



# Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



## GRUPOS DE EXPERTOS DEL PAPPS

# Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2016

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

*Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS*

## Revisión epidemiológica

### Mortalidad cardiovascular

Las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En el año 2013 causaron en España 117.484 muertes (53.487 en varones y 63.997 en mujeres), lo que supone el 30% de todas las defunciones (el 27% en varones y el 34% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 252 por 100.000 habitantes (233 en varones y 271 en mujeres)<sup>1</sup>. Los 2 principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto producen más del 50% de la mortalidad cardiovascular total. En España, la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (28%). Este porcentaje es mucho mayor en varones (36%) que en mujeres (22%). La preponderancia de la enfermedad isquémica del corazón se produjo por primera vez en el año 1996, y se debe al mayor descenso relativo del riesgo de muerte cerebrovascular respecto a la muerte por coronariopatía. Cabe destacar que en los varones empieza a predominar la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular casi 10 años antes, en 1987. En las mujeres, la diferencia de la enfermedad cerebrovascular sobre la coronariopatía se va acortando, aunque todavía predomina la primera. La segunda causa de muerte cardiovascular la constituye la enfermedad cerebrovascular, que representa cerca de la cuarta parte (24%) de la mortalidad cardiovascular global. Este

porcentaje es mayor en las mujeres (25%) que en los varones (22%).

El riesgo de morir (tasas ajustadas por edad) por las enfermedades cardiovasculares está disminuyendo en España desde mediados de los años setenta, sobre todo debido al descenso de la mortalidad cerebrovascular. Sin embargo, debido al envejecimiento de la población, a pesar de que las tasas ajustadas de mortalidad por coronariopatía han disminuido en este período, el número de muertes ha aumentado, por lo que el impacto sanitario y social de estas enfermedades está aumentando.

En el ámbito internacional, las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España para el conjunto de las enfermedades del sistema circulatorio y para la enfermedad isquémica del corazón son más bajas que en otros países occidentales; en cuanto a la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, España ocupa una posición intermedia-baja<sup>2</sup>.

### Morbilidad cardiovascular

La tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1.328 por 100.000 habitantes (1.507 en los varones y 1.154 en las mujeres) en el año 2013 en España<sup>1</sup>, causando casi 5 millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 267 por 100.000 habitantes (385 en los varones y 153 en las mujeres). Respecto a la enfermedad cerebrovascular, la tasa de morbilidad fue de 254 por 100.000 habitantes (273 en los varones y 235 en las mujeres). Por tanto, se observa que la morbilidad por enferme-

dad isquémica del corazón es superior a la cerebrovascular en los varones, mientras que en las mujeres ocurre al contrario, la morbilidad cerebrovascular es superior a la isquémica. La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio ha sido de un constante aumento desde 1977 hasta 2003, con un ligero descenso a partir de ese año.

## Factores de riesgo cardiovascular

La hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la diabetes son factores de riesgo mayores y causales de enfermedad cardiovascular y mortalidad vascular y total<sup>3</sup>.

La carga de estos factores de riesgo cardiovascular en la población española se describe en el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), realizado en el año 2010<sup>4</sup>. Se trata de un estudio descriptivo, transversal, de base poblacional, representativo de la población española mayor de 18 años, donde se establece la prevalencia, el conocimiento, el tratamiento y el control de cada uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.

### Hipertensión arterial

La HTA, definida como unas cifras de presión arterial (PA) sistólica/diastólica obtenidas de forma protocolizada en la clínica  $\geq 140/90$  mm Hg, o estar tratado con medicamentos antihipertensivos, es un problema de salud pública importante por su alta prevalencia en muchos países, especialmente en personas mayores. Además, la HTA está todavía insuficientemente controlada en la mayoría de poblaciones y ámbitos clínicos<sup>5,6</sup>. La prevalencia de la HTA en la población general adulta de España es del 33%<sup>5</sup>. Aproximadamente, el 40% de los hipertensos desconoce que lo es, el 20% de los diagnosticados no está tratado con medicamentos antihipertensivos y la mitad de los tratados no alcanza objetivos terapéuticos de control según las actuales guías de práctica clínica<sup>5,6</sup>. Por ello, solo 1 de cada 4 hipertensos en la población general está adecuadamente controlado. Según datos del estudio DARIOS, realizado en 10 comunidades autónomas de España, se evidencia poca variación geográfica en la frecuencia de hipertensión en personas de 35 a 74 años<sup>7</sup>. Además, la prevalencia de enfermedad cardiovascular y de lesiones de órganos diana en el hipertenso es superior a la de la población general, y afecta a 1 de cada 4 pacientes<sup>8</sup>.

### Dislipemia

La hipercolesterolemia, considerada como cifras de colesterol total  $> 200$  mg/dl, o bien tener un tratamiento farmacológico hipolipemiente, es el factor de riesgo más prevalente y afecta al 50% de la población adulta española<sup>4,9</sup>. Sin embargo, es el menos conocido (50%) y el menos tratado (42%)<sup>3,10</sup>. Un 26% de la población tiene un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)  $< 50$  mg/dl<sup>9</sup>. La elevada prevalencia de la hipercolesterolemia persiste aún para cifras de colesterol total  $\geq 250$  mg/dl: el 43% de los varones y el 40% de las mujeres en población de entre 35 y 74 años<sup>9</sup>.

### Diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de diabetes en España en población general de 18 años o más es de un 7-13%, según algunos estudios de base poblacional en España<sup>4,10</sup>; mayoritariamente conocida (79%), tratada con fármacos (85%) y controlada (69%)<sup>4</sup>. Un

estudio poblacional en Cataluña<sup>11</sup> muestra que solo un 13% de los pacientes diabéticos tipo 2 que estaban en prevención primaria tenían buen control de los principales factores de riesgo cardiovascular (glucohemoglobina [ $\text{HbA}_{1c}$ ]  $\leq 7\%$ , PA  $\leq 130/80$  mmHg y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL]  $< 130$  mg/dl) y que un 12% de los que estaban en prevención secundaria tenían buen control ( $\text{HbA}_{1c}$   $\leq 7\%$ , PA  $\leq 130/80$  mmHg y cLDL  $< 100$  mg/dl).

## Tablas de riesgo cardiovascular

### Importancia epidemiológica y clínica

Las guías clínicas sobre factores de riesgo cardiovascular utilizan mayoritariamente las tablas de riesgo cardiovascular para estratificar a los pacientes en función de su riesgo, establecer los criterios de tratamiento farmacológico o marcar los objetivos de control. Esto ocurre en el control y tratamiento de la HTA, pero sobre todo en la dislipemia; las tablas de riesgo, también se han utilizado para indicar el tratamiento antiagregante en prevención primaria. De esta forma se han convertido en una herramienta asistencial básica que ha condicionado la utilización de calculadoras en la historia clínica informatizada y, en muchos casos, se convierten en el elemento distintivo de las distintas guías clínicas con carácter internacional<sup>12,13</sup>, nacional<sup>14</sup> o autonómico<sup>15,16</sup>.

### Cohortes de las tablas de riesgo y guías clínicas

La población que no ha padecido una enfermedad cardiovascular es en donde tiene más interés aplicar las tablas de riesgo, puesto que, en caso contrario, ya tendrían un riesgo elevado. Por otro lado, la diabetes se considera bien como un criterio de riesgo cardiovascular alto<sup>13</sup> o bien como una variable más para calcular el riesgo<sup>17</sup>.

La elaboración de una tabla de riesgo requiere una cohorte de personas libres de enfermedad cardiovascular, un registro basal de los factores de riesgo, un seguimiento durante un largo período, años, y finalmente registrar los sucesos que vayan presentándose; en esta cuestión, los sucesos corresponden a la enfermedad o muerte de origen cardiovascular.

A partir del seguimiento de las cohortes se construyen las ecuaciones de riesgo mediante modelos estadísticos, generalmente el modelo de Cox o el de Weibull, que predicen la probabilidad de aparición de un suceso y cuya expresión gráfica son las tablas de riesgo cardiovascular. En algunos casos, las ecuaciones de riesgo se someten a un proceso de recalibración para adaptarlas al riesgo cardiovascular de cada país.

La extensión de las tablas de riesgo para la toma de decisiones clínicas en el tratamiento y control de los factores de riesgo cardiovascular ha provocado una gran cantidad de publicaciones sobre este tema. Así, una revisión sistemática<sup>18</sup> que incluye artículos publicados desde el año 1999 hasta 2009 ha identificado un total de 73 cohortes que han generado 102 modelos de predicción de riesgo. Recientemente, en España se ha publicado el estudio FRESCO (Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios y Otros), que agrupó datos de 11 cohortes españolas, de las cuales 1 se utilizó como cohorte de derivación, con 14.090

varones y 16.180 mujeres, y otra como cohorte de validación, con 9.199 varones y 10.939 mujeres<sup>19</sup>.

Actualmente, las más importantes desde el punto de vista práctico, por estar incorporadas a las guías clínicas, son las ecuaciones derivadas de las cohortes del estudio de Framingham, sobre todo la publicada en el año 1991<sup>20</sup>, la ecuación del proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)<sup>21</sup>, que recientemente ha añadido una tabla para mayores de 65 años<sup>22</sup>, o la del Pooled Cohort<sup>17</sup>. La ecuación de Framingham de 1991 se utilizó por las guías de las sociedades europeas desde el año 1994 hasta 2012 y por el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) desde 1997 hasta 2003; posteriormente se pasó a incluir en ambas recomendaciones la tabla del SCORE. La cohorte del Pooled Cohort<sup>17</sup> se diseñó para las recomendaciones de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>12</sup>. También se ha utilizado la ecuación de Framingham de 1998<sup>23</sup> recalibrada en el estudio del REGICOR<sup>24</sup> en las guías clínicas de algunas comunidades autónomas como Baleares<sup>15</sup> o Cataluña<sup>16</sup>. Es destacable que la guía del Joint National Committee (JNC) 8 no incluya en sus recomendaciones el cálculo del riesgo cardiovascular<sup>25</sup>.

### Validación de las tablas de riesgo

La validez de las tablas de riesgo se mide mediante la calibración y la discriminación. La calibración hace referencia a cómo se ajustan los valores calculados con la ecuación de riesgo y los valores observados o reales<sup>26</sup>. Esto se mide mediante la clasificación en deciles de riesgo a la población y calculando la diferencia entre el valor calculado y el riesgo observado. La prueba estadística que se suele utilizar para evaluar esta cualidad en los modelos de riesgo es la de Hosmer-Lemeshow, en donde los valores más bajos representan una buena calibración y los más altos la ausencia de calibración; así, valores < 15 se consideran aceptables<sup>18</sup>.

La validez también se mide por la discriminación, que es la propiedad de un modelo de predicción del riesgo de separar a los enfermos de los sanos. Esta propiedad se calcula utilizando el área bajo la curva (ABC) ROC (*receiver operating characteristics curve* o curvas de características operativas para el receptor), y se establece que un ABC de 1 indica una discriminación perfecta y un valor de 0,5 representa una mala discriminación, semejante a la obtenida por el azar. Una discriminación aceptable para predicciones a largo plazo, como la que ocurre en los modelos de riesgo cardiovascular, debería tener un ABC de entre 0,6-0,7 o superior.

También, y posiblemente sea un dato muy útil para el médico práctico, se han validado las tablas utilizando un determinado valor de riesgo que se considera alto y observando los casos de enfermedad cardiovascular que ocurren en los niveles de riesgos alto y bajo. Esto se ha expresado mediante especificidad y sensibilidad o representaciones gráficas, como son los diagramas de rectángulos proporcionales<sup>27</sup> o de dispersión<sup>22</sup>.

Para mejorar la calibración de las tablas de riesgo cuando se utilizan en poblaciones con una incidencia de enfermedad cardiovascular diferente a la de la cohorte original se han utilizado recalibraciones; la más utilizada es la del método D'Agostino<sup>28</sup>. Este método consiste en mantener

los mismos coeficientes de las ecuaciones de riesgo y sustituir los datos de prevalencia de factores de riesgo e incidencia de la enfermedad cardiovascular de la ecuación original, por los datos locales de la población en la que se pretende aplicar<sup>28</sup>. En España existen experiencias de recalibración de la ecuación de Framingham de 1998 como la del REGICOR (Registre Gironí del Cor)<sup>24</sup>, DORICA<sup>29</sup>, RICORNA<sup>30</sup>, CDC-Canarias<sup>31</sup> y también de la ecuación del SCORE<sup>32</sup>.

### Resultados de la validación

En la revisión sistemática realizada en el año 2011, solo 17 de los 102 modelos de riesgo analizados se habían sometido a un proceso de validación externa, es decir, en otra población distinta a la utilizada para la elaboración de la ecuación de riesgo<sup>18</sup>. Los modelos más frecuentemente validados externamente son la ecuación de Framingham de 1991<sup>20</sup> (21 evaluaciones) o 1998<sup>23</sup> (28 evaluaciones) y el SCORE<sup>21</sup> (11 evaluaciones). Los resultados muestran una discriminación que supera el límite considerado como aceptable y una calibración adecuada en poblaciones con una incidencia de enfermedad cardiovascular semejante a la de la población de la cohorte original; sin embargo, cuando la incidencia es diferente, la calibración es deficiente<sup>18,33</sup>.

La validación en España de la ecuación del REGICOR<sup>24</sup> se ha realizado en las cohortes del estudio VERIFICA<sup>34</sup>, FRESCO<sup>19</sup> y en una cohorte retrospectiva del Centro de Salud de La Paz de Badajoz, y los resultados obtenidos son heterogéneos. Así, la tabla del REGICOR presenta un ABC y una calibración aceptables en el estudio VERIFICA (ABC de 0,68 en varones y de 0,73 en mujeres y una calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow de 5,1 para varones y de 2,7 para mujeres)<sup>34</sup>, sin embargo, cuando se valida sobre la cohorte del estudio FRESCO (el ABC es aceptable, 0,69 en varones y 0,73 en mujeres) la calibración no resultó ser tan buena ( $\chi^2 = 13,5$  y  $8,9$  para varones y mujeres, respectivamente, ambas  $p > 0,05$ ) debido a una sobrestimación sistemática en todos los deciles de riesgo.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad, las tablas de riesgo presentan una sensibilidad moderada o baja, variable según el estudio. La comparación en la cohorte retrospectiva del Centro de Salud de Badajoz obtuvo como resultados una sobrestimación del riesgo para el SCORE y una infraestimación para el REGICOR. El criterio de alto riesgo con la tabla del SCORE ( $\geq 5\%$ ) mostró una sensibilidad y especificidad mejor que para los criterios de alto riesgo según la tabla del REGICOR ( $\geq 10\%$ ). Así, el criterio de SCORE de alto riesgo obtuvo una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 91,7% y el REGICOR de alto riesgo una sensibilidad del 12,3% y una especificidad del 92,6%<sup>35</sup>. La ecuación del SCORE para países de bajo riesgo también ofrece datos de sensibilidad y especificidad en la validación interna, es decir, en la cohorte original, y obtiene una sensibilidad del 35% y una especificidad del 88% para una definición de riesgo alto  $\geq 5\%$ <sup>21</sup>.

El estudio QRISK2 utilizó diagramas de áreas rectangulares y, por ejemplo, el 26% de las mujeres y el 54% de los varones de la población con un riesgo alto en la tabla de Framingham de 1991 ( $\geq 20\%$ ) desarrollarían durante el seguimiento una enfermedad cardiovascular<sup>27</sup>. Es decir, un im-

portante porcentaje de las personas que sufrirán una enfermedad cardiovascular no se catalogarían como pacientes de alto riesgo.

### Conclusiones sobre las tablas de riesgo cardiovascular

Las tablas de riesgo cardiovascular tienen cualidades muy útiles para el médico práctico. Entre ellas se encuentra la de permitir estratificar el riesgo cardiovascular de una determinada población asignada y graduar la intensidad de la intervención. Además, aseguran que las intervenciones para reducir el colesterol<sup>36</sup> o la PA<sup>37</sup> producen un mayor beneficio absoluto cuanto mayor es el riesgo cardiovascular.

Los estudios comparativos de la validez entre una y otra tabla son escasos en España y con resultados dispares. Por lo tanto, no disponemos en el momento actual de criterios objetivos para recomendar una u otra tabla de riesgo. Por lo tanto, las tablas del SCORE para países de bajo riesgo o del REGICOR, las más utilizadas en España, serían las aconsejadas.

Un aspecto esencial de las tablas de riesgo es el uso que hacen de ellas las guías clínicas: mientras unas las consideran como un elemento básico sobre el que pivotan las decisiones del tratamiento o no de los factores de riesgo y del objetivo de tratamiento, otras las utilizan como una información adicional complementaria para clasificar a los pacientes y priorizar la intensidad de la intervención. Pese a que tienen una discriminación aceptable en la mayoría de las validaciones, la calibración es variable, la sensibilidad moderada o baja y un porcentaje importante de personas que sufrirán una enfermedad cardiovascular no está incluido bajo el concepto de riesgo alto. Por lo tanto, y debido a estas carencias, la orientación de utilizar las tablas de riesgo como información adicional a la proporcionada por la elevación de los factores de riesgo o la presencia de otras características adicionales parece la forma más adecuada.

Aunque no tenemos datos suficientes para decantarnos por una intervención basada en las tablas de riesgo cardiovascular o en una aproximación utilizando los valores de los factores de riesgo sin un cálculo multifactorial, varias revisiones recientes avalan la relación directa entre el riesgo calculado con las tablas específicas y la mortalidad de los pacientes<sup>36,37</sup>.

### Estratificación del riesgo

La actitud más razonable para estratificar el riesgo de la población consistiría en acoplar la presencia de determinadas características clínicas, como la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica o la diabetes, las tablas de riesgo, las elevaciones más acusadas de los factores de riesgo y la presencia o ausencia de estos factores. Así, indudablemente, los pacientes con una enfermedad cardiovascular serían los que más probabilidad de riesgo tendrían y, posteriormente, los diabéticos, sobre todo los de mayor tiempo de evolución<sup>38</sup>, las elevaciones intensas de la PA o cLDL y los que presentan un riesgo alto calculado mediante las tablas, sin poder establecer en la práctica una diferencia de actitud terapéutica de estos últimos. A continuación quedarían los pacientes fumadores, con HTA o dislipemia que no cumplen las características anteriores y que habría que considerarlos

de forma separada independientemente de su riesgo calculado. Finalmente tendríamos a los pacientes de bajo riesgo, es decir, a los que no tienen ningún factor de riesgo, donde estarían indicadas las actividades preventivas de cribado y educación sanitaria (tabla 1).

Junto a estas consideraciones se han descrito una serie de modificadores de riesgo que servirían para tenerlos en cuenta a la hora de estratificar el riesgo, ya que su presencia avisaría de la existencia de un riesgo mayor que el calculado con las tablas. Se han descrito multitud de modificadores, y entre los más importantes estarían:

- Personas que se aproximan a la siguiente categoría de edad.
- Evidencia preclínica de arteriosclerosis: por ejemplo, mediante ecografía, tomografía computarizada u otras técnicas de imagen.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura: antecedentes de enfermedad cardiovascular en familiares de primer grado, padres o hermanos, antes de los 55 años de edad en familiares varones y antes de los 65 años en familiares mujeres.
- Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica o ecográfica.
- Cifras bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL): < 40 mg/dl en varones y < 46 mg/dl en mujeres.
- Glucemia basal alterada.
- Obesidad abdominal o sedentarismo.
- Proteína C reactiva (ultrasensible) elevada.
- Síndrome metabólico (criterios según la clasificación de la ATPIII)<sup>39</sup>: obesidad abdominal (definida por un perímetro de cintura > 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dl), cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres), HTA (> 130/85 mmHg) o uso de fármacos antihipertensivos, y glucemia basal alterada, definida por una concentración de glucosa  $\geq$  100 mg/dl o uso de fármacos antidiabéticos.

**Tabla 1** Estratificación del riesgo cardiovascular

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

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



## Recomendaciones en tablas de riesgo cardiovascular

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda el cálculo del riesgo cardiovascular a todos los adultos de 40 años o mayores que no tengan una enfermedad cardiovascular o que por sus características no sean de alto riesgo, mediante la tabla del SCORE o REGICOR</li> </ul>	Moderada/baja	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>Las tablas de riesgo constituyen una información complementaria y útil para ayudar a estratificar el riesgo y en las decisiones de tratamiento de la dislipemia y HTA</li> </ul>	Moderada	Fuerte a favor

HTA: hipertensión arterial.

## Hipertensión arterial

### Pruebas diagnósticas

La HTA se define por unas cifras elevadas de PA estimadas de forma convencional. Estos valores se basan en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados de disminución de morbimortalidad cardiovascular mediante la reducción de unas cifras tensionales a partir de ciertos límites. Las cifras para el diagnóstico de la PA, en la actualidad, difieren según los métodos de medida de la PA: a) 140/90 mmHg estimados con la toma de PA en consulta; b) 135/85 mmHg tomados si consideramos los valores de las automedidas de la PA (AMPA) en el domicilio del paciente y, también, con las cifras diurnas de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA); c) 130/80 mmHg con medias de 24 h en la MAPA, y d) 120/70 mmHg con cifras nocturnas de la MAPA<sup>40</sup>.

El PAPPs recomienda decididamente la confirmación de las cifras elevadas de PA tomada en la clínica para el diagnóstico de HTA por medio de la MAPA, excepto en casos en que es necesario el tratamiento farmacológico inmediato; la finalidad es evitar el sobrediagnóstico relacionado con el frecuente fenómeno de bata blanca y el consiguiente sobretratamiento<sup>41,42</sup>, y que además es la estrategia más coste-efectiva para el diagnóstico de HTA<sup>43</sup>. También se admite la AMPA como alternativa cuando no existe disponibilidad (frecuente en nuestro medio) o no sea tolerable la MAPA; ambas técnicas, sobre todo la MAPA, son superiores a la PA tomada en la clínica para estimar la posibilidad de desarrollar episodios cardio y cerebrovasculares en los pacien-

tes<sup>40,44</sup>. Esta recomendación también está recogida en las guías clínicas como el NICE<sup>4</sup> o el U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>45</sup>.

No existen evidencias que determinen los períodos o los grupos de pacientes en los que se deba realizar el cribado de la HTA. Tal como se aconseja en las recomendaciones anteriores del PAPPs y siguiendo los criterios del USPSTF, la periodicidad del cribado de la HTA sería: los adultos de 18 a 39 años, con PA normal (< 130/85 mmHg) y sin factores de riesgo para desarrollar HTA (exceso de peso, afroamericanos, > 40 años o PA entre 130-139/85-90 mmHg), deben ser reevaluados cada 3 a 5 años (excepto PA > 180/110 mmHg, lesión de órganos diana o HTA secundaria). Los adultos mayores de 40 años o con factores de riesgo para desarrollar HTA deben ser evaluados anualmente. La confirmación de las elevaciones debe realizarse por MAPA, preferentemente, o AMPA, si no hay disponibilidad<sup>45</sup>.

### Intervenciones de educación sanitaria

Las intervenciones no farmacológicas como pérdida de peso<sup>46</sup>, práctica de ejercicio físico aeróbico o reducir el consumo de alcohol o la sal de la dieta, consiguen un descenso moderado de las cifras de PA<sup>47-50</sup>. Otras múltiples intervenciones no farmacológicas han demostrado eficacia para disminuir la PA, aunque con resultados heterogéneos (sistemas organizados de revisiones regulares asociadas a una rigurosa farmacoterapia antihipertensiva, AMPA, recordatorios de citas o programas comunitarios)<sup>51,52</sup>.

Una revisión de 3 grandes estudios de cohortes de Estados Unidos ha concluido que el consumo de fruta entera (excluyendo zumos) y de vegetales, así como el cambio positivo en dicho consumo, disminuye la incidencia de HTA<sup>53</sup>. Un reciente estudio español, donde más del 80% de los pacientes eran hipertensos, ha demostrado que una dieta mediterránea suplementada con consumo diario de frutos secos (30 g de frutos secos compuestos –15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras–) o aceite de oliva virgen extra (aproximadamente 1 l a la semana) frente a una dieta baja en grasas disminuyó la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo vascular pero sin eventos vasculares presentes (prevención primaria)<sup>54</sup>, además de disminuir múltiples factores de riesgo (PA medida por MAPA, glucemia o lípidos)<sup>55</sup> y prevenir la aparición de diabetes<sup>56</sup>.

En cualquier caso, los cambios del estilo de vida han sido recomendados de forma unánime en todas las guías de hipertensión, ya sea de forma individual, en los estadios iniciales en pacientes de bajo riesgo, o bien concomitantemente con la terapia farmacológica.

### Tratamiento farmacológico

#### Reducción del riesgo de enfermedad vascular

El tratamiento farmacológico de la HTA disminuye la morbimortalidad vascular (enfermedad cerebrovascular principalmente, cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular y mortalidad total)<sup>57,58</sup>.

#### Valores del factor de riesgo para introducir fármacos

Tal como recomendaba el PAPPs en el año 2014, se sigue aconsejando iniciar el tratamiento farmacológico cuando las cifras de PA sistólica son  $\geq 160/100$  mmHg en población

general o para cifras de PA  $\geq$  140/90 mmHg en pacientes de alto riesgo cardiovascular (incluida diabetes mellitus tipo 2, lesión de órganos diana o enfermedad cardiovascular) o moderado. Aunque el inicio del tratamiento farmacológico entre 140-159/90-99 mmHg (grado 1 de HTA) se basa en evidencias preliminares, un reciente metaanálisis ha mostrado que el tratamiento farmacológico en estos pacientes disminuye el riesgo de ictus, muerte total y cardiovascular, aunque parte de los pacientes incluidos tenían ya cierto riesgo vascular<sup>37</sup>.

Otras recomendaciones, como la guía europea<sup>49,59</sup> o el JNC 8<sup>25</sup>, inician el tratamiento farmacológico a partir del grado 1 de hipertensión, siempre que las medidas de educación sanitaria no hayan sido efectivas durante varios meses. Sin embargo, otras guías<sup>60,61</sup> introducen el tratamiento farmacológico a partir del grado 2 ( $\geq$  160/100 mmHg), independientemente de su riesgo cardiovascular, o en HTA grado 1 con alto riesgo.

Respecto a la edad<sup>62</sup>, varias guías<sup>40,59</sup> y una revisión Cochrane<sup>63</sup> recomiendan tratamiento farmacológico en pacientes mayores de 60-65 años si la PA es  $\geq$  160/100 mmHg, o ante una PA sistólica  $>$  140 mmHg si el paciente no es frágil y el tratamiento es bien tolerado. En cambio, la guía del JNC 8<sup>25</sup> recomienda comenzar si la PA es  $>$  150/90 mmHg. La evidencia del beneficio obtenido por el tratamiento farmacológico alcanza a las personas mayores de 80 años (estudio HYVET)<sup>64</sup> en HTA grado 2 (PA entre 160-179/100-109), aunque la mayoría de los pacientes en este ensayo estaba en buenas condiciones físicas y mentales.

### Objetivos de presión arterial

*En población general.* Existe práctica unanimidad en recomendar unas cifras de PA  $<$  140/90 mmHg como objetivo terapéutico, incluyendo a pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedad cardiovascular previa. En los últimos meses, varios estudios y revisiones sistemáticas han replanteado estos objetivos terapéuticos.

El estudio SPRINT<sup>65</sup> ha concluido que pacientes de alto riesgo vascular (enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, riesgo Framingham  $>$  15% o mayores de 75 años), excluyendo diabetes e ictus, se benefician en el objetivo primario (mortalidad total y cardiovascular) tras un descenso más intensivo de la PA (120 frente a 140 mmHg de PA sistólica). Sin embargo, en el SPRINT la presión se midió en ausencia de observador, lo que se traduce en cifras inferiores, que se alejan de las obtenidas en la consulta clínica. Otras 2 revisiones recientes arrojan similares expectativas<sup>66,67</sup>. Aunque los valores de PA a alcanzar van a seguir en constante renovación<sup>68</sup>, en nuestra opinión la postura razonable de momento es no recomendar cambios en las guías hasta que no se consoliden estos nuevos resultados.

*Ancianos y muy ancianos.* Respecto a la edad hay cierta controversia<sup>68,69</sup>. La guía europea<sup>40</sup> marca un objetivo terapéutico de PA sistólica de entre 140-150 mmHg para los hipertensos ancianos (mayores de 80 años) e incluso  $<$  140 mmHg si no hay fragilidad (déficit en las condiciones físicas o mentales). Del mismo modo, la guía JNC 8<sup>25</sup> recomienda en mayores de 60 años un objetivo de 150/90 mmHg (recomendación A), aunque con una recomendación mucho menor (recomendación E) considera alcanzar 140/90 mmHg si el tratamiento es bien tolerado.

Para los pacientes muy ancianos (mayores de 80 años), el objetivo debe ser 140-150 mmHg según la guía europea<sup>40</sup>, siempre que no haya fragilidad. No obstante, en las personas más mayores con fragilidad, el médico debe adaptar el tratamiento según su experiencia y los efectos clínicos de este. La PA diastólica se establece siempre por debajo de 90 mmHg ( $<$  85 mmHg en diabéticos).

El estudio SPRINT<sup>65</sup>, que incluyó personas mayores de 75 años, podría cambiar algunas recomendaciones, sobre todo en los pacientes ancianos “sanos” o sin fragilidad. Pero de momento esos resultados son específicos y provisionales.

*Diabetes mellitus tipo 2.* Tras la publicación del estudio ACCORD<sup>70</sup> y otras evidencias, la mayoría de las guías<sup>25,59,60,71</sup> avalan un objetivo  $<$  140/90 mmHg. A pesar de ello, 2 recientes guías siguen recomendando objetivos de PA de 130/80 mmHg (canadiense<sup>61</sup> y endocrinólogos americanos<sup>72</sup>) y de 140/85 las europeas<sup>40</sup>. Sin embargo, 2 recientes metaanálisis<sup>73,74</sup> no han demostrado el beneficio de reducir la presión por debajo de 140 mmHg, e incluso se ha apuntado un aumento de mortalidad de origen cardiovascular<sup>75</sup>.

*Enfermedad arterial coronaria.* Las nuevas evidencias apoyan un objetivo en pacientes con enfermedad arterial coronaria de 140/90 mmHg. Un reciente metaanálisis<sup>75</sup> aconseja un objetivo de PA sistólica de 135 mmHg.

Respecto a la PA diastólica y el fenómeno en J, se recomienda precaución en la disminución por debajo de 60 mmHg en cualquier paciente con diabetes, mayor de 60 años de edad o en hipertensos con incremento de la presión del pulso<sup>76</sup>.

*Ictus.* El tratamiento de la HTA en pacientes con ictus está indicado si la PA es  $>$  140/90 mmHg, con objetivo de 140/90 mmHg. Actualmente, no existe ningún estudio que haya demostrado explícitamente beneficio con la reducción más pronunciada (130/80 mmHg), excepto en el caso de ictus lacunares<sup>77</sup>.

*Enfermedad renal crónica.* Globalmente, no está claro si las estrategias de descenso más intensivo de la PA se asocian a una mayor reducción en el riesgo de ERC. Un metaanálisis<sup>78</sup> no encontró un efecto sobre la mortalidad, ya fuese o no de origen cardiovascular. Una revisión<sup>79</sup> sugiera beneficios al conseguir un mayor descenso de PA sistólica, sobre todo en pacientes con proteinuria; por ello, algunas guías<sup>40</sup> consideran un objetivo de PA sistólica  $<$  130 mmHg.

Existe poca evidencia para apoyar la elección preferente de alguna clase de fármaco en particular para la prevención de eventos cardiovasculares en la ERC<sup>79</sup>. En cambio, una revisión Cochrane<sup>80</sup> objetivó que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) fueron superiores a otras clases farmacológicas en evitar la progresión de la ERC. Actualmente, no existe evidencia convincente para recomendar un objetivo por debajo de 140/90 mmHg para todos los pacientes con ERC no diabética. Un objetivo por debajo de 130/80 mmHg puede retrasar la progresión de la enfermedad renal, pero solo en pacientes con proteinuria<sup>81</sup>.

### Fármacos para el tratamiento en monoterapia

Varios metaanálisis realizados para comprobar las diferencias en morbimortalidad en función de los grupos terapéuticos utilizados no han demostrado diferencias significativas entre ellos<sup>58,82</sup>.

Prácticamente, todas las guías de práctica clínica<sup>25,40,59,61</sup> establecen 5 grupos terapéuticos como de primera elección: diuréticos tiazídicos, IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), bloqueadores beta (en menores de 65 años) y antagonistas del calcio. Otras recomendaciones<sup>25,59,60</sup> no aconsejan los bloqueadores beta como fármacos de primera elección. Respecto a los diuréticos tiazídicos, en la guía NICE<sup>60</sup> fueron eliminados como fármacos de primera elección, y en caso de utilizarse se decantarían por los diuréticos tiazídicos *like* (indapamida o clortalidona) frente a los clásicos (hidroclorotiazida, clorotiazida y benzoflometiazida). En términos de morbimortalidad, un metaanálisis reciente<sup>83</sup> confirma la mayor eficacia de los diuréticos tiazídicos *like* frente a los clásicos. Una reciente revisión Cochrane<sup>84</sup> concluyó que la hidroclorotiazida tiene un efecto dependiente de la dosis (6,25-12-25-50 mg) mientras que para los otros diuréticos no se observaron diferencias entre dosis bajas y más elevadas.

Por otro lado, los bloqueadores beta, y más concretamente el atenolol, probablemente ha sido el grupo de antihipertensivos más asociado a peores resultados<sup>85</sup>. Además, su presunto efecto cardioprotector en pacientes coronarios ha sido cuestionado por un metaanálisis<sup>86</sup>. En cambio, la reciente guía americana<sup>76</sup> sigue recomendando los bloqueadores beta cardiosselectivos como la primera opción si no existe recomendación en sentido contrario.

Respecto a los IECA, un reciente metaanálisis no ha encontrado diferencias significativas comparativamente con otros fármacos, al menos en mortalidad<sup>87</sup>, y tampoco cuando se compara con un ARA II<sup>88</sup>. En caso de diabetes tipo 2 son de elección los IECA y, como alternativa, los ARA II<sup>89</sup>; adicionalmente, los IECA han demostrado superioridad con otros fármacos para prevenir la nefropatía diabética<sup>89</sup>. Si exceptuamos la guía europea<sup>40</sup> y el JNC 8<sup>25</sup>, la mayoría de las guías de HTA recomiendan un IECA-ARA II en el tratamiento del diabético hipertenso como primera opción. Un reciente metaanálisis ha venido a contradecir esta última opción, al no encontrar superioridad de estos fármacos frente a otros grupos<sup>90</sup>. En nefropatía diabética, ningún fármaco ha demostrado superioridad frente a otro en reducir mortalidad, aunque los IECA y ARA II fueron superiores en disminuir el paso a enfermedad renal terminal<sup>91</sup>.

#### Fármacos para el tratamiento en combinación

Varios estudios han mostrado que la asociación farmacológica en un solo comprimido es más eficaz en reducir la PA que la monoterapia o la combinación de fármacos por separado<sup>92-94</sup>. Una revisión evaluó la eficacia y seguridad de la triple terapia frente a la doble terapia en la HTA, y objetivó, como era de esperar, un mayor descenso de la PA con la asociación de 3 fármacos, y sin efectos secundarios relevantes<sup>95</sup>. Una revisión sistemática está en marcha para conocer si la combinación farmacológica es superior a la monoterapia individual en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular<sup>96</sup>.

Las contraindicaciones claramente aceptadas por todas las guías de práctica clínica<sup>25,40,59-61</sup> son la asociación de un IECA y un ARA II (o un IECA o un ARA II con inhibidores de renina), contraindicación refrendada recientemente por una revisión sistemática<sup>97</sup>, así como la asociación de bloqueadores beta con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem).

#### Adherencia al tratamiento

Una reciente revisión sistemática analizó si las medidas destinadas a mejorar la adherencia a la HTA eran efectivas con tal efecto. Sus resultados son positivos, aunque alertan de problemas metodológicos relacionados con medidas validadas de adherencia y diseño de ensayos<sup>98</sup>.

#### Cronoterapia

Respecto a la utilización de fármacos en diferentes momentos del período de 24 h, en la actualidad solo un estudio demostró que la dosis nocturna de un fármaco, cuando se utilizan 1 o más hipotensores, mejora la morbimortalidad cardiovascular<sup>99</sup>. Dado que este prometedor estudio no ha podido corroborarse posteriormente, son necesarios más estudios para confirmar estos datos<sup>100</sup>.

#### Recomendaciones en hipertensión arterial

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Prueba diagnóstica</i>		
• La prueba inicial de cribado es la toma de PA en consulta	Alta	Fuerte a favor
• Debe confirmarse el diagnóstico de HTA mediante MAPA o, alternativamente, con la AMPA	Alta	Moderada a favor
• Periodicidad de la prueba de cribado cada 3-5 años entre los 18-39 años	Moderada	Fuerte a favor
• Periodicidad anual en mayores de 40 años o existen factores de riesgo para el desarrollo de la HTA*	Débil	Fuerte a favor
<i>Educación sanitaria</i>		
• Reducen la PA: la pérdida de peso, el ejercicio físico aeróbico, reducir el consumo de alcohol o la sal de la dieta o la dieta mediterránea	Moderada	Fuerte a favor
<i>Tratamiento farmacológico</i>		
• Los diuréticos, antagonistas del calcio, IECA-ARA II y los bloqueadores beta (excepto en > 65 años) son los fármacos de elección para iniciar el tratamiento farmacológico	Alta	Fuerte a favor

Continúa

Continuación

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>La asociación de los grupos anteriores, sobre todo en una sola píldora, disminuye la PA de forma más acentuada</li> </ul>	Alta	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>La asociación IECA-ARA II (o con inhibidores de renina) y la de bloqueadores beta con antagonista del calcio no dihidropiridínicos está contraindicada</li> </ul>	Alta	Fuerte en contra
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los IECA y ARA II son los fármacos de elección en el diabético, con o sin nefropatía</li> </ul>	Alta	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>El objetivo de control de la PA es &lt; 140/90 mmHg (o &lt; 150 mmHg de PA sistólica si &gt; 80 años sin fragilidad)</li> </ul>	Moderada	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los objetivos y los criterios para introducir los fármacos antihipertensivos dependen de la PA y de la estratificación del riesgo cardiovascular (tabla 2)</li> </ul>	Moderada	Fuerte a favor

AMPA: automedida de la presión arterial; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.  
 \*Exceso de peso, afroamericanos, > 40 años o PA entre 130-139/85-90 mmHg.

**Tabla 2** Indicación del tratamiento farmacológico antihipertensivo y objetivos de control

Estratificación del riesgo	Inicio tratamiento PA (mmHg)	Objetivos de control (mmHg)
Enfermedad cardiovascular	≥ 140/90	< 140/90 <sup>b</sup>
Riesgo alto	≥ 140/90	< 140/90 <sup>b</sup>
Riesgo moderado	≥ 140/90	< 140/90 <sup>b</sup>
Riesgo bajo	≥ 160/90	< 140/90 <sup>b</sup>

PA: presión arterial.  
<sup>a</sup>El tratamiento inicial con fármacos para pacientes con PA en estadio 1 (PA 140-159/90-99 mmHg) puede recomendarse si tras varios meses de cambios de estilo de vida no se consigue disminuir la PA a < 140/90 mmHg.  
<sup>b</sup>O < 150/90 mmHg de PA sistólica en > 80 años.

## Dislipemia

### Prueba diagnóstica

La prueba recomendada para el cribado de la dislipemia es la determinación del colesterol total, debido a su relación con la mortalidad cardiovascular, y acompañado del cHDL, ya que permite calcular mejor el riesgo cardiovascular<sup>101</sup>. Aunque las cifras de colesterol se interpretan en función de la estratificación del riesgo cardiovascular, se suele considerar como hipercolesterolemia una cifra de colesterol total ≥ 200 mg/dl, mientras que el cHDL con efecto protector sería a partir de los 50 mg/dl y actuaría como factor de riesgo por debajo de los 45 mg/dl. Es a partir de estos valores cuando aumenta o disminuye el riesgo cardiovascular en estudios longitudinales como el de Framingham<sup>20</sup>.

No existen evidencias suficientes para establecer un rango de edad y una periodicidad determinada para realizar el colesterol sérico en población sana, por lo que la actitud más razonable es incluirlo en cualquier análisis de sangre solicitado al paciente, con una periodicidad mínima de 4 años y a partir de los 18 años.

### Intervenciones de educación sanitaria

La grasa saturada es uno de los factores dietéticos que más influencia tiene en la elevación del colesterol<sup>102</sup> y se encuentra una asociación entre el consumo de ácidos grasos saturados de la dieta, la elevación del colesterol sérico y, posteriormente, la mortalidad coronaria<sup>102,103</sup>. Sin embargo, una revisión más reciente de estudios epidemiológicos prospectivos concluye que no hay suficiente evidencia para relacionar la cantidad de grasa saturada de la dieta con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>104</sup>. Por otro lado, en estudios de intervención dietética se observó que es más importante una modificación de las grasas, reduciendo la saturada y sustituyéndola por insaturada, que disminuir la cantidad total, tal como se expone en un reciente metaanálisis; el tipo ideal de ácido graso insaturado no está claro<sup>105</sup>.

## Tratamiento farmacológico

### Reducción del colesterol con los fármacos hipolipemiantes

El metaanálisis en red de Naci et al concluye que atorvastatina > 40 mg/día y rosuvastatina > 10 mg consiguen reducciones del cLDL de aproximadamente un 45% (intervalo de confianza [IC], 23-66%) y la atorvastatina ≤ 40 mg/día, rosuvastatina ≤ 10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg o fluvastatina 80 mg consiguen reducciones del 38% de media (IC, 6-61%)<sup>106</sup>. Datos parecidos obtiene la revisión de Weng et al, mientras que la de Law et al describe mayores descensos de cLDL con las dosis de atorvastatina y rosuvastatina.

Entre los otros fármacos hipolipemiantes están las resinas y la ezetimiba, que reducen fundamentalmente el cLDL, y los fibratos y ácidos grasos omega 3, que reducen los triglicéridos. Recientemente se han introducido como nuevos fármacos hipolipemiantes los inhibidores de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9); son anticuer-



pos monoclonales humanos (alirocumab y evolocumab son los primeros de esta familia) que aumentan el número de receptores LDL disponibles para eliminar el cLDL plasmático y así reducen los valores de cLDL más de un 50%, con un número de efectos adversos comparable con placebo o ezetimiba<sup>107</sup>.

#### Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular

Las estatinas son, entre los diferentes fármacos hipolipemiantes, fibratos, resinas y ezetimiba, de los que más evidencias se dispone en la reducción de la enfermedad cardiovascular y con una excelente relación riesgo/beneficio en población de riesgo<sup>108,109</sup>. Existe una relación lineal entre los miligramos de cLDL reducidos con estatinas y la reducción de la enfermedad cardiovascular, y se cuantifica que descensos de 1 mmol/l (39 mg/dl) de cLDL determinan una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio e ictus mortal o no y recibir un tratamiento de revascularización) de un 21%<sup>108</sup> y se sugiere que reducciones de 2-3 mmol/l reducirían el riesgo entre un 40-50%<sup>110</sup>.

Además de los episodios cardiovasculares mayores, las estatinas también reducen la mortalidad total, la cardiovascular, la coronaria y los ictus isquémicos<sup>108</sup>, pero sin resultados en la prevención de los ictus hemorrágicos<sup>111</sup>.

La utilización de estatinas a dosis altas en pacientes que han padecido una cardiopatía isquémica reduce más los episodios cardiovasculares mayores que cuando las estatinas se utilizan a una dosis estándar, aproximadamente un 15% más<sup>110</sup>.

Se ha demostrado que los beneficios cardiovasculares ocurren en diferentes grupos de población. Entre estos se encuentran los pacientes con<sup>108</sup> o sin<sup>112</sup> enfermedad cardiovascular, con ictus<sup>4</sup>, diabéticos<sup>113</sup>, en varones y mujeres<sup>114</sup>, en  $\geq 65$  años<sup>112</sup> e, incluso, en pacientes con riesgo cardiovascular bajo<sup>36</sup>. La extensa población en la que las estatinas han demostrado su eficacia hace que prioritariamente se recomiende el tratamiento en los grupos con mayor riesgo cardiovascular: enfermedad cardiovascular, diabéticos, riesgo alto mediante tablas de riesgo o pacientes con un cLDL elevado<sup>12,13</sup>.

Los fibratos presentan evidencias de reducción de la enfermedad cardiovascular cuando se comparan con placebo, pero en menor medida que las estatinas. Lo mismo ocurre con las resinas y los ácidos grasos omega 3. Una revisión sistemática que agrupó los datos de 24 ensayos clínicos de los inhibidores de la PCSK9, además aporta resultados de eficacia clínica, una reducción significativa de la mortalidad total (*odds ratio* [OR]: 0,45; IC, 0,23-0,86;  $p = 0,015$ ; heterogeneidad,  $p = 0,63$ ;  $I^2 = 0\%$ ) y una reducción no significativa de la mortalidad cardiovascular (OR: 0,50; IC, 0,23-1,10;  $p = 0,084$ ; heterogeneidad,  $p = 0,78$ ;  $I^2 = 0\%$ ); la tasa de infarto de miocardio se redujo de forma significativa (OR: 0,49; IC, 0,26-0,93;  $p = 0,030$ ; heterogeneidad,  $p = 0,45$ ;  $I^2 = 0\%$ ), todo ello sin aumento significativo de los eventos adversos<sup>115</sup>.

#### Mejor fármaco hipolipemiante

En general, las estatinas constituyen la piedra angular del tratamiento de la dislipemia y los otros fármacos hipolipemiantes tienen su principal indicación cuando existe intolerancia a las estatinas o combinados con estas.

#### Mejor combinación de fármacos hipolipemiantes

Los estudios que comparan el efecto de añadir otro fármaco hipolipemiante a una población tratada con estatinas no han tenido demasiado éxito. Así, la combinación de estatinas con fibratos o niacina no incrementa el beneficio conseguido con la estatina sola. Sin embargo, en el estudio IMPROVE-IT<sup>116</sup>, la adición de ezetimiba a simvastatina produjo beneficios adicionales tras un síndrome coronario agudo, reduciendo el riesgo de la variable primaria (compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria o ictus). Estos resultados serían equivalentes a los beneficios esperados al extrapolar a la relación lineal descrita en el apartado de la reducción del riesgo cardiovascular los miligramos de cLDL reducidos al asociar la ezetimiba.

Actualmente, las indicaciones financiadas con cargo al Sistema Nacional de Salud de los inhibidores de la PCSK9 son en 2 grupos de pacientes: hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular establecida no controladas (cLDL > 100 mg/dl) con las dosis máximas de estatinas o intolerantes a las estatinas.

#### Indicación de los fármacos hipolipemiantes y objetivos de control

Las estatinas han demostrado su eficacia en un amplio grupo de poblaciones, que se extiende desde pacientes con un riesgo cardiovascular elevado a un riesgo moderado, incluso bajo<sup>36</sup>. Esta misma circunstancia ocurre con el cLDL, es decir, tanto en personas con cLDL alto como bajo. Por lo tanto, ciñéndonos a la evidencia, al no existir un límite de riesgo o de cLDL que se pueda determinar para introducir un fármaco hipolipemiante, se ha establecido por convenio la confluencia de un determinado riesgo cardiovascular con una cifra de cLDL.

Hasta hace escasos años existía un consenso internacional prácticamente unánime en proponer unas cifras objetivo de cLDL para la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en la intervención con hipolipemiantes. Sin embargo, en la actualidad existe una gran controversia sobre si la estrategia de intervención con estatinas se ha de basar en el logro de determinadas cifras objetivo de cLDL o en la reducción del riesgo vascular sobre la base del riesgo absoluto del individuo. Este debate se ha suscitado tras la publicación, en 2013, de las guías del ACC/AHA<sup>1</sup>, que proponen el abandono de los objetivos de cLDL.

No hemos encontrado ninguna evidencia que demuestre la superioridad de una estrategia sobre la otra. Sin embargo, mantenemos un determinado valor del cLDL para introducir fármacos en riesgo alto-moderado, ya que la reducción en mg/dl del cLDL condiciona el beneficio cardiovascular (tabla 3)<sup>110</sup>.

#### Objetivos de control

El cLDL en el grupo de intervención de los estudios de prevención secundaria, que comparan una estrategia de estatinas a dosis estándar frente a un tratamiento más intensivo con estatinas a altas dosis<sup>110</sup> o asociadas a ezetimiba<sup>116</sup>, está rondando los 70 mg/dl en la mayoría de los estudios. Por otro lado, el cLDL del grupo de intervención de los ensayos clínicos que comparan estatinas frente a placebo se encuentra en torno a 100 mg/dl. Por lo tanto, se han establecido 2 objetivos de control: 70 mg/dl en prevención secundaria y

**Tabla 3** Indicación de tratamiento con estatinas y objetivos de control

Estratificación del riesgo	Inicio tratamiento cLDL (mg/dl)	Objetivos de control cLDL (mg/dl)
Enfermedad cardiovascular	Todos	< 70
Riesgo alto	≥ 100	< 100
Riesgo moderado	≥ 160	< 115
Riesgo bajo	≥ 190	< 115

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

100 o 115 en el resto (tabla 1), coincidiendo con los recomendados por las guías europeas<sup>13</sup>.

### Recomendaciones en dislipemia

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Prueba diagnóstica</i>		
• La prueba de cribado recomendada es el CT y el cHDL	Moderada	Fuerte a favor
• Periodicidad del cribado cada 4 años	Débil	Fuerte a favor
• Recomendado a partir de los 18 años en ambos sexos	Débil	Fuerte a favor
<i>Educación sanitaria</i>		
• Reducir la grasa saturada y sustituirla por insaturada sin modificar la cantidad	Moderada	Fuerte a favor
<i>Tratamiento farmacológico</i>		
• Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia	Alta	Fuerte a favor
• La mejor combinación de fármacos son las estatinas con la ezetimiba	Moderada	Débil a favor
• Los objetivos y los criterios para introducir los fármacos hipolipemiantes dependen del cLDL y de la estratificación del riesgo cardiovascular (tabla 1)	Moderada	Fuerte a favor

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total.

## Diabetes tipo 2

### Importancia epidemiológica y clínica del problema

La prevalencia de diabetes en España en población ≥ 18 años es de un 6,9%, mayoritariamente conocida (79,5%), tratada con fármacos (85,5%) y controlada (69%)<sup>4</sup>. Un estudio poblacional en Cataluña<sup>11</sup> muestra el siguiente perfil del paciente diabético tipo 2: edad media de 68,2 años, 6,5 años de evolución de la enfermedad, HbA<sub>1c</sub> del 7,15%, PA de 137,2/76,4 mmHg, cLDL de 112,5 mg/dl e índice de masa corporal de 29,6 kg/m<sup>2</sup>; tenía antecedentes de enfermedad isquémica de miocardio un 11,3%, de enfermedad cerebrovascular un 6,5% y de enfermedad arterial periférica un 2,9%; de los que estaban en prevención primaria tenían buen control (HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%, PA ≤ 130/80 mmHg y cLDL < 130 mg/dl) un 12,9% y de los que estaban en prevención secundaria tenían buen control (HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%, PA ≤ 130/80 mmHg y LDL < 100 mg/dl) un 12,1%. Otro estudio, realizado con sobrecarga oral de glucosa, también con base poblacional y en mayores de 18 años, pero utilizando un muestreo agrupado por centros de salud, duplica la prevalencia de la diabetes (13,8%)<sup>10</sup>.

La diabetes supone un incremento del riesgo cardiovascular de aproximadamente 2 veces con respecto al paciente no diabético<sup>17</sup>. Además, también está asociada con una importante mortalidad prematura causada por algunos cánceres, enfermedades infecciosas, causas externas, suicidios y trastornos degenerativos, independientemente de los principales factores de riesgo<sup>18</sup>.

La prediabetes, definida como glucemia basal alterada (glucemia en ayunas 110-125 mg/dl) e intolerancia a la glucosa (glucemia 140-200 mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa con 75 g), se asocia con modestos incrementos en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Así, la glucemia basal alterada tuvo un riesgo relativo (RR) de 1,20 (IC del 95%, 1,12-1,28) para valores de entre 110-125 mg/dl y de 1,18 (IC del 95%, 1,09-2,10) entre 100 y 125 mg/dl, y la intolerancia a la glucosa un RR de 1,20 (IC del 95%, 1,07-1,34)<sup>6</sup>.

### Prueba diagnóstica

#### Prueba recomendada para el cribado y valores para el diagnóstico

Existen varias estrategias para el cribado de la diabetes y de la prediabetes, como el cribado oportunista, mediante la realización de glucemia en poblaciones con mayor riesgo o los cuestionarios o escalas de riesgo, que permite identificar subgrupos de población en los que estaría recomendado realizar una glucemia. La prediabetes y la diabetes se diagnostican mediante la medición de la glucemia basal en ayunas, la medición a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa o mediante la medición de la HbA<sub>1c</sub> (tabla 4).

La HbA<sub>1c</sub> comparada con la glucemia basal proporciona pequeñas mejoras en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes no diagnosticados de diabetes<sup>19</sup>. Sin embargo, la HbA<sub>1c</sub> presenta una asociación más fuerte con el riesgo de microangiopatía (retinopatía y nefropatía) y de enfermedades cardiovasculares que la media de las glucemias<sup>20</sup>. Por lo tanto, es una prueba tan útil como la glucemia basal para el diagnóstico y mejor para el control del diabético.

Una reciente revisión sistemática observa que el cribado no reduce la mortalidad en un seguimiento a 10 años, y subraya la necesidad de más estudios que determinen la

**Tabla 4** Criterios diagnósticos de prediabetes y diabetes

Criterios diagnósticos	GB (mg/dl)	SOG-2h (mg/dl)	Glucemia al azar + síntomas	HbA <sub>1c</sub> (%)
Prediabetes	100-125	140-199	nc	5,7-6,4
Diabetes	≥ 126	≥ 200	≥ 200	≥ 6,5

GB: glucemia basal en ayunas; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina A1c; nc: no considerado; SOG-2h: medición a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa con 75 g (SOG-2 h).

efectividad del tratamiento de la diabetes detectada por cribado<sup>121</sup>. El ensayo clínico más reciente (ADDITION) observa que el cribado frente al no cribado no fue superior en reducción del riesgo de mortalidad total (*hazard ratio* [HR]: 1,06; IC del 95%, 0,90-1,25), mortalidad cardiovascular (HR: 1,02; IC del 95%, 0,75-1,38) o mortalidad relacionada con la diabetes (HR: 1,26; IC del 95%, 0,75-2,10)<sup>122</sup>. La evidencia disponible no permite confirmar ni descartar posibles efectos perjudiciales del cribado.

Una revisión sistemática no observó reducción en la mortalidad total y cardiovascular en personas tratadas con fármacos tras ser diagnosticadas de prediabetes por cribado<sup>123</sup>. En cambio, sí hay evidencias suficientes de que el tratamiento (estilo de vida o farmacológico) sobre los estados prediabéticos diagnosticados por cribado se asocia a reducción del riesgo de progresión a diabetes<sup>124-131</sup>.

#### Periodicidad recomendada

La periodicidad de la determinación de la glucemia basal en la persona no diabética no tiene evidencias para establecer una recomendación. Sin embargo, la glucemia suele añadirse habitualmente en el contexto de la detección o seguimiento de otros factores de riesgo cardiovascular, y se aconseja una periodicidad mínima de cada 4 años a partir de los 40 años. El test FINDRISC permite evitar la glucemia salvo que la puntuación sea ≥ 15 puntos (estudio DE-PLAN)<sup>132-133</sup>.

#### Intervenciones de educación sanitaria

Una intervención dirigida a promover, tras el cribado, el manejo multifactorial temprano intensivo en pacientes con diabetes tipo 2 se asoció con una pequeña pero no significativa reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares y muerte<sup>134</sup>. Las intervenciones en estilo de vida basadas en alcanzar y mantener un 7% de pérdida de peso y en realizar 150 min o más por semana de actividad física moderada-intensa<sup>135</sup> y, en menor medida, la metformina producen pérdida de peso y previenen o retrasan la incidencia de diabetes<sup>136</sup>. También, la educación individual en pacientes con diabetes tipo 2 reduce la HbA<sub>1c</sub><sup>137</sup>, pero sin evidencias de reducción de la enfermedad cardiovascular.

#### Tratamiento farmacológico

##### Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular

Las evidencias con ensayos clínicos o metaanálisis de los fármacos antidiabéticos para reducir la enfermedad cardiovascular son escasas. La metformina es el fármaco que lo ha demostrado en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>138</sup> y con un buen perfil de seguridad<sup>139</sup>. También

la pioglitazona ha conseguido un beneficio cardiovascular, pero con un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>140</sup>, comprobado también con un metaanálisis en el grupo de las tiazolidindionas<sup>141</sup>. La insulina<sup>142</sup> y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4<sup>143,144</sup> tienen un efecto neutro, es decir, ni aumentan ni disminuyen el riesgo cardiovascular, y no se dispone de datos suficientes para las sulfonilureas<sup>145</sup>. Los receptores de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1* o péptido similar al glucagón tipo 1) parecen no incrementar el riesgo de episodios cardiovasculares<sup>146</sup>. Respecto a los inhibidores del transportador sodio-glucosa 2 del riñón (iSGLT-2), un reciente ensayo clínico (EMPA-REG OUTCOME) con empagliflozina frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares (edad media 63 ± 9 años, índice de masa corporal 30,6 ± 5,3 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 8,1 ± 0,8% y aclaramiento de creatinina 74 ± 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mostró disminución de la mortalidad total (32%), disminución de la mortalidad cardiovascular (38%) y disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (35%)<sup>147</sup>.

##### Mejor fármaco antidiabético

Las evidencias en reducción de la enfermedad cardiovascular han hecho que se considere como fármaco de primera elección a la metformina. Recientemente, la empagliflozina se ha añadido a los fármacos que reducen el riesgo cardiovascular<sup>147</sup>.

##### Mejor combinación de fármacos

En prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, el segundo nivel de tratamiento asociado a la metformina no es posible seleccionarlo usando criterios de beneficios sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y se ha elegido en función de las características propias de cada fármaco: eficacia para reducir la HbA<sub>1c</sub>, coste, potenciales efectos adversos, efecto en el peso, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia o preferencias de los pacientes<sup>148</sup>. En pacientes en prevención secundaria, los iSGLT2 (empagliflozina) han demostrado reducción de mortalidad cardiovascular en pacientes con diversas asociaciones de fármacos (metformina, sulfonilureas o insulina)<sup>147</sup>.

##### Objetivo de reducción del factor de riesgo

El control intensivo de la glucemia mediante fármacos antidiabéticos comparado con el control habitual reduce significativamente el número de infartos de miocardio no fatales, sin afectar a la mortalidad cardiovascular o total, pero aumenta más de 2 veces el riesgo de hipoglucemia, según el metaanálisis de Boussageon et al<sup>149</sup>, aunque reduce el riesgo de inicio o empeoramiento de retinopatía o microalbuminuria. El control intensivo consiste en una reducción de la HbA<sub>1c</sub> < 7% (media de 6,7%) mientras que en el control habitual la HbA<sub>1c</sub> final es < 8% (7,5% de media). En consecuencia, el control en la diabetes debería estar entre un 7-8% y en casos de microangiopatía intentar bajar del 7%, con especial cuidado con las hipoglucemias.

##### Mejor estrategia terapéutica

La mejor estrategia de tratamiento de la diabetes para la prevención cardiovascular y de la microangiopatía es, además del control glucémico adecuado, una intervención multifactorial que incluya el tratamiento de la HTA, la dislipemia, promover la actividad física, las recomendaciones dietéticas y el abandono del tabaquismo<sup>150,151</sup>.

## Recomendaciones en diabetes tipo 2

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<b>Prueba diagnóstica</b>		
• La prueba de cribado recomendada es la glucemia basal	Alta	Fuerte a favor
• La HbA <sub>1c</sub> está indicada para el seguimiento del diabético	Alta	Fuerte a favor
• Periodicidad del cribado cada 4 años	Débil	Fuerte a favor
• Recomendado a partir de los 18 años en ambos sexos	Débil	Fuerte a favor
<b>Educación sanitaria</b>		
• Recomendación de modificación de estilos de vida (dieta y/o ejercicio) a las personas con diabetes	Alta	Fuerte a favor
<b>Tratamiento farmacológico</b>		
• La metformina es el fármaco que se debería utilizar en la primera línea de tratamiento de la diabetes	Moderada	Fuerte a favor
• En prevención secundaria, hay que considerar como segunda línea de tratamiento un iSGLT2 (empagliflozina) asociado a cualquier otro antidiabético	Moderada	Débil a favor
• La segunda línea de tratamiento en prevención primaria no tiene suficientes evidencias para la elección del fármaco asociado a la metformina y cualquiera es válido adaptado a las circunstancias del paciente	Baja	Débil a favor
• Un control adecuado de la diabetes debería estar entre un 7-8% de HbA <sub>1c</sub>	Moderada	Fuerte a favor
• Un control intensivo de la diabetes (HbA <sub>1c</sub> < 7%) puede estar justificado en pacientes con retinopatía o microalbuminuria	Moderada	Fuerte a favor
• No está recomendado el control intensivo indiscriminado de la diabetes	Moderada	Fuerte en contra

HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; iSGLT2: inhibidor del transportador sodio-glucosa 2.

## Tratamiento antiagregante

### Importancia epidemiológica y clínica del problema

Se ha documentado que la utilización de aspirina en prevención secundaria alcanza un grado de utilización razonablemente alto, alrededor del 94%<sup>152</sup>, en consonancia con la abundante evidencia existente. Sin embargo, en prevención primaria existen incertidumbres sobre su balance beneficio-riesgo y las recomendaciones de las guías de práctica clínica se han modificado según han ido apareciendo nuevas evidencias, lo que se traduce en mucha heterogeneidad en el uso de aspirina en pacientes que no han presentado una enfermedad cardiovascular, incluidos los pacientes de alto riesgo cardiovascular y los pacientes diabéticos. En el estudio EUROASPIRE III en prevención primaria, el tratamiento antiagregante se había prescrito en el 22% de los pacientes de alto riesgo sin enfermedad cardiovascular y en el 28,2% de los diabéticos<sup>153</sup>.

Actualmente, los antiagregantes por vía oral disponibles en España son: los inhibidores de la síntesis de tromboxano, aspirina (el más utilizado) y trifusal; los inhibidores de la fosfodiesterasa, dipiridamol, y los inhibidores de la activación plaquetaria mediada por ADP (inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>), ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

### Revisión de la evidencia

#### Prevención secundaria

El tratamiento antiagregante con aspirina a una dosis de entre 75 y 150 mg/día en pacientes con enfermedad cardiovascular previa (prevención secundaria) produce una reducción significativa de todos los episodios vasculares mayores y de la mortalidad cardiovascular y total<sup>154</sup>. En pacientes con alergia o intolerancia a la aspirina, el clopidogrel es la alternativa de elección<sup>155</sup>.

En el caso específico de la prevención de la recurrencia del ictus se puede recomendar como primera línea de tratamiento aspirina 50-300 mg, clopidogrel 75 mg, trifusal 300 mg o la combinación aspirina (25 mg)/dipiridamol (200 mg en liberación retardada), 2 veces al día (en España solo está comercializado dipiridamol de liberación rápida)<sup>156</sup>.

No existen evidencias de que la doble antiagregación sea beneficiosa para prevenir nuevos episodios de ictus como ocurre en el caso de los pacientes coronarios.

#### Prevención primaria

Se han publicado diferentes metaanálisis en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Baigent et al<sup>157</sup> mostraron una reducción relativa de un 12% de todos los eventos cardiovasculares (aspirina 0,51% frente a control 0,57% por año; p = 0,0001), que en su mayoría se debió a una reducción relativa de un 23% para el infarto de miocardio no fatal (aspirina 0,18% frente a control 0,23% por año; p < 0,0001). De Berardis et al<sup>158</sup> analizaron los resultados según el sexo y observaron que la aspirina reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio en varones en un 43%, sin encontrar diferencias en mujeres, mientras que la aspirina reducía el riesgo de ictus en mujeres en un 25% de una manera significativa, sin encontrar diferencias en varones.

No existe evidencia de que la aspirina reduzca significativamente la mortalidad por enfermedad cardiovascular, ni la mortalidad total, aunque en un metaanálisis la reducción



observada alcanzó el límite de la significación (RR: 0,94; IC del 95%, 0,88-1,00;  $p = 0,05$ )<sup>159</sup>.

### Hemorragias

En el metaanálisis de Baigent et al se observó un aumento significativo de riesgo de hemorragia mayor extracranial con aspirina (RR: 1,54; IC del 95%, 1,30-1,82;  $p < 0,0001$ ), en su mayoría no fatal<sup>157</sup>. Respecto a los otros metaanálisis, uno de ellos mostró aumento significativo del riesgo de ictus hemorrágico (RR: 1,36; IC del 95%, 1,01-1,82;  $p = 0,04$ ), hemorragia mayor (RR: 1,66; IC del 95%, 1,41-1,95;  $p < 0,00001$ ) y hemorragia gastrointestinal (RR: 1,37; IC del 95%, 1,15-1,62;  $p = 0,0003$ )<sup>159</sup>, mientras que otro mostró el mismo incremento de riesgo, tanto para ictus hemorrágico como para hemorragia mayor<sup>160</sup>. El metaanálisis de Seshasai et al<sup>161</sup> mostró un exceso de riesgo del 70% del total de hemorragias y del 30% de hemorragias no menores.

### Aspirina y diabetes

**Prevención de eventos isquémicos.** Ninguno de los 5 metaanálisis que se centraban en pacientes diabéticos<sup>159,162-165</sup> mostró un efecto protector significativo de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares. Todos los resultados favorecían a la aspirina (sin alcanzar significación estadística), y en el metaanálisis de Butalia et al<sup>162</sup>, la reducción de eventos resultó en el límite de la significación ( $p = 0,05$ ).

**Hemorragias.** Stavrakis et al<sup>163</sup> mostraron un aumento del riesgo de hemorragias mayores con aspirina cuando utilizan un estimador agrupado de efectos fijos (RR: 2,51; IC del 95%, 1,11-5,70;  $p = 0,028$ ); sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos cuando el estimador era de efectos aleatorios (RR: 3,02; IC del 95%, 0,48-18,86;  $p = 0,24$ )<sup>163</sup>. Del resto de metaanálisis, aun observando una tendencia a mayores hemorragias en el grupo con aspirina, ninguno de ellos resultó estadísticamente significativo<sup>158,162,164,165</sup>.

### Aspirina e insuficiencia renal

Un análisis de subgrupos post hoc del estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT)<sup>166</sup> mostró que el beneficio de la aspirina era mayor en pacientes con hipertensión y ERC, con un aumento progresivo del beneficio en la reducción de los eventos cardiovasculares y la mortalidad total en los pacientes con un filtrado glomerular  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>167</sup>.

Un metaanálisis<sup>168</sup> sobre el uso de antiagregantes en pacientes con ERC analizó el efecto de la aspirina en el contexto de un síndrome coronario agudo y también en pacientes con enfermedad coronaria estable o pacientes de alto riesgo. Concretamente, en este último grupo se observó una reducción significativa del infarto de miocardio fatal o no fatal, no así en el ictus o en la mortalidad cardiovascular o por todas las causas, con un aumento de las hemorragias menores. Los resultados fueron inciertos por la baja calidad de los estudios incluidos.

### Pacientes tratados mediante revascularización coronaria

Respecto a la doble antiagregación tras una revascularización coronaria, la estrategia a seguir dependerá del contexto clínico, de la urgencia y del tipo de intervención (intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de *bypass*), así como del tipo de *stent* implantado en su caso<sup>169,170</sup>.

**Pacientes coronarios estables tratados mediante una intervención coronaria percutánea electiva.** Se recomienda

doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante 1 mes si se trata de un *stent* convencional (*bare metal stent*), y durante 6 meses si se trata de un *stent* liberador de fármacos (*drug-eluting stent*). La aspirina se recomienda como tratamiento de por vida.

**Pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) tratados mediante una intervención coronaria percutánea.** Se recomienda doble antiagregación durante 1 año con aspirina 75-100 mg más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, siempre y cuando no exista una contraindicación formal (p. ej., exceso de riesgo de hemorragia).

Se recomienda ticagrelor 90 mg 2 veces al día en pacientes con un moderado o alto riesgo isquémico (como haber tenido elevación de troponinas), independientemente del tratamiento inicial. Se recomienda prasugrel 10 mg, una dosis diaria, en los pacientes con anatomía coronaria conocida tratados con intervención coronaria percutánea. Se recomienda clopidogrel 75 mg diarios en los pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel, o que requieran adicionalmente anticoagulación oral (triple terapia).

**Pacientes que han padecido un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) tratados mediante una intervención coronaria percutánea.** Doble antiagregación durante 1 año con aspirina 75-100 mg más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, siempre y cuando no exista una contraindicación formal (p. ej., exceso de riesgo de hemorragia). Se puede utilizar cualquiera de estas opciones terapéuticas: clopidogrel, ticagrelor o prasugrel.

Un reciente metaanálisis que compara los resultados de los pacientes que recibieron doble antiagregación durante  $< 12$  meses, 12 meses exactos o  $> 12$  meses<sup>171</sup>, mostró que los pacientes que discontinuaban antes de los 12 meses después de una intervención coronaria percutánea con *stent* liberador de fármacos tenían significativamente menos riesgo de hemorragia sin un mayor riesgo de eventos isquémicos que los que alcanzaban 12 o más meses. Por contra, los pacientes que seguían un tratamiento con doble antiagregación más de 12 meses observaron una reducción de las complicaciones isquémicas, especialmente la trombosis del *stent* y la incidencia de nuevos infartos; sin embargo, aumentaban las complicaciones hemorrágicas con riesgo de muerte.

**Pacientes con revascularización miocárdica mediante cirugía (bypass coronario).** Se recomienda la aspirina a dosis baja de forma indefinida o el clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina. La doble antiagregación en los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica y estable, ya sea coronaria o de otra localización, no es más eficaz que la aspirina sola en la reducción de nuevos episodios cardiovasculares<sup>172</sup>.

**Utilización de los inhibidores de la bomba de protones.** Se recomienda la utilización de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con doble antiagregación y con un riesgo alto de padecer una hemorragia gastrointestinal (historia de úlcera o hemorragia gastrointestinal, utilización crónica de corticoides, o 2 o más de los siguientes factores: edad mayor de 65 años, dispepsia, reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, ingesta excesiva de alcohol)<sup>173,174</sup>.

### Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y enfermedad coronaria estable<sup>23</sup>

**Pacientes con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $> 2$  y un riesgo bajo de hemorragia (HAS-BLED  $< 2$ ).** Implantación de *stent* no farmacociti-

vo: doble antiagregación y un anticoagulante oral (triple terapia) durante 1 mes seguido de doble terapia con un anticoagulante oral y un antiagregante (aspirina o clopidogrel) durante 1 año. Después un anticoagulante oral de por vida.

**Implantación de stent farmacológico.** Doble antiagregación y un anticoagulante oral (triple terapia) de 3 a 6 meses, dependiendo del tipo de stent, seguido de doble terapia con un anticoagulante oral y un antiagregante (aspirina o clopidogrel) durante 1 año. Después un anticoagulante oral de por vida.

**Pacientes con un CHA2DS2-VASc > 2 y un riesgo alto de hemorragia (HAS-BLED > 3).** Se recomienda colocar un stent no farmacológico y triple terapia de 2-4 semanas, y después solo anticoagulante de por vida.

**Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y síndrome coronario agudo**

En pacientes con un HAS-BLED ≤ 2 se debe considerar la triple terapia con una duración de 6 meses, seguida de un anticoagulante oral más aspirina o clopidogrel hasta 12 meses.

En pacientes con un HAS-BLED ≥ 3 se debe considerar la triple terapia con una duración de 1 mes, seguida de aspirina o clopidogrel y un anticoagulante oral.

### Recomendaciones en tratamiento antiagregante

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aspirina en prevención secundaria.</b> El tratamiento con aspirina a dosis bajas se debe utilizar en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria, ictus o accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica sintomática de forma indefinida</li> </ul>	Alta	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aspirina en prevención primaria.</b> No se recomienda el uso de aspirina de forma sistemática en prevención primaria, incluidos los pacientes diabéticos. De forma individualizada y valorando la preferencia del paciente se podría valorar su utilización si el riesgo SCORE ≥ 10%</li> </ul>	Moderada	Débil a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clopidogrel como alternativa a la aspirina.</b> El tratamiento con clopidogrel está indicado en casos de alergia o intolerancia a la aspirina</li> </ul>	Moderada	Fuerte a favor

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doble antiagregación en pacientes coronarios estables sometidos a ICP electiva.</b> Se recomienda aspirina y clopidogrel durante 1 mes si se trata de un stent convencional (<i>bare metal stent</i>), y durante 6 meses si se trata de un stent liberador de fármaco (<i>drug-eluting stent</i>). Después de este periodo se recomienda aspirina de forma indefinida</li> </ul>	Alta	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doble antiagregación en pacientes que han padecido un SCASEST tratados mediante una ICP con stent liberador de fármaco.</b> Se recomienda aspirina 75-100 mg y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> durante 12 meses:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ticagrelor 90 mg 2 veces al día, en pacientes de moderado-alto riesgo isquémico</li> <li>– Prasugrel 10 mg 1 dosis diaria, en pacientes que van a proceder a la realización de revascularización percutánea</li> <li>– Clopidogrel 75 mg 1 dosis diaria, en pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel, o que requieran anticoagulación oral adicional (triple terapia)</li> </ul> </li> </ul>	Alta	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doble antiagregación en pacientes que han padecido un IAMCEST tratados mediante una ICP con stent liberador de fármaco.</b> Se recomienda aspirina 75-100 mg y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> durante 12 meses. En este caso se puede utilizar cualquiera de las opciones terapéuticas (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel). De necesitar anticoagulación oral adicional se debe utilizar clopidogrel</li> </ul>	Alta	Fuerte a favor

## Continuación

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Inhibidores de la bomba de protones.</i> Se recomiendan en los pacientes tratados con doble antiagregación y con un riesgo alto de padecer una hemorragia gastrointestinal</li> </ul>	Moderada	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Triple terapia (anticoagulante y doble antiagregación).</i> Se recomienda en los pacientes con firme indicación de anticoagulación oral (como la FA)</li> </ul>	Moderada	Fuerte a favor

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

## Cribado de la fibrilación auricular

## Importancia epidemiológica y clínica del problema

La fibrilación auricular (FA) afecta al 1-2% de la población general, más cerca del 2% debido al infradiagnóstico y a la cada vez más reconocida fibrilación subclínica<sup>175,176</sup>. Recientemente se ha estimado, a través de un amplio estudio poblacional de la Sociedad Española de Cardiología<sup>177</sup>, que un 4,4% de la población mayor de 40 años española, lo que supone más de 1 millón de personas en España, presenta FA en sus distintas formas clínicas. En muchas ocasiones, la arritmia es silente o episódica y tarda tiempo en diagnosticarse, de modo que en muchos casos se reconoce de forma casual en pacientes asintomáticos o con escasos e inespecíficos síntomas<sup>178</sup>. Debido al envejecimiento de la población y al aumento de sus factores de riesgo (diabetes, obesidad) se espera que la carga demográfica de la fibrilación aumente enormemente en las próximas décadas<sup>179</sup>.

La complicación más grave de la FA es el ictus cardioembólico, que supone 1 de cada 4 ictus, que presenta una elevada mortalidad tanto en la fase aguda como a medio-largo plazo y una mayor discapacidad asociada<sup>180</sup>. La etiopatogenia incluye la estasis sanguínea en la aurícula izquierda (orejuela) y la subsiguiente formación de trombos que se desprenden y embolizan a las principales arterias cerebrales, lo que explica el gran tamaño de estos infartos isquémicos. Sin embargo, los ictus relacionados con la fibrilación son, en gran medida, potencialmente prevenibles con el tratamiento anticoagulante, que ha demostrado una eficacia inequívoca (reducción relativa del 64%)<sup>181</sup> en la prevención de ictus y otros embolismos sistémicos en los pacientes con fibrilación no valvular.

## Prueba diagnóstica

El diagnóstico de la FA es electrocardiográfico. Se deben cumplir 3 criterios: a) ausencia de ondas P; b) intervalos R-R

irregulares (arritmia completa), y c) presencia de ondas f de actividad auricular (frecuencia 300-600/min).

Ya que, con raras excepciones, la fibrilación produce un pulso arritmico, se ha planteado que la toma de pulso periférico podría ser una buena aproximación a su reconocimiento precoz<sup>182</sup>. El registro FIATE<sup>178</sup> objetivó que, en atención primaria, la fibrilación fue diagnosticada de forma "casual" en el 26% de los pacientes y adicionalmente otro 28% presentó de inicio síntomas inespecíficos (mareos, cansancio, inestabilidad, nerviosismo o inquietud). En el estudio OFRECE<sup>177</sup>, el 10% de los pacientes no sabía que la padecían y en los estudios de Labrador et al<sup>183</sup> y Wheeldon et al<sup>184</sup>, la fibrilación desconocida en mayores de 65 años fue del 8,6 y del 7,7%, respectivamente.

Para el cribado de la FA se han planteado distintas estrategias, de tipo oportunista o de tipo sistemático en población de riesgo (p. ej., > 65 años, el grupo de mayor riesgo de presentar fibrilación y sus complicaciones) a través de la toma de pulso en la consulta, toma de presión por AMPA con dispositivos validados para ello<sup>185</sup> (actualmente recomendado por el NICE)<sup>186</sup> o realización de un electrocardiograma (ECG) directamente. La toma de pulso (y realización de un ECG si este es irregular) es más económica, accesible y no supone riesgo para el paciente ni exige dispositivos adicionales.

La detección de la FA permitiría instaurar tratamiento anticoagulante en los pacientes con riesgo embólico asociado según las recomendaciones de las guías<sup>187-189</sup> y, de este modo, reducir las complicaciones tromboembólicas.

## Evidencia científica

Distintos estudios han evaluado el cribado de la FA en población de riesgo, generalmente desde atención primaria, involucrando a profesionales de enfermería, médicos de familia o ambos<sup>182,184,190</sup>. El estudio de mayor tamaño y con un diseño apropiado (ensayo clínico multicéntrico por conglomerados, aleatorizado y controlado) fue realizado en Reino Unido en población atendida en 50 centros de atención primaria<sup>191</sup>. Se distribuyeron aleatoriamente 14.802 pacientes  $\geq$  65 años a uno de los 3 brazos siguientes: a) grupo control (práctica clínica habitual); b) grupo de intervención mediante cribado oportunista (toma de pulso en consulta aprovechando otros motivos y ECG si pulso irregular), y c) cribado sistemático (se citaba mediante carta a los pacientes para realizar un ECG).

La variable principal del estudio fue el número de nuevos casos diagnosticados de fibrilación. Tras ajustar por la prevalencia inicial de la arritmia en cada grupo, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de intervención y control, de forma que cuando se realizaba cualquier cribado se detectaban más personas con FA que con la práctica clínica habitual (un 64% más). En cambio, no se apreciaron diferencias en la detección de fibrilación nueva entre el cribado sistemático y el oportunista (la cobertura alcanzada entre los pacientes asignados al cribado oportunista fue del 69% [sobre la población diana] frente a cifras inferiores al 30% en otros estudios. Los asignados al cribado sistemático alcanzaron un 53% de cobertura.)

Entre las limitaciones del estudio, los autores incluyen la existencia de una mayor prevalencia basal de FA en el grupo control respecto al de intervención, así como la incapacidad para detectar en general los casos de fibrilación paroxística.

Tampoco se describen las características basales de cada grupo de forma detallada, por lo que no está garantizada su homogeneidad. Los resultados no permiten aclarar la frecuencia con la que debería realizarse el cribado.

La estrategia oportunista mediante toma de pulso permitió detectar similar número de pacientes con FA que el cribado sistemático con ECG, sugiriendo incorporar a la práctica clínica en las consultas de atención primaria este cribado oportunista como método.

Adicionalmente, esta estrategia ha probado ser coste-efectiva en el modelo de estudio: el cribado oportunista anual se asocia a una menor incidencia de ictus isquémicos y una mayor proporción de casos de fibrilación diagnosticados. El análisis de sensibilidad muestra una probabilidad del 60% de que la detección en mayores de 65 años (frecuencia anual en el modelo) sea rentable, tanto en varones como en mujeres<sup>192</sup>.

En atención primaria se atienden y se siguen (tanto en consulta médica como de enfermería) pacientes con uno o múltiples factores de riesgo cardiovascular, también ligados a una mayor incidencia de FA<sup>178</sup>. La práctica de la toma del pulso con el objetivo de detectar irregularidad puede ser una práctica con bajo coste y alta rentabilidad clínica<sup>182,192</sup>. Debe tenerse en cuenta que el uso cada vez mayor de los sistemas oscilométricos para la medición de la PA puede suponer una pérdida de oportunidad en la detección, si no se toma el pulso adicionalmente.

No existe una evidencia directa de que la toma de pulso tenga un impacto en la reducción de episodios tromboembólicos, pero hay claros indicios de que esto debe ser así: *a)* la inequívoca relación entre FA e ictus; *b)* la fibrilación puede permanecer asintomática largo tiempo antes de diagnosticarse; *c)* en la gran mayoría de los casos, su diagnóstico condiciona la anticoagulación tras evaluar el balance riesgo embólico frente a riesgo hemorrágico; *d)* el tratamiento ha demostrado ser muy eficaz para la prevención de ictus y otros embolismos sistémicos, y *e)* la presencia de casos asintomáticos o subclínicos, por ejemplo, en pacientes portadores de ciertos dispositivos capaces de registrar la arritmia, ha demostrado asociarse con un aumento de la incidencia de ictus isquémico, similar a la fibrilación clínica<sup>176</sup>.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento anticoagulante oral puede realizarse con agentes antivitamina K (acenocumarol, warfarina), que tienen indicación en cualquier tipo de FA (valvular o no valvular), o bien con los nuevos anticoagulantes de acción directa (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán)<sup>187-189</sup>, que no precisan monitorización y han demostrado una similar eficacia a las antivitaminas K con menos complicaciones hemorrágicas graves, como la hemorragia intracraneal<sup>193</sup>. Estos agentes están contraindicados (o no indicados) en la FA valvular (que es menos de un 10% del total de FA: la asociada a una valvulopatía reumática —estenosis mitral— o en pacientes con prótesis valvulares mecánicas)<sup>187-189</sup>.

La indicación del tratamiento anticoagulante se realiza sobre la base del riesgo embólico del paciente, cuando se estima que este es superior al riesgo de hemorragia inherente a la propia anticoagulación. El riesgo embólico se estima mediante escalas apropiadas (como CHA2DS2VASc Score) ampliamente validadas y recomendadas por las guías<sup>187-189</sup>.

### Otras recomendaciones

La European Society of Cardiology<sup>187</sup> y la American Heart Association/American Stroke Association<sup>194,21</sup> recomiendan el cribado oportunista mediante la toma de pulso en población de riesgo (mayores de 65 años, mujeres mayores de 75 años), con un grado de recomendación I-B. Una revisión Cochrane reciente<sup>195</sup> reconoce la eficacia del cribado para el diagnóstico precoz de FA, aunque sugiere la necesidad de futuras investigaciones para evaluar el impacto sobre los resultados clínicos, así como nuevos posibles métodos de cribado. Estas recomendaciones se basan en el estudio de Fitzmaurice et al<sup>191</sup>.

El UK National Screening Committee<sup>196</sup>, organismo asesor del National Health Service en Reino Unido, no recomienda el cribado sistemático por no estar probado, aunque sea probable que un programa de detección de la FA en personas de más de 65 años produzca más beneficio que riesgo y sea rentable. Sin embargo, esta postura no es compartida por la British Cardiovascular Society, que agrupa a su vez más de 15 asociaciones de ámbito nacional<sup>197,24</sup>, ni por otras reconocidas entidades a nivel europeo<sup>198</sup>.

Un estudio reciente realizado en España (DOFA)<sup>199</sup> sugiere que, en condiciones de práctica “real” en atención primaria, una estrategia basada en mantener una sospecha diagnóstica elevada y en la detección de síntomas (incluyendo los inespecíficos) más la toma de pulso seguida de ECG si existe pulso irregular podría ser también efectiva.

### Conclusiones

Aunque la evidencia científica es limitada y no está documentada una relación directa entre la toma de pulso en población de riesgo y una reducción de los episodios tromboembólicos o mortalidad, parece plausible que una mayor detección de la FA conllevaría un beneficio clínico significativo a medio y largo plazo. La toma de pulso está incluida en cualquier examen clínico básico, tanto en atención primaria como en ámbito hospitalario. Por tanto, parece complejo atribuirle costes adicionales a lo que se debería hacer de forma rutinaria en situaciones muy comunes en la práctica clínica ordinaria.

Al contrario, la tendencia actual es “buscar” la FA en pacientes de alto riesgo (p. ej., los que han tenido un ictus y no ha sido identificada la causa) o en aquellos con sospecha clínica fundada, mediante dispositivos que permitan la monitorización ECG durante 24-48 h (Holter convencional) o dispositivos implantables que permiten monitorización hasta 3 años. Todo ello, con el objetivo de instaurar tratamiento anticoagulante en los pacientes en que se identifique la arritmia.

A pesar de estar basadas en un único y amplio estudio (y una revisión Cochrane que lo incluye), las guías de práctica clínica actualmente vigentes<sup>13,15</sup> recomiendan el cribado de la FA por su bajo coste y potencial beneficio clínico, debido a la magnitud del problema (alta prevalencia y en aumento) y de sus consecuencias (ictus como primera causa de muerte en la mujer, segunda en el varón, alta discapacidad asociada en los supervivientes, costes hospitalarios y sociosanitarios elevados), y sus bien documentadas posibilidades de prevención mediante la anticoagulación oral<sup>181</sup>.



## Recomendaciones en fibrilación auricular

Intervención	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Cribado de la FA mediante la toma de pulso oportunista en atención primaria en personas $\geq 65$ años y realización de ECG si pulso irregular	Moderada	Fuerte a favor
ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.		

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística. INEbase.
- World Health Organization Regional Office for Europe. European health for all database (HFA-DB).
- Labarthe D. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases: a global challenge. 2nd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2011.
- Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
- Banegas JR, Graciani A, De la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60:898-905.
- Llísterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:653-61.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- Martín-Rioboo E, García Criado E, Perula de Torres LA, Cea-Calvo L, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. Prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHVA. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:243-50.
- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:551-8.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 Suppl 2:S1-45.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:581-616.
- Rodríguez Ruiz T, Rigo Carratalá F, Mairata Bosch S, García Sánchez B, Escriche Erviti L, Fiol Gelabert F, et al. Guía de actuación en Atención Primaria. Palma de Mallorca: Gerència Atenció Primària de Mallorca Ib-salut. Balears; 2006.
- Baena Díez JM, Barceló Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó M, García Cerdán M, Ríos Rodríguez MA, et al. GPC sobre colesterol i risc coronari. Institut Català de la Salut; 2009. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc>
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;63(25 Pt B):2935-59.
- Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, et al. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
- Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibáñez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66-74.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; pii: 2047487315588390. [Epub ahead of print].
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in

- adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
26. Molinero LM. Utilizando los modelos de supervivencia. 2004. Disponible en: [www.seh-lelha.org/superviv3.htm](http://www.seh-lelha.org/superviv3.htm)
  27. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2442.
  28. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
  29. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:686-91.
  30. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Vines JJ, Vila J. Adaptation of the Framingham-Wilson coronary risk equation for the population of Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:875-85.
  31. Cabrera de León A, Alemán Sánchez JJ, Rodríguez Pérez MC, Del Castillo-Rodríguez JC, Domínguez-Coello S, Almeida-González D, et al. [Framingham function estimates the risk of cardio vascular mortality more effectively than SCORE function in the population of the Canary Islands (Spain)]. *Gac Sanit*. 2009;23:216-21.
  32. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
  33. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209-27.
  34. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7.
  35. Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez, I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:368-73.
  36. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
  37. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591-8.
  38. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J Gen Intern Med*. 2016;31:387-93.
  39. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
  40. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
  41. Banegas JR, De la Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Gijón-Conde T, Ruilope LM, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:453-61.
  42. O'Brien E, Dolan E, Atkins N. Failure to provide ABPM to all hypertensive patients amounts to medical ineptitude. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:462-5.
  43. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011;378:1219-30.
  44. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.
  45. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:192-204.
  46. Ziv A, Vogel O, Keret D, Pintov S, Bodenstern E, Wolkowicz K, et al. Comprehensive Approach to Lower Blood Pressure (CALM-BP): a randomized controlled trial of a multifactorial lifestyle intervention. *J Hum Hypertens*. 2013;27:594-600.
  47. Hagins M, States R, Selfe T, Innes K. Effectiveness of yoga for hypertension: systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:13.
  48. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension*. 2013;61:1360-83.
  49. Baena CP, Olandoski M, Younge JO, Buitrago-López A, Darweesh SK, Campos N, et al. Effects of lifestyle-related interventions on blood pressure in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:961-73.
  50. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD001561.
  51. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD005182.
  52. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310:699-705.
  53. Borgi L, Muraki I, Satija A, Willett WC, Rimm EB, Forman JP. Fruit and vegetable consumption and the incidence of hypertension in three prospective cohort studies. *Hypertension*. 2016;67:288-93.
  54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
  55. Domenech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, De la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64:69-76.
  56. Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1-10.
  57. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
  58. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of

- expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
59. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:14-26.
  60. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. London: NICE; 2011.
  61. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31:549-68.
  62. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Hypertension in Older Persons: A Systematic Review of National and International Treatment Guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:486-92.
  63. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD006742.
  64. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
  65. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
  66. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
  67. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
  68. Touyz RM, Dominiczak AF. Hypertension guidelines: is it time to reappraise blood pressure thresholds and targets? *Hypertension*. 2016;67:688-9.
  69. Wright JT Jr, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med*. 2014;160:499-503.
  70. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
  71. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S60-71.
  72. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015;21 Suppl 1:1-87.
  73. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD008277.
  74. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-15.
  75. Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A, Messerli FH. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2013;99:601-13.
  76. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:453-98.
  77. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507-15.
  78. Lv J, Neal B, Ehteshami P, Ninomiya T, Woodward M, Rodgers A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001293.
  79. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185:949-57.
  80. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004136.
  81. Schneider MP, Hilgers KF. What should be the goal blood pressure in nondiabetic chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:180-5.
  82. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O, Madsen S, Njolstad I, Norheim OF, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10:33.
  83. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, Van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, Van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033-40.
  84. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD003824.
  85. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30 Suppl:S47-53.
  86. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-53.
  87. Xue H, Lu Z, Tang WL, Pang LW, Wang GM, Wong GW, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008170.
  88. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD009096.
  89. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6008.
  90. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
  91. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:2047-56.
  92. Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, Hosokawa P, Hammermeister K. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a



- Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *J Am Board Fam Med.* 2013;26:529-38.
93. Roas S, Bernhart F, Schwarz M, Kaiser W, Noll G. Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland. *Int J Gen Med.* 2014;7:549-56.
  94. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* 2012;59:1124-31.
  95. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15:193-200.
  96. Hutton B, Tetzlaff J, Yazdi F, Thielman J, Kanji S, Fergusson D, et al. Comparative effectiveness of monotherapies and combination therapies for patients with hypertension: protocol for a systematic review with network meta-analyses. *Syst Rev.* 2013;2:44.
  97. Catala-Lopez F, Macias Saint-Gerons D, De la Fuente Honrubia C, Martin-Serrano G. [Risks of dual blockade of the renin-angiotensin system compared with monotherapy: a systematic review and cumulative meta-analysis of randomized trials and observational studies]. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88:37-65.
  98. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health.* 2013;16:863-71.
  99. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27:1629-51.
  100. Schillaci G, Battista F, Settimi L, Schillaci L, Pucci G. Antihypertensive drug treatment and circadian blood pressure rhythm: a review of the role of chronotherapy in hypertension. *Curr Pharm Des.* 2015;21:756-72.
  101. Cooney MT, Dudina A, De BD, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis.* 2009;206:611-6.
  102. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation.* 1990;81:1721-33.
  103. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:903-15.
  104. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:535-46.
  105. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD011737.
  106. Naci H, Bruggs JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:658-70.
  107. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015;13:123.
  108. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
  109. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:390-9.
  110. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 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;376:1670-81.
  111. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011;124:2233-42.
  112. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2090-9.
  113. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
  114. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:572-82.
  115. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
  116. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
  117. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
  118. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-41.
  119. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA.* 2014;311:1225-33.
  120. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA<sub>1c</sub> values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes.* 2014;63:282-90.
  121. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:765-76.
  122. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1741-8.
  123. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148:855-68.
  124. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2



- diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
125. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:152-62.
  126. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
  127. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006;49:289-97.
  128. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes Care.* 2003;26:3209-14.
  129. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care.* 2001;24:619-24.
  130. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-44.
  131. Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Fasting Hyperglycaemia Study: II. Randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism.* 1997;46 Suppl 1:50-5.
  132. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Piñol JL, Cos X, Sole C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia.* 2012;55:1319-28.
  133. Costa B, Barrio F, Piñol JL, Cabre JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA<sub>1c</sub> diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med.* 2013; 11:45.
  134. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbaek A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2011;378:156-67.
  135. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86.
  136. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35:731-7.
  137. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD005268.
  138. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
  139. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6:395-402.
  140. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
  141. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370:1129-36.
  142. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-28.
  143. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
  144. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
  145. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD009008.
  146. Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y, et al. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:7-13.
  147. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
  148. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-79.
  149. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169.
  150. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
  151. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
  152. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:121-37.
  153. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, et al; EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:530-40.
  154. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto 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.
  155. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329-39.

156. Fuentes B, Gallego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia*. 2014;29:168-83.
157. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto 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.
158. De Berardinis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
159. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;124:621-9.
160. De Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001;357:89-95.
161. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:209-16.
162. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25.
163. Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, Wayangankar S, Thadani U. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2011;341:1-9.
164. Younis N, Williams S, Ammori B, Soran H. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1459-66.
165. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:211-8.
166. 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;351:1755-62.
167. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:956-65.
168. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445-59.
169. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
170. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
171. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
172. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
173. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17.
174. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125:375-80.
175. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
176. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-9.
177. Gómez-Doblas JJ, Muniz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:259-69.
178. Lobos-Bejarano JM, Del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquívias G, et al. [Patients' characteristics and clinical management of atrial fibrillation in primary healthcare in Spain: FIATE Study]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279-86.
179. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
180. Merida-Rodrigo L, Poveda-Gómez F, Camafort-Babkowski M, Rivas-Ruiz F, Martín-Escalante MD, Quirós-López R, et al. [Long-term survival of ischemic stroke]. *Rev Clin Esp*. 2012;212:223-8.
181. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
182. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *J Fam Pract*. 2006;55:130-4.
183. Labrador García MS, Merino Segovia R, Jiménez Domínguez C, García Salvador Y, Segura Frago A, Hernández Lanchas C. [Prevalence of auricular fibrillation in people over 65 years of age in a health area]. *Aten Primaria*. 2001;28:648-51.
184. Wheelton NM, Tayler DI, Anagnostou E, Cook D, Wales C, Oakley GD. Screening for atrial fibrillation in primary care. *Heart*. 1998;79:50-5.
185. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, Stergiou GS. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol*. 2016;203:465-73.
186. National Institute of Health and Clinical Excellence. WatchBP Home A for Opportunistically Detecting Atrial Fibrillation during Diagnosis and Monitoring of Hypertension. London: NICE; 2013.
187. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an

- update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385-413.
188. National Institute of Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. (Clinical guideline 180). London: NICE; 2014.
  189. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
  190. Taggar JS, Coleman T, Lewis S, Heneghan C, Jones M. Accuracy of methods for detecting an irregular pulse and suspected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. pii: 2047487315611347. [Epub ahead of print].
  191. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:383.
  192. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
  193. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
  194. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:3754-832.
  195. Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4: CD009586.
  196. National Screening Committee. Recommendation on Atrial Fibrillation screening in adults. 2014. Disponible en: <http://www.legacy.screening.nhs.uk/atrialfibrillation>
  197. Brotons C, Camm J, Lip G, Taubert K. (The AF AWARE [Atrial Fibrillation Awareness And Risk Education] Steering Committee). Atrial Fibrillation in Primary Care; 2012. Disponible en: [https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewiw\\_K3N4MjMAhXGWhQKHcZ4Cr4QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.world-heart-federation.org%2Ffileadmin%2Fuser\\_upload%2Fdocuments%2FAF-Aware%2FGAFA%2FAFIptoolUpdate%2F23July212.pdf&usq=AFQjCNH-zbf\\_etwMsEkDWdgFAjYvDv2FZA](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewiw_K3N4MjMAhXGWhQKHcZ4Cr4QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.world-heart-federation.org%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2Fdocuments%2FAF-Aware%2FGAFA%2FAFIptoolUpdate%2F23July212.pdf&usq=AFQjCNH-zbf_etwMsEkDWdgFAjYvDv2FZA)
  198. Ben Freedman S, Lowres N. Asymptomatic atrial fibrillation: the case for screening to prevent stroke. *JAMA*. 2015;314: 1911-2.
  199. Perula-de-Torres LA, Martínez-Adell MA, González-Blanco V, Baena-Díez JM, Martín-Rioboo E, Parras-Rejano JM, et al. Opportunistic detection of atrial fibrillation in subjects aged 65 years or older in primary care: a randomised clinical trial of efficacy. DOFA-AP study protocol. *BMC Fam Pract*. 2012; 13:106.