study Group. *Lancet* 2002;359:1969-74
  69. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70(suppl):504S-511S
  70. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan M. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24
  71. Hu RB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-5
  72. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effect of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59:103-11
  73. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000;132:538-46
  74. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilibert R, Casals E, Deulofeu R. Walnut Diet Improves Endothelial Function in Hypercholesterolemic Subjects. A Randomized Crossover Trial. *Circulation* 2004;109:1609-14
  75. López García E, Van Dam RM, Li TY, Rodríguez Artalejo F, Hu FB. The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:904-14
  76. López García E, Rodríguez Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, Van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation* 2009;119:1116-23
  77. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Melotti R, Mattioli G. Effect of coffee consumption, lifestyle and acute life stress in the development of acute lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:794-8
  78. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:539-40
  79. Mort JR, Kruse HR. Timing of blood pressure measurement related to caffeine consumption. *Ann Pharmacother* 2008;42:105-10
  80. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willet WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 2005;294:2330-5
  81. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:921-8
  82. De Koning Gans JM, Van der Schouw YT, Boer JMS, Grobbee DE, Verschuren WMM, Beulens JWJ. Tea and Coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2010; 30:1665-71
  83. Arab L, Liu W, Elashoff D. Green Tea and Black Tea Consumption and Risk of Stroke. A meta-Analysis. *Stroke* 2009;40:1786-92
  84. Steptoe A, Perkins-Porras L, McKay C, Rink E, Hilton S. Behavioral counselling to increase consumption of fruit and vegetables in low income adults: randomized trial. *BMJ* 2003;326:855-60
  85. Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M. Intervenciones dietéticas para la reducción del riesgo cardiovascular. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
  86. Hooper N, 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). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Número 3. Oxford:Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
87. Thompson RL, Ebrahim S. Asesoramiento dietético por un dietista versus otro profesional de la salud o recursos de autoayuda para reducir el colesterol en sangre (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Número 3. Oxford:Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
  88. Blair SN, Kohl HW, III, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 273(14):1093-1098.
  89. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl):S502-S515.
  90. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(7):514-522.
  91. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking and Non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2005; 8(2):102-107.
  92. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11(10):641-649.
  93. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136(7):493-503.
  94. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl):S484-S492.
  95. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338(8770):774-778.
  96. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992; 268(1):63-67.
  97. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1):83-88.
  98. Kokkinos P, Myers J, Nylen E, Panagiotakos DB, Manolis A, Pittaras A et al. Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4):623-628.
  99. Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2.
  100. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl):S459-S471.
  101. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(6):357-369.
  102. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarse Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88
  103. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nuñez L, Gudbjörnstóttir S, Eliasson B. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patient with type 2 diabetes: an observational study in 13.087 patient. *Diabetologia* 2009;52:65-72
  104. Ying Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:646-53
  105. De Koning L, Merchant AT, Pogue L, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;8:850-6
  106. World Health Organisation (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation. Geneva: WHO. (WHO technical report series 894). Disponible en: <http://apps.who.int>
  107. Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, Aguiere Jaime A, Domínguez Coello S, Brito Díaz B, Almeida González D, et al. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. *Med Clin (Barc)* 2010;134:386-91
  108. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity. SIGN 2010.
  109. 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
  110. Del Alamo Alonso AJ, González Álvarez A, González Rodríguez M. Obesidad. *Fisterra. Guías Clínicas* 2010; 10 (29)
  111. Basterra Gortari FJ, Bes Rastrollo M, Seguí Gómez M, Forga L, Martínez González MA. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997 – 2003). *Med Clin (Barc)* 2007;129:405-8
  112. Steptoe A, Perkins Porras L, McKay C, Rink E, Milton S. Behavioral counselling to increase consumption of fruit and vegetables in low income adults: randomised trial. *BMJ* 2003;326:855-60
  113. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Consejos sobre dietas con bajo contenido en grasas para la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Son, Ltd.).



114. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Eng J Med* 2009; 360: 859-73.
115. 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.).
116. 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.).
117. Colquitt JL, Joanna Picot, Loveman E, Clegg AJ. Cirugía para la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD003641. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
118. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923 – 934.
119. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1985; 291:97 – 104.
120. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261 – 1267.
121. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976 – 980.
122. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157 – 2172.
123. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69:725 – 732.
124. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349–1354.
125. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145 – 1151.
126. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255 – 3264.
127. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281 – 1285.
128. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304:405 – 412.
129. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757 – 764.
130. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823 – 1829.
131. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875 – 886.
132. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887 – 1898.
133. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115 – 2127.
134. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11):2121-2158.
135. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. National Institute for Health and Clinical Excellence 2011.
136. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD005182. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T.
137. Collins R, Peto R, Macmahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, 25 Taylor JO, Hennekens CH. Blood Pressure, Stroke, and Coronary Heart Disease. Part 2, Short-26 Term Reductions in Blood Pressure: Overview of Randomised Drug Trials in Their 27 Epidemiological Context. *Lancet*. 1990; 335(8693):827-838.
138. Macmahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler 33 J. Blood Pressure, Stroke, and Coronary Heart Disease. Part 1, Prolonged Differences in Blood 34 Pressure: Prospec-



- tive Observational Studies Corrected for the Regression Dilution Bias. *Lancet*. 35 1990; 335(8692):765-774.
139. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD000028. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM.
  140. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
  141. Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum.Hypertens*. 1996;10:1-8.
  142. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.
  143. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In: *TheCochrane Library* 2002;Oxford:Update Software.
  144. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
  145. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J*. 1985; 291:97-104.
  146. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens*. 1991;4: 151-8.
  147. Maphy and the two arms of Happpy. *JAMA* 1989;262:3272-4.
  148. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:163-82.
  149. Wiysonge CSU, Bradley HA, Mayosi BM, Maroney RT, Mbewu A, Opie L, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.
  150. Bangalore S, Sawhney S, Messerli F. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardio-protection in Hypertension. *JACC*. 2008; 52: 1482-9
  151. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:1665 - 1683.
  152. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41 - 46.
  153. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) – a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422 - 2427.
  154. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54:388 -392.
  155. Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ*. 1999;161:25-32.
  156. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
  157. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy?. *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
  158. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub2.
  159. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
  160. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on outcomes in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
  161. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
  162. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
  163. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282-1289.
  164. Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancia G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2009; 27:941-946.
  165. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
  166. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
  167. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering



- regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410 – 1419.
168. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46:386 – 392.
  169. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiarillo M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27:1136 – 1151
  170. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
  171. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290 – 300.
  172. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829 – 840.
  173. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417 – 2428.
  174. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592 – 2597.
  175. Dahlöf B, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995 – 1003.
  176. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22:1605 – 1612.
  177. Sanford M, Keam SJ. Olmesartan medoxomil/amlodipine. *Drugs* 2009; 69:717 – 729.
  178. Flack JM, Hilkert R. Single-pill combination of amlodipine and valsartan in the management of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1979 – 1994.
  179. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201 – 207.
  180. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3 – 10.
  181. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100:1254 – 1262.
  182. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25:2463 – 2470.
  183. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Giannattasio C, Grassi G, Sega R. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26:1602 – 1611.
  184. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsa" rine K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547 – 553.
  185. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412 – 419.
  186. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349:1857-63
  187. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, De Zeeuw D, on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Hypertens*. 2005;23:2055-61
  188. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study 1522 ESC and ESH Guidelines Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
  189. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type



- 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345: 851-60.
190. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
  191. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:936-42.
  192. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
  193. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/ indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41:1063-71.
  194. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 329:1456-62.
  195. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
  196. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13(2):141-154.
  197. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256(20):2823-2828.
  198. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152(7):1490-1500.
  199. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152(1):56-64.
  200. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267(1):70-76.
  201. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74(1):1-12.
  202. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257(16):2176-2180.
  203. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76(9):69C-77C.
  204. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308(6925):367-372.
  205. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002; 324(7353):1570-1576.
  206. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
  207. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-2207.
  208. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-1278.
  209. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-1681.
  210. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-3421.
  211. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2):213-219.
  212. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115(4):450-458.
  213. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97(11):1029-1036.
  214. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007.
  215. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton PM, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4):632-646.
  216. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27





- trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(8):911-919.
217. Hooper L. Primary prevention of CVD: diet and weight loss. *Clin Evid (Online)* 2007; 2007.
218. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112(6):924-934.
219. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006; 136(10):2588-2593.
220. He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens* 2007; 21(9):717-728.
221. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319(7224):1523-1528.
222. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298(7):786-798.
223. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124(6):903-915.
224. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-952.
225. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002; 288(16):1994-2000.
226. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003; 107(8):1110-1116.
227. Cox KL, Burke V, Morton AR, Gillam HF, Beilin LJ, Puddey IB. Long-term effects of exercise on blood pressure and lipids in healthy women aged 40-65 years: The Sedentary Women Exercise Adherence Trial (SWEAT). *J Hypertens* 2001; 19(10):1733-1743.
228. Kukkonen-Harjula K, Laukkanen R, Vuori I, Oja P, Pasanen M, Nenonen A et al. Effects of walking training on health-related fitness in healthy middle-aged adults—a randomized controlled study. *Scand J Med Sci Sports* 1998; 8(4):236-242.
229. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-1630.
230. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23):2998-3007.
231. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364):1149-1158.
232. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423.
233. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31(4):811-822.
234. Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, Jacobson TA, on behalf of the National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *J Clin Lipidol* 2008; 2:267-273.
235. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(4):316-322.
236. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000; 321(7267):983-986.
237. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(8):393-404.
238. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20):1301-1307.
239. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(7):483-495.
240. Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377(9764):469-476.
241. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166(21):2307-2313.
242. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291(18):2243-2252.
243. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b2376.
244. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants.



- Arch Intern Med 2010; 170(12):1024-1031.
245. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):685-696.
  246. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007; 357(10):1009-1017.
  247. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 67. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.
  248. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Technology Appraisal Guidance 132. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolemia. 2010.
  249. Ara R, Pandor A, Tumul I, Paisley S, Duenas A, Williams R et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(6):419-427.
  250. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210(2):353-361.
  251. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, III, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1563-1574.
  252. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151(9):622-630.
  253. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A):52C-60C.
  254. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95(1):120-122.
  255. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(6):631-636.
  256. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338:b92.
  257. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153(12):800-808.
  258. 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; 145(7):520-530.
  259. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
  260. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324(7343):939-942.
  261. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26(2):142-148.
  262. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005; 48(5):856-861.
  263. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161(14):1717-1723.
  264. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010; 33(9):2004-2009.
  265. 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.
  266. 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.
  267. 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.
  268. 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.
  269. 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.
  270. 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.
  271. 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.



272. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Neil HAW, Matthews DR. Long-term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-1576.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guías del Práctica Clínica del SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
277. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34:Supplement 1:S11-S61.
278. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Steams SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequence of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technology Assess* 2004; 8 (21). Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon821.pdf>
279. 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.
280. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998; 351(9118):1755-1762.
281. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2:B54-B64.
282. The Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in J Med* 2010;362:1575-1585.
283. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11):2121-2158.
284. 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; 332(7550):1115-1124.
285. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607):117-125.
286. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b2376.
287. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500):1849-1861.
288. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010; 141(2):157-166.
289. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
290. 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.
291. 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\\_pha\\_detail\\_000033.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/07/human_pha_detail_000033.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)
292. Lewis JD, Ferrara A, PengHedderson 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](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf))
293. Steering Committee of the Physicians' Health Study. Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med.* 1989;321:129-35.
294. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet.* 1998;351:233-41.
295. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-62.
296. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet.* 2001;357:89-95.
297. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomised trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005; 352:1293-304.
298. Hayden M, Pignone M, Philips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:161-72.
299. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the



- primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
300. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:2006-10.
  301. Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men : a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:306-13.
  302. Peto R, Gray R, Collins, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in british male doctors. *BMJ.* 1988;296:313-6.
  303. Graham I et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(1):e1-e49
  304. CEIPC. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la práctica clínica. Ministerio de sanidad y Consumo 2008.
  305. Pérez Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *Am Coll Cardiol* 2004;44:1557-66.
  306. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860
  307. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanouchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300: 2134-2141
  308. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:a1840
  309. Pignone M, Alberts M, Colwel J , et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:2878-2886
  310. ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA.* 1992;268:1292-300.
  311. Sacco M, Pellegrini F, Roncagliani MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3264-72.
  312. Steering Committee of the Physicians'Health Study. Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians'health study. *N Engl J Med.* 1989;321:129-35.
  313. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet.* 1998;351:1755-62.
  314. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS, American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1395-1402.
  315. 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.

