



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2022



Domingo Orozco-Beltrán^{a,*}, Carlos Brotons Cuixart^b,
Jose R. Banegas Banegas^c, Vicente F. Gil Guillén^d, Ana M. Cebrián Cuenca^e,
Enrique Martín Rioboó^f, Ariana Jordá Baldó^g, Johanna Vicuña^h y Jorge Navarro Pérezⁱ

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Investigación Centro de Salud Cabo Huertas, Departamento San Juan de Alicante. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España

^b Medicina Familiar y Comunitaria. Instituto de Investigación Biomédica (IIB) Sant Pau.

Equipo de Atención Primaria Sardanya, Barcelona, España

^c Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario de Elda. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España

^e Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), 30120 Murcia, España

^f Medicina Familiar y Comunitaria, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Poniente, Córdoba, IMIBIC Hospital Reina Sofía Córdoba. Colaborador del grupo PAPPS

^g Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud San Miguel, Plasencia, Badajoz, España

^h Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España

Recibido el 21 de julio de 2022; aceptado el 21 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE

Enfermedades
cardiovasculares;
Diabetes mellitus;
Atención primaria;
Medicina de familia;
Chronic Care Model

Resumen Se presentan las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), para la prevención de las enfermedades cardiovasculares (cV). Se incluyen los siguientes apartados: revisión epidemiológica, donde se describe la morbimortalidad CV actual en España y su evolución y los principales factores de riesgo; riesgo CV y recomendaciones para el cálculo del riesgo CV; factores de riesgo mayores como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus, describiendo el método para su diagnóstico, los objetivos terapéuticos y las recomendaciones de medidas de estilo de vida y de tratamiento farmacológico; indicaciones de antiagregación y recomendaciones para el cribado de la fibrilación auricular y recomendaciones para el manejo del paciente crónico. Para las principales recomendaciones se incluyen tablas específicas que recogen la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación.

© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dorozcobeltran@gmail.com (D. Orozco-Beltrán).

KEYWORDS

Cardiovascular diseases;
Diabetes mellitus;
Primary care;
Family medicine;
Chronic care model

Cardiovascular preventive recommendations. PAPPS 2022 thematic updates. Working groups of the PAPPS

Abstract The recommendations of the semFYC's Program for Preventive Activities and Health Promotion (PAPPS) for the prevention of cardiovascular diseases (CVD) are presented. The following sections are included: epidemiological review, where the current morbidity and mortality of CVD in Spain and its evolution as well as the main risk factors are described; cardiovascular (CV) risk and recommendations for the calculation of CV risk; main risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus, describing the method for their diagnosis, therapeutic objectives and recommendations for lifestyle measures and pharmacological treatment; indications for antiplatelet therapy, and recommendations for screening of atrial fibrillation, and recommendations for management of chronic conditions. The quality of testing and the strength of the recommendation are included in the main recommendations.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Revisión epidemiológica y riesgo cardiovascular**Mortalidad cardiovascular**

En 2020, 119.858 personas murieron en España por enfermedades cardiovasculares (ECV), que siguen siendo la primera causa de muerte (24,3%), seguida de los tumores (22,8%). Rompiendo con la tendencia de años previos, las enfermedades infecciosas (COVID-19 incluido) ocupan el tercer puesto (16,4%). En concreto, la COVID-19 ha supuesto la pérdida promedio de un año de vida en España en 2020. Sin embargo, dentro del conjunto de causas, la mortalidad por ECV se ha reducido, del 34,9% en el año 2000 (30,1% en hombres y 40,2% en mujeres) al 24,3% en 2020 (22,4% en hombres y 26,2% en mujeres)¹.

En el año 2020, la enfermedad isquémica representaba el 6% y las enfermedades cerebrovasculares el 5,2% del total de la mortalidad¹. La preponderancia de la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular se produce a expensas de los varones (9,1 vs. 5,5% en 2016 y 8,5 vs. 5,3% en 2018), dato que no ocurre en las mujeres (6,4 vs. 7,7% en 2016 y 6 vs. 7,1% en 2018)¹.

El riesgo de morir (tasas ajustadas por edad) por las ECV está disminuyendo en España desde mediados de la década de 1970, sobre todo debido al descenso de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares y coronarias. Sin embargo, en el contexto de la pandemia por COVID-19, se ha observado que la mortalidad por ECV aumentó 2,9% respecto a 2019, siendo esta más elevada en mujeres que en hombres². Además, destaca el incremento considerable de muertes por enfermedades hipertensivas entre el 2019 y el 2020, siendo en esa fecha el doble que en el 2006. La tasa estandarizada de mortalidad por ECV fue de 219,4/10⁵ habitantes en el 2020, pero con una importante diferencia entre comunidades autónomas (Madrid 173,2/10⁵ vs. Andalucía 282,3/10⁵)².

En el ámbito internacional, las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España para el conjunto de las enfermedades del sistema circulatorio, la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular son más bajas que en otros países occidentales³⁻⁵.

Morbilidad cardiovascular

En el año 2020, en España, la tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1.285 por 10⁵ hab. (1.285 en varones y 935 en mujeres), y causó 4,5 millones de estancias hospitalarias y 524.016 altas¹. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 249 por 10⁵ hab. (366 en los varones y 138 en las mujeres). Respecto a la enfermedad cerebrovascular, la tasa de morbilidad fue de 237 por 10⁵ hab. (260 en varones y 215 en mujeres)¹. Por tanto, se observan tasas de morbilidad cardiovascular hospitalaria superiores en hombres que en mujeres. La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio ha sido de un constante aumento desde 1977 hasta 2019, con un ligero descenso en el periodo 2003-2012, tras lo cual disminuyó 13,2 puntos en el 2020¹ probablemente debido a la pandemia por COVID-19

Mortalidad prematura y años potenciales de vida perdidos

El cáncer pasó a ser la primera causa de mortalidad prematura en ambos sexos en los países de ingreso alto como España, relegando a la segunda posición a las ECV, las cuales siguen en el primer puesto en los países europeos de ingreso medio⁴. Un aspecto que merece destacar es que las ECV siguen siendo la primera causa de mortalidad prematura (< 70 años) en hombres en toda Europa, mientras que en las mujeres es el cáncer⁴.

Del total de años potenciales de vida perdidos, las ECV supusieron en Europa el 35% en hombres y el 40% en mujeres, siendo mayor que el cáncer, que supuso 24% en hombres y 25% en mujeres⁴.

Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular (RCV) mayores, causales de enfermedad y mortalidad, incluyen la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la diabetes (DM), el tabaquismo

y la obesidad^{2,4,5}. Además, existen factores adicionales como el consumo de alcohol, el sedentarismo y una dieta no saludable, así como factores que potencialmente pueden modificar el cálculo del RCV (ver apartado «Tablas de riesgo cardiovascular»)⁵.

Hipertensión arterial

La presión arterial diastólica (PAD) se asocia a un aumento de ECV en menores de 50 años, a partir de cuya edad la presión arterial sistólica (PAS), y en especial valores ≥ 140 mmHg, pasa a ser el mejor indicador de complicaciones por ECV y discapacidad. Además, la presión arterial elevada ($> 120/80$ mmHg, incluyendo por tanto a la HTA) fue el factor de riesgo con una mayor asociación a la mortalidad prematura en Europa⁶⁻⁹.

Por otra parte, en todos los grupos de edad y en todos los grupos étnicos, la presión arterial elevada tiene una relación continua e independiente con la incidencia de ictus hemorrágico, ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte súbita, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal terminal, fibrilación auricular, deterioro cognitivo y demencia⁶⁻⁹.

Dislipemia

La relación causal entre los niveles de c-LDL y el RCV ha sido establecido a través de diferentes estudios genéticos, observacionales y experimentales⁵, en los que se observa que la reducción de los valores de c-LDL disminuye el RCV. Además, en personas con RCV muy alto y alto, este beneficio aparece con cualquier reducción en los niveles de c-LDL. Los lípidos no-HDL (apoB, lipoproteínas, colesterol no HDL) demostraron tener una relación tan fuerte como la del c-LDL con el RCV⁵. Sin embargo, no hay evidencia de que aumentar los niveles de c-HDL disminuya el RCV, pero sí que son un indicador útil para el cálculo del RCV, según la escala SCORE2 (ver apartado «Tablas de riesgo cardiovascular»).

Diabetes mellitus tipo 2

Tanto la DM tipo 1 como la DM tipo 2 son factores de riesgo independientes de ECV aterosclerótica, duplicando el riesgo. Las mujeres con diabetes tienen un riesgo mayor al de los hombres. Además, son pacientes que suelen tener asociado más de un factor de RCV, como por ejemplo la hipertensión o dislipidemia⁵.

Tabaquismo

El tabaquismo es responsable del 50% de las muertes evitables en fumadores, siendo la mitad de ellas por enfermedad aterosclerótica. Además, causa en promedio la pérdida de 10 años de vida en las personas que han fumado durante toda su vida. El RCV en personas fumadoras de menos de 50 años de edad es cinco veces superior al de no fumadores, y afecta más a las mujeres que a los hombres^{5,10}.

En el mundo, tras la presión arterial elevada, el tabaquismo es el principal factor de riesgo en cuanto a los años de vida ajustados por discapacidad (DALY o AVAD), que son

años perdidos debido a muertes prematuras o vividas con discapacidad. Cabe destacar que los fumadores pasivos también tienen un RCV superior al de los no fumadores, y que los fumadores de cigarrillos electrónicos también tienen un RCV aumentado^{5,10}.

Obesidad

A nivel mundial, el índice de masa corporal (IMC en kg/m^2) se incrementa; considerablemente en los niños, adolescentes y adultos en las últimas décadas, teniendo una prevalencia superior a la del bajo peso a nivel global. En cuanto al riesgo cardiovascular, el metaanálisis del *Global BMI Mortality Collaboration* evidencia que el *hazard ratio* de mortalidad fue de 1,39 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,34–1,43) para el aumento de cada $5 \text{ kg}/\text{m}^2$ en personas con sobrepeso u obesidad. Existe una asociación continua entre el IMC y la mortalidad. Tanto el IMC como la circunferencia de la cintura son medidas similares, asociadas fuertemente y de forma continua con la ECV aterosclerótica y la diabetes mellitus tipo 2⁵. La obesidad debe ser considerada una enfermedad crónica que requiere un abordaje individualizado, integral y sostenido en el tiempo.

Alcohol

La asociación del consumo de alcohol con las ECV es incierta, pero en los estudios que lo abordan, se encontró una asociación positiva con la mortalidad por todas las causas, con un umbral de menor riesgo de 100 g/semana (5,2 L/año de alcohol puro), concretamente para los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca. Se ha estimado que la esperanza de vida de un bebedor de 40 años podría incrementarse hasta en dos años mediante reducciones en el consumo de alcohol por debajo de 100 g/semana⁴.

La Unión Europea es la región del mundo con mayor consumo excesivo de alcohol y tiene la proporción más alta de enfermedades totales y muertes prematuras atribuibles al alcohol. En el año 2020, España ocupó el cuarto puesto en hombres (20,1 L/año) y el noveno en mujeres (5,8 L/año) en cuanto a consumo de alcohol en Europa⁴.

Sexo y género

Teniendo en cuenta la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del sexo como «las diferentes características biológicas y fisiológicas de las mujeres, los hombres y las personas intersexuales, como los cromosomas, las hormonas y los órganos reproductivos»¹¹, es importante denotar que los modelos etiológicos de la medicina cardiovascular se han basado en investigaciones científicas que utilizan muestras predominantemente masculinas, por lo que es necesario entender por qué la fisiología específica del sexo podría conducir a un desarrollo, inicio, curso de los síntomas y resultados diferenciales y cómo se puede modificar tal riesgo¹².

Las ECV son la principal causa de mortalidad en el sexo femenino en los países desarrollados, principalmente la enfermedad coronaria y el ictus¹³. Sin embargo, la tasa de mortalidad es sistemáticamente inferior a la de los hom-

Tabla 1 Efecto del género en la enfermedad cardiovascular

Conciencia del riesgo	Menor conciencia y conocimiento del riesgo en las mujeres.
Actividad física	Tendencia a que los niños desarrollen fuerza física y que las niñas desarrollen habilidades emocionales y verbales. El sedentarismo es mayor en las mujeres desde los seis años de edad.
Sociabilización	El aislamiento social es un factor de riesgo cardiovascular potente, influyendo en el consumo de drogas ilícitas que aumentan el riesgo cardiovascular. Los roles y rasgos de género (masculinidad en particular) explican parte de las diferencias de género en el estrés y el afrontamiento. Los datos del <i>Framingham Offspring Study</i> muestran que las medidas de ira y hostilidad predicen el desarrollo de la fibrilación auricular en los hombres.
Tabaquismo	Las tasas de tabaquismo son similares entre hombres y mujeres en los países de altos ingresos. Las mujeres que empiezan a fumar a partir de los 16 años son más propicias a desarrollar hipertensión y enfermedad cardíaca. Gran parte del hábito tabáquico en las mujeres (46%) y en los hombres (30%) está relacionado al control del peso para el mantenimiento de la imagen corporal.
Eventos traumáticos	Los eventos adversos en la infancia son predictores sólidos de problemas cardiovasculares en la vejez, incluida la aparición y recurrencia de enfermedad cardiovascular, aunque del 50 al 80% de esta relación está mediada por factores de riesgo cardiovascular tradicionales. De manera similar, la victimización por violencia de pareja íntima en la edad adulta se ha asociado con comportamientos y resultados de riesgo cardiovascular nocivos, siendo las mujeres las más susceptibles a este fenómeno.
Estrés laboral, doméstico y financiero	El acoso diario y la discriminación son estresores crónicos que comprometen la salud cardiovascular. Esto afecta aun más a las mujeres no caucásicas, a las minorías religiosas y a las personas de orientación no heterosexual. A menudo se socializa a los niños desde una edad temprana para que crean que son financieramente responsables de una familia, mientras que es más probable que las niñas sean socializadas para que sean emocionalmente responsables. En hogares con mayor equidad de género, social o financiera, se observó una mejoría del estado global de salud.

Fuente: Referencias ¹² y ¹³.

bres en todos los grupos de edad. El RCV de por vida (*lifetime-risk*) es similar entre ambos sexos, pero en términos absolutos, se observó en EE. UU. un mayor número de eventos cardiovasculares en las mujeres, los cuales suelen ocurrir cinco a 10 años más tardíamente que en los hombres¹³.

Existen factores de riesgo inherentes al sexo femenino que aumentan el RCV: menarquia temprana, historia de histerectomía, edad joven de primer embarazo, menopausia prematura, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades autoinmunes, trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, parto pretérmino, pérdida embarazo^{5,13,14}. Las condiciones mencionadas del embarazo se asocian a un incremento de desarrollo de riesgos y eventos cardiovasculares en el futuro⁵. Por ejemplo, la preeclampsia se asocia a un riesgo 1,5 a 2,7 veces mayor de tener ECV⁵. Sin embargo, estas condiciones son consideradas como potencialmente modificadoras de riesgo, ya que no modifican el cálculo de RCV y no reclasifican a los pacientes.

Por otra parte, se suele tener menos en cuenta al género como un riesgo potencialmente modificable en la prevención de ECV, posiblemente por la tendencia a considerar indistintamente al sexo y género, contribuyendo a la noción de que ambos son constantes o fijos. Sin embargo, la OMS define al género como «*las características de mujeres, hombres, niñas y niños que se construyen socialmente. Esto incluye*

normas, comportamientos y roles asociados con ser mujer, hombre, niña o niño, así como las relaciones entre ellos»¹¹. Por tanto, el género interactúa con otros determinantes sociales (por ejemplo, etnicidad, posición socioeconómica) que moldean la salud cardiovascular desde etapas iniciales de la vida cuando los comportamientos de salud se están instaurando (tabla 1)¹². Sin embargo, estas relaciones son complejas y pueden diferir según países y culturas, dependiendo de la medida en que interactúan con otros factores demográficos. En los países con los niveles más altos de igualdad de género se han informado algunas de las mayores reducciones en las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria a 40 años¹².

En el ámbito sanitario, se han observado diferencias en cuanto a la atención entre hombres y mujeres, explicado parcialmente por la existencia de un sesgo inconsciente y por la idea errónea de que la ECV es un «problema masculino». Dentro de esta atención diferencial, existe una disminución del cribado de las ECV en las mujeres y un manejo inadecuado de la propia ECV. Por ejemplo, el infarto de miocardio puede ser erróneamente diagnosticado en las mujeres por su presentación atípica y su asociación a factores emocionales. De la misma manera, independientemente del sexo del cardiólogo tratante y tras ajustar por factores de confusión, la supervivencia fue peor para las mujeres que para los hombres¹³. Además, en un estudio realizado en

Tabla 2 Categorías de riesgo vascular según grupos de edad*

	< 50 años	50-69 años	≥ 70 años
Bajo a moderado riesgo vascular	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Alto riesgo vascular	2,5 a < 7,5%	5 a < 10%	7,5 a < 15%
Muy alto riesgo vascular	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

* Riesgo en los próximos 10 años.

EE. UU. (Florida), observaron que entre los pacientes tratados por hombres, las mujeres sobreviven al tratamiento con menos frecuencia que los hombres¹⁵.

La evidencia existente sobre el efecto modificador del riesgo del sexo, de condiciones clínicas específicas del sexo y de estrategias de manejo clínico, está incluida en las guías europeas de prevención cardiovascular del 2021. Esta última recalca también la importancia de la influencia del género en la experiencia de un individuo en cuanto a acceso a la atención médica y su impacto en la salud⁵.

Riesgo cardiovascular

Tablas de riesgo cardiovascular

En las nuevas guías europeas de prevención cardiovascular 2021⁵ se recomienda el cálculo del RCV de manera sistemática a todas las personas adultas con algún factor de RCV, pudiéndose considerar también en los hombres > 40 años y las mujeres > 50 años y que se pueda repetir cada cinco años.

Las guías presentan por primera vez un nuevo modelo para calcular el riesgo –*Systematic Coronary Risk Evaluation-2 (SCORE2)*¹⁶ y *Systematic Coronary Risk Evaluation-2 Old person (SCORE2-OP)*¹⁷ – que ha sido calibrado para cuatro regiones de Europa (bajo, moderado, alto y muy alto), según las tasas de mortalidad vascular, perteneciendo España a los países de bajo RCV. Esta herramienta permite el cálculo del riesgo de morbimortalidad vascular en los próximos 10 años (infarto de miocardio, ictus y mortalidad vascular) en hombres y mujeres entre 40 y 89 años. Se pueden usar las tablas coloreadas que aparecen en las guías (utilizan PAS, edad, sexo, tabaco y colesterol no HDL), la *app* de la *European Society of Cardiology (ESC)* o la herramienta disponible en la *web* (<https://u-prevent.com>), que permite la entrada del colesterol total y c-HDL. Mediante estas aplicaciones es posible calcular también el RCV de por vida (*LIFE-CV model*) y los beneficios del tratamiento en términos de años de vida ganados sin enfermedad vascular. Además, hay herramientas específicas para cálculo del riesgo en personas con diabetes (*ADVANCE risk score* o *DIAL model*) y con enfermedad vascular establecida (*SMART RISK score* o *SMART REACH model*).

Estas herramientas estiman el riesgo en pacientes que no están en tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente o también en aquellos en tratamiento estable por varios años. La derivación del SCORE2 se hizo a partir de 45 cohortes de 11 países europeos, de EE. UU. y Canadá (casi 700,00 individuos) entre 1990 y 2009. De España participaron cohortes de estudio DRECE¹⁸ y estudio Zaragoza¹⁹. Para la validación externa se utilizaron 25 cohortes de 15 países europeos (más de 1,1 millones de individuos). De España se utilizaron

cohortes del estudio MONICA Cataluña II^{20,21} y del estudio EPIC-CVD²².

También se hizo la recalibración para cuatro regiones de Europa utilizando datos de mortalidad cardiovascular de la OMS, aplicando unos factores multiplicativos extraídos de datos de cohortes y registros, calculando la incidencia de eventos fatales y no fatales. Un riesgo de un 6% en un país de bajo riesgo equivale a un riesgo de un 14% en un país de muy alto riesgo.

Categorías de riesgo vascular según SCORE2/SCORE2-OP en personas aparentemente sanas

Otra de las novedades sustanciales de la nueva guía es el establecimiento de diferentes umbrales de riesgo dependiendo de la edad, como se muestra en la *tabla 2*, a diferencia de las versiones anteriores, que establecían un único umbral de riesgo, al objeto de evitar el infratratamiento en jóvenes y el sobretreatmento en mayores, ya que el beneficio a largo plazo del tratamiento de los factores de RCV es mayor en pacientes jóvenes. En la *tabla 3* se presentan la definición de las categorías de riesgo.

Se recomienda tratar a toda persona de muy alto riesgo y debería considerarse el tratamiento para las de alto riesgo, en función de los modificadores de riesgo, el riesgo de por vida, los beneficios del tratamiento y las preferencias personales.

En las *figuras 1, 2 y 3* se exponen los algoritmos de cálculo del RCV y tratamiento de los factores de RCV para personas aparentemente sanas, pacientes con diabetes y pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica. Los pacientes con enfermedad renal crónica se considerarán de riesgo alto o muy alto, según la tasa del filtrado glomerular y el cociente albúmina/creatinina. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar se consideran de alto riesgo.

Se resalta la importancia de la comunicación con el paciente, recomendándose tener una discusión informada sobre el riesgo y los beneficios terapéuticos, adaptados a las necesidades del individuo. Concretamente, se comenta la necesidad de utilizar el RCV de por vida, sobre todo en los más jóvenes, o los beneficios de por vida tras la intervención o la edad vascular.

Factores modificadores del riesgo

Los factores que potencialmente pueden modificar el cálculo del RCV deben cumplir criterios específicos para ser considerados como tales: mejoran la discriminación o reclasifican, tienen impacto sobre la salud pública, su medición es factible en la práctica diaria, se conoce cómo aumenta y disminuye el riesgo según la presencia o ausencia del factor de riesgo y no existe sesgo de publicación en la literatura⁵ (*tabla 4*).

Tabla 3 Definición de las categorías de riesgo

Riesgo muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular documentada, ya sea clínicamente o a través de imágenes, incluyendo infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o de otras arterias, ictus y accidente vascular transitorio y enfermedad vascular periférica, aneurisma de aorta, así como la presencia de placas en la arteriografía coronaria o en la ecografía carotídea. No incluiría aumento del grosor de la íntima media carotídea • Pacientes con DM con enfermedad cardiovascular o con lesión severa de órgano diana, la presencia de FGe < 45 mL/min/1,73 m² o FGe 45-59 mL/min/1,73 m² y CAC 30-300 mg/g o CAC > 300 mg/g; de igual manera, la presencia de complicaciones microvasculares en tres sitios diferentes (MA, retinopatía, neuropatía), confiriendo una situación de muy alto RV (afectación órgano diana grave) • Enfermedad Renal Crónica (ERC) grave (filtrado glomerular [FG] < 30 mL/min/1,73 m²) o 30-44 mL/min/1,73m² y CAC >30 • Puntuación SCORE2 $\geq 7.5\%$ (< 50 años), $\geq 10\%$ (50-69 años), $\geq 15\%$ (≥ 70 años)
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica (ERC) moderada (filtrado glomerular [FG] 30-44 mL/min/1,73m² y CAC > 30 o FG 45-59 mL/min/1,73 m²) o 30-44 mL/min/1,73m² y CAC 30-300 o FG > 60 mL/min/1,73 m²) y CAC > 300. • Valores muy elevados de colesterol (> 8 mmol/l [310 mg/dL]), o de PA > 180/110 mmHg • Pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular ni afectación de órganos diana que no cumplan criterios de riesgo moderado. • Pacientes con hipercolesterolemia familiar • Puntuación SCORE2 2.5 - < 7.5% (<50 años), 5 - < 10% (50-69 años), 7,5 - < 15% (70 años)
Riesgo de bajo a moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes diabéticos bien controlados de menos de 10 años de evolución, sin afectación de órganos diana ni la presencia de otros factores de riesgo. • Puntuación SCORE2 < 2.5% (< 50 años), < 5% (50-69 años), < 7,5% (70 años)

Hay otros aspectos importantes en la evaluación del riesgo

Primero, el cálculo del riesgo en los pacientes que ya hayan padecido una ECV, y poder priorizar nuestra intervención en este grupo de pacientes ante la presencia de nuevos tratamientos, como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y el inclisiran, y porque los predictores de riesgo pueden ser muy diferentes a los de prevención primaria. Las nuevas guías europeas recomiendan el cálculo a través del *SMART Risk Score* o *SMART Reach Model* o el *EUROASPIRE Risk Model*.

Segundo, las guías europeas recomiendan el modelo de cálculo de RCV de por vida (LIFE-CVD), útil sobre todo en pacientes menores de 45 años, permitiendo calcular el riesgo hasta los 90 años, y también ver los efectos del tratamiento en la esperanza de vida. En España se ha desarrollado un modelo a partir de población laboral española (IBERLIFE-RISK), que permite calcular el riesgo de por vida hasta los 75 años, en individuos de entre 18 y 65 años²³.

Tercero, el reto de la comunicación del riesgo y la toma de decisiones compartidas en la práctica clínica. Además de la edad vascular y el riesgo relativo, se han publicado nuevos abordajes para calcular el beneficio a largo plazo y los años de vida ganados con fármacos para el control de la dislipemia y la HTA, antiagregantes y abandono del consumo de tabaco, que de una manera muy ilustrativa se puede observar con las nuevas calculadoras tanto en prevención primaria como secundaria. Y cuarto, la utilización de los datos basales de los estudios de cohortes que se han utilizado para desarrollar los diferentes modelos es muy simplista, ya que

la realidad es que todos los posibles predictores no son estáticos, y van cambiando a lo largo del tiempo de seguimiento. Una línea de investigación abierta y con mucho futuro es lo que se denomina *Machine Learning*²⁴, que permite analizar la relación entre predictores y eventos de forma más ajustada con modelos más complejos que los basados en una simple relación lineal entre el valor basal y el evento 10 años después.

En la [tabla 5](#) se recoge la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre el cálculo del riesgo cardiovascular.

Hipertensión arterial

En este apartado, se actualizan las recomendaciones del PAPPs sobre hipertensión arterial (HTA) de 2020, siguiendo fundamentalmente las últimas guías europeas de HTA y otras revisiones y guías internacionales publicadas desde entonces, considerando especialmente las principales novedades surgidas desde 2020 hasta mayo de 2022. Las consideraciones respecto a la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se presentan resumidas en la [tabla 6](#).

Aspectos epidemiológicos

La HTA, definida como unas cifras de presión arterial (PA) sistólica/diastólica (PAS/PAD) obtenidas de forma protocolizada en la consulta clínica $\geq 140/90$ mmHg, o estar tratado con medicamentos antihipertensivos, es un problema de

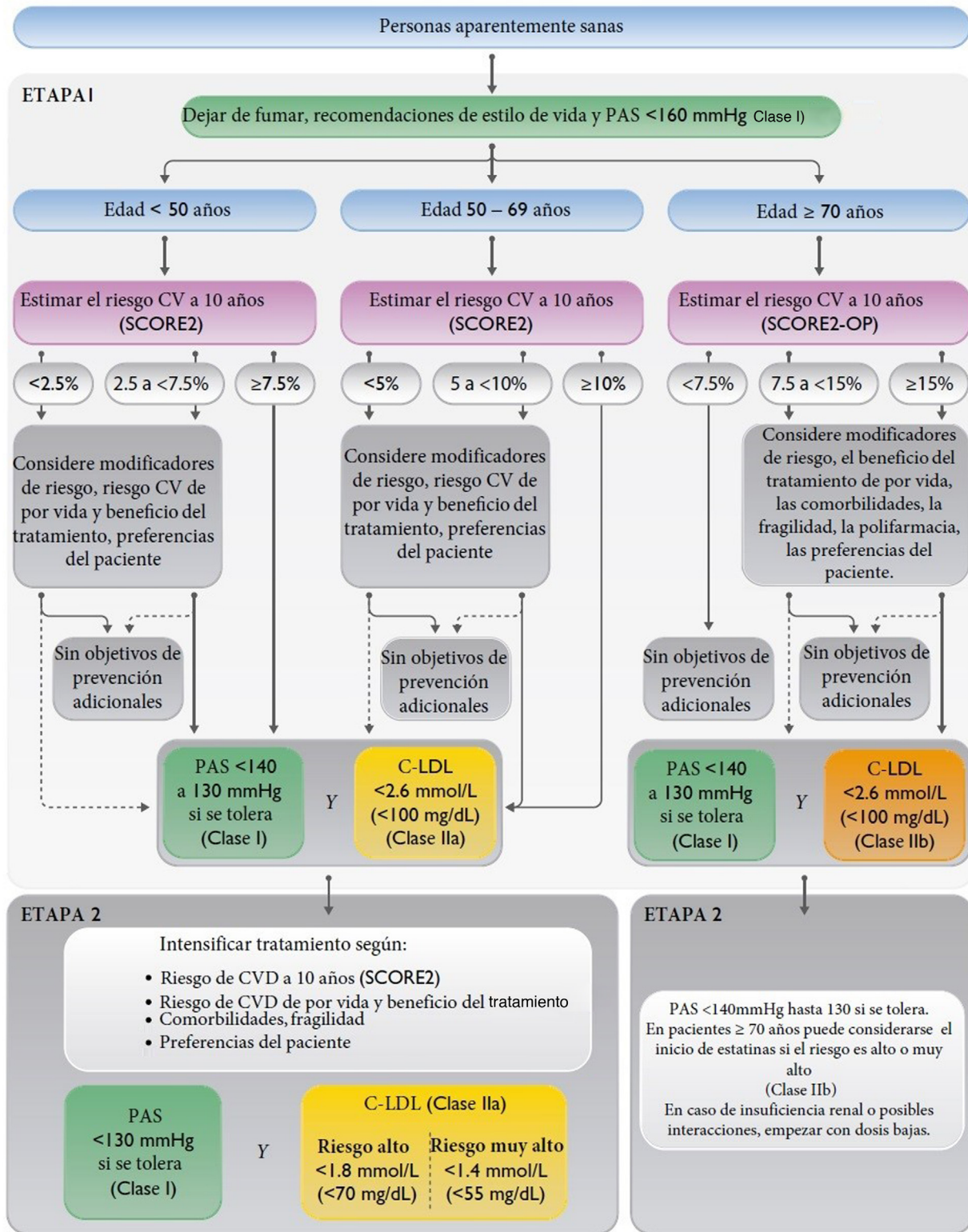


Figura 1 Cálculo del RCV y tratamiento de los factores de RCV para personas aparentemente sanas, pacientes con diabetes y pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

salud pública importante por su alta prevalencia en muchos países, especialmente en las personas mayores; además, la HTA está todavía insuficientemente controlada en la mayoría de las poblaciones y ámbitos clínicos²⁵.

Según el estudio di@bet.es, la prevalencia de la HTA en la población general adulta de España es del 43% (50% en hombre y 37% en mujeres)²⁶. En el más reciente y novedoso estudio IBERICAN de SEMERGEN-AP en población atendida en

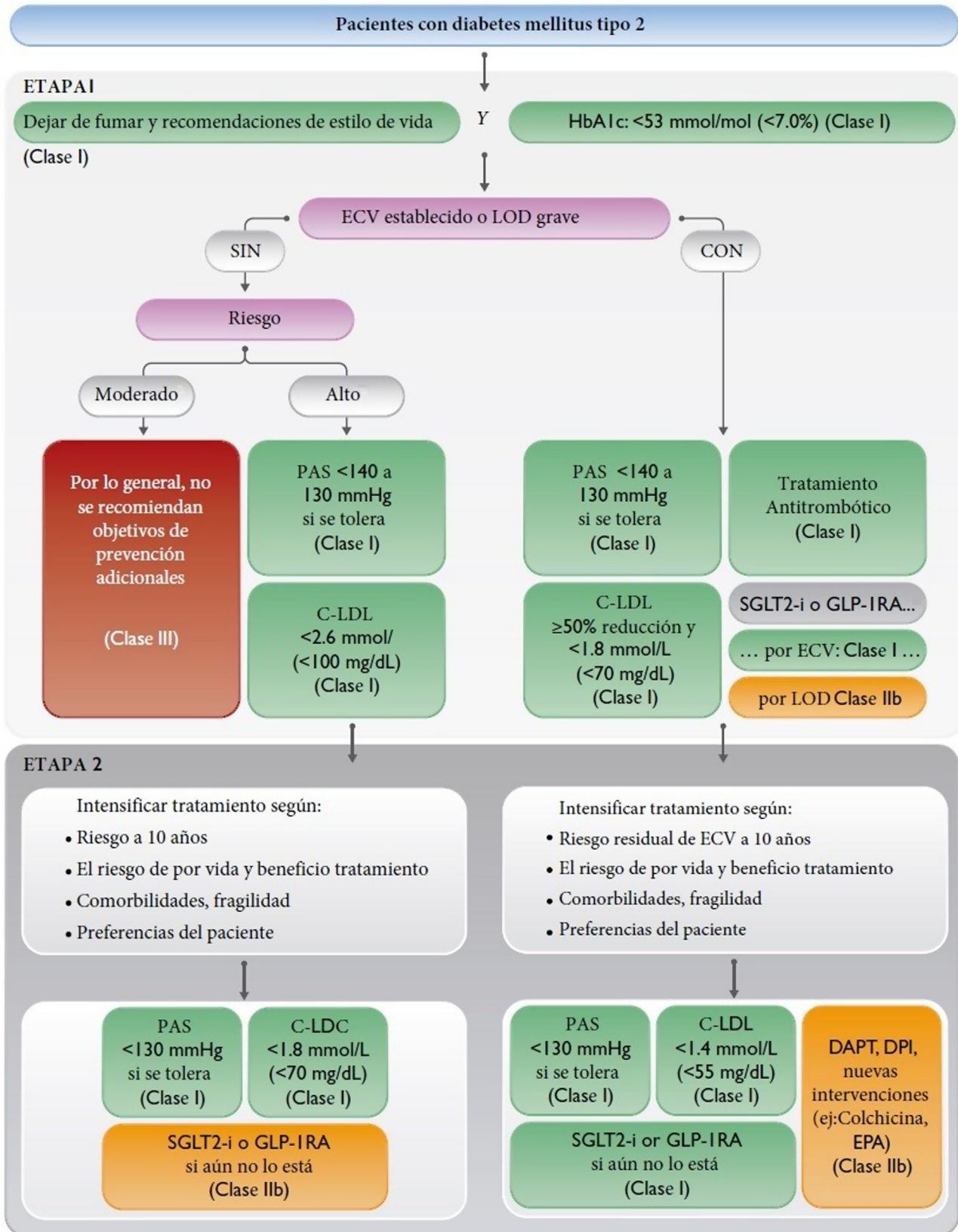


Figura 2 Cálculo del RCV y tratamiento de los factores de RCV pacientes con diabetes.

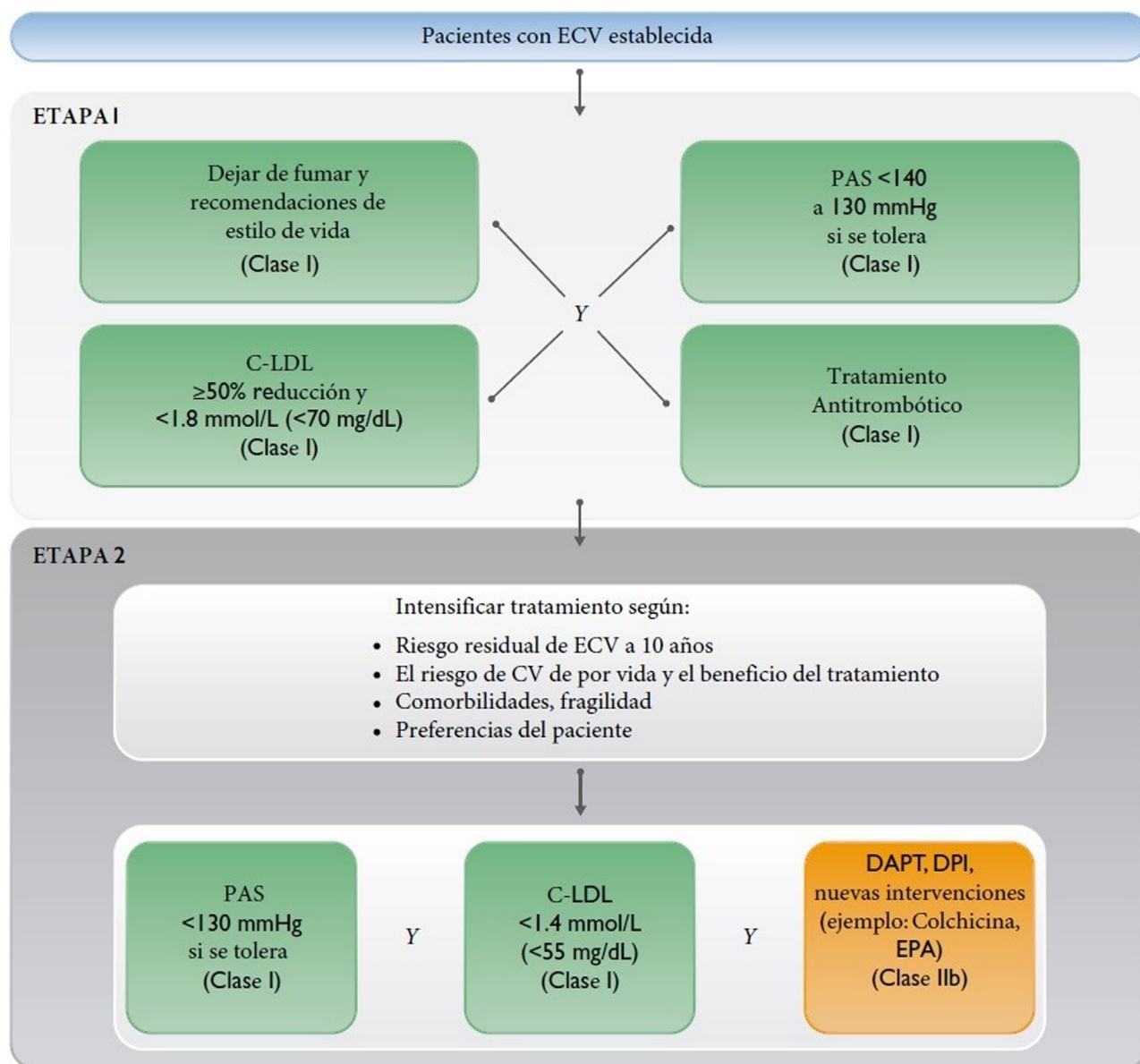


Figura 3 Cálculo del RCV y tratamiento de los factores de RCV para pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

atención primaria entre 2014 a 2018, el 48% de los adultos tenían HTA, con un nivel adecuado de control de las cifras de PA en un 58% de los hipertensos en el análisis de los 3.000 primeros sujetos^{27,28}, y todavía un 50% de los hipertensos tratados estaban en régimen de monoterapia. Con datos poblacionales en España (estudio ENRICA), la prevalencia de HTA en mayores de 65 años fue 67% en 2010 y de 62% en 2017; el grado de tratamiento farmacológico en los hipertensos fue 68 y 80%, respectivamente; y el de control en tratados (<math>< 140/90</math> mmHg) fue 40 y 60%, respectivamente²⁹.

Entre las causas de la falta de control de la PA en hipertensos en España destacan: a) el fenómeno de bata blanca (un 20-50% de los casos de aparente falta de control); b) el escaso uso de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA -uso, $\approx 20\%$) y en menor medida de auto-medición de la PA en el hogar (AMPA -uso, $\approx 60\%$) para confirmar el diagnóstico de HTA; c) la insuficiente adheren-

cia terapéutica (farmacológica y no farmacológica); d) el uso insuficiente de terapia farmacológica combinada ($\approx 50\%$ actualmente); y, por último, la escasa estimación del riesgo cardiovascular²⁹.

Definición, cribado, pruebas diagnósticas y clasificación de los niveles de presión arterial

En consonancia con las últimas guías europeas de HTA de 2018³⁰, algunas norteamericanas (salvo las cardiológicas)^{31,32} y otras internacionales³³⁻³⁶ y nacionales^{37,38}, en España, la HTA se sigue definiendo como unas cifras de PA repetidamente elevadas en la consulta clínica, es decir, PAS ≥ 140 y/o PAD ≥ 90 mmHg.

Estos valores se basan en evidencias de ensayos clínicos aleatorizados, que muestran disminución de la morbimortalidad cardiovascular con la reducción de las cifras de PA en

Tabla 4 Modificadores del riesgo

	Explicación
Estrés psicológico	Tiene efectos biológicos directos, pero también dependen del nivel socioeconómico y de factores de riesgo conductuales. El riesgo cardiovascular aumenta con el estrés, desde la aparición de síntomas de estrés hasta eventos trágicos de la vida (RR 1.2 a 2.0). Existe un posible efecto favorable del cribado y tratamiento de la depresión en la reducción de eventos cardiovasculares mayores.
Etnia	En Europa y España hay grupos étnicos distintos resultantes de procesos migratorios. Los riesgos cardiovasculares pueden variar de una etnia a otra, por lo que las calculadoras de riesgo cardiovascular deberían ser corregidas por este factor. Cada país tendría que individualizar su propio <i>risk-score</i> de acuerdo con su población. Por ahora, esto solo se hizo en Reino Unido, en donde se corrigen los riesgos relativos al alza en asiáticos (excepto China), y a la baja en afrodescendientes y chinos.
Fragilidad	Es un estado independiente de la edad y morbilidad que hace que una persona sea vulnerable al efecto de estresores. La capacidad de las medidas de fragilidad en mejorar la predicción del riesgo no se ha evaluado formalmente, por lo que no se recomienda su integración en la evaluación formal del riesgo de enfermedad CV. Se recomienda tener en cuenta este factor para el ajuste terapéutico individual.
Historia familiar	Es una información simple y fácil de recoger. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura solo mejoran marginalmente la predicción del riesgo de enfermedad CV más allá de los factores de riesgo convencionales.
Genética	Existe una falta de consenso sobre la utilidad de la genética y sobre la elección del marcador. La precisión de la predicción incremental es relativamente modesta y necesita una mayor evaluación tanto en hombres como en mujeres.
Determinantes socioeconómicos	El bajo nivel socioeconómico y el estrés laboral se asocian de forma independiente con el desarrollo y pronóstico de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en ambos sexos.
Exposiciones ambientales	Medir la exposición acumulada a la contaminación del aire y del suelo, así como a niveles de ruido por encima del umbral, constituye un reto, pero puede mejorar la valoración individual del paciente. Se recomienda evitar la exposición prolongada a lugares de alta contaminación.
Composición corporal	Las asociaciones entre el IMC, la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera con las enfermedades cardiovasculares se mantienen tras ajustar por los factores de riesgo convencionales, aunque no hay evidencia que mejoren la reclasificación; sin embargo, son medidas simples y fáciles de recoger.
Técnicas de imagen	Existen diferentes pruebas de imagen que se pueden usar para valorar el riesgo cardiovascular, pero la coronariografía para evidenciar el calcio coronario es el que mejor puede reclasificar a pacientes, aunque tienen que ser interpretados cuidadosamente, y no es una prueba fácilmente factible de realizar en la práctica clínica.

Tabla 5 Recomendaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
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 SCORE2 (pacientes entre 40 y 69 años) SCORE2-OP (70 y 90 años).	Moderada	Fuerte a favor
Las tablas de riesgo constituyen una información complementaria y útil para ayudar a estratificar el riesgo y a tomar decisiones en el tratamiento de la dislipemia y de la HTA.	Moderada	Fuerte a favor

sujetos hipertensos. A las razones científicas en la mayoría de las guías de práctica clínica, se suman razones logísticas para no rebajar las cifras diagnósticas umbrales de HTA (reducción que, además, solo sería aplicable a poblaciones de alto riesgo). Un análisis de simulación sugiere que

si en España se implementara las guías norteamericanas de 2017 (en las que se definió HTA con cifras $\geq 130/80$ mmHg), en vez de las europeas de 2018, el número de nuevos hipertensos aumentaría unos cinco millones con 1,4 millones más de nuevos candidatos a tratamiento farmacológico.

Tabla 6 Recomendaciones en hipertensión arterial

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Cribado y diagnóstico</i>		
La prueba inicial de cribado de hipertensión arterial (HTA) es la toma de la presión arterial (PA) en la consulta	Fuerte	Fuerte a favor
Periodicidad anual en mayores de 40 años o si hay factores de riesgo para el desarrollo de la HTA (sobrepeso-obesidad, cifras de PA normal-alta, o raza negra)	Débil	Fuerte a favor
Periodicidad del cribado cada 3-5 años en todas las demás situaciones	Débil	Fuerte a favor
Debe confirmarse el diagnóstico de HTA mediante MAPA	Fuerte	Fuerte a favor
Debe confirmarse el diagnóstico de HTA mediante AMPA	Moderada	Fuerte a favor
<i>Estilos de vida</i>		
La pérdida mantenida del exceso de peso, la reducción del consumo de sal en la dieta (< 5 g/d), el ejercicio físico regular, la dieta mediterránea y la reducción del consumo de alcohol (si se bebe), reducen la PA. Debe añadirse «no fumar» para incrementar la reducción del riesgo cardiovascular.	Fuerte	Fuerte a favor
<i>Tratamiento farmacológico</i>		
Los diuréticos, antagonistas del calcio, IECA, ARA II y betabloqueantes son los fármacos de elección para iniciar el tratamiento farmacológico	Fuerte	Fuerte a favor
La asociación de dos o más fármacos de los grupos anteriores, cuando es necesaria y está monitorizada, disminuye la PA de forma más acentuada y quizás la morbimortalidad cardiovascular	Moderada	Fuerte a favor
La asociación IECA con ARAII (o con inhibidores de renina), y la de bloqueadores beta con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos está contraindicada.	Fuerte	Fuerte en contra
Los IECA y ARAII son fármacos de elección en el diabético con o sin nefropatía.	Fuerte	Fuerte a favor
Iniciar inmediatamente el tratamiento farmacológico cuando la PA es $\geq 160/100$ mmHg, o en HTA grado 1 (140-159/90-99 mmHg) si el riesgo cardiovascular es alto.	Moderada	Fuerte a favor
En HTA grado 1 con riesgo moderado/bajo, iniciar tratamiento tras unos meses con medidas de estilos de vida		
El objetivo terapéutico de control en todos los pacientes es < 140/90 mmHg.	Moderada	Fuerte a favor
Tender a alcanzar un rango de PAS de 120-129 mmHg si < 65 años (salvo 130-139 en enfermedad renal crónica), y de 130-139 mmHg si > 65 años.		

HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; AMPA: automedida de la presión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

lógico, una situación difícilmente asumible para el sistema sanitario³⁹.

La PA tomada de forma estandarizada en la consulta es el método más razonable de cribado (detección) de HTA^{30,40}. Entre las escasas propuestas y evidencias sobre los periodos o los grupos de pacientes en los que se deba realizar el cribado de HTA, la *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF)^{40,41} propone que el cribado de HTA se realice en adultos ≥ 40 años o que tengan riesgo alto de desarrollar HTA (sobrepeso u obesidad, PA normal-alta, o ser afroamericano), mediante una evaluación anual, y cada tres o cinco años para el resto de las personas. Según la guía europea, la decisión de cribar cada tres o cinco años depende de que las

cifras iniciales se encuentren en el rango normal u óptimo, respectivamente⁶.

Las mediciones fuera de la consulta mediante MAPA o mediante AMPA tienen un poder pronóstico predictivo de ECV y cerebrovascular superior al de las mediciones en consulta^{30,32,42,43} y evitan el sobrediagnóstico relacionado con el frecuente fenómeno de bata blanca y el consiguiente probable sobreatamiento⁴⁴. Por ello son útiles para la confirmación diagnóstica de HTA ante cifras elevadas de PA en la consulta. Además, permiten el diagnóstico de hipertensión enmascarada (hipertensión en la vida diaria, y no en la consulta), así como evaluar mejor la hipertensión resistente, o las presiones persistentemente bajas

(pero no inocuas), fenotipos que no son infrecuentes y son detectables^{30,33,45-47}.

La MAPA tiene, como ventaja adicional, la obtención de cifras nocturnas de la PA y del estado *dipping* (grado de caída nocturna de la PA respecto al día), y es la estrategia diagnóstica y de indicación terapéutica más costo-efectiva para la mayoría de los adultos en el ámbito de atención primaria⁴⁸. Sin embargo, en atención primaria la AMPA está más disponible y es un sustituto aceptable de la MAPA⁴⁹⁻⁵¹. En especial, para monitorizar la terapia antihipertensiva, la adherencia terapéutica y la optimización del control⁵²; su uso de telemonitorización en situaciones en que el contacto personal es difícil (por ejemplo, pandemias o desastres naturales) es desconocido⁵³, pero prometedor. Si la MAPA o la AMPA no estuvieran disponibles, las determinaciones protocolizadas y repetidas de la PA en la consulta pueden utilizarse para diagnosticar la HTA³⁰.

Una opción adicional a la AMPA, si no se dispusiera de aparatos de medida por parte de los pacientes, sería la toma de PA en consulta (o habitación anexa tranquila) sin presencia de personal sanitario (en inglés, *unattended automated office BP measurement*)⁵⁴, en cuyo caso las cifras diagnósticas serían similares a las de la AMPA. Esta forma de toma de PA también es recomendada en las guías europeas, aunque se advierte de su menor evidencia para predecir complicaciones³⁰. Además, este tipo de medición no es considerada factible por muchos médicos de familia en España⁵⁰.

Finalmente, para el diagnóstico de la HTA se consideran distintos umbrales dependiendo del método de medida de la PA, tomada siempre de forma estandarizada: 140/90 mmHg para la PA en consulta; 135/85 mmHg para los valores domiciliarios de la AMPA y los valores diurnos de la MAPA; 130/80 mmHg con medias promediadas en las 24 h del día en la MAPA; 120/70 mmHg para los valores nocturnos de la MAPA³⁰.

En función de las cifras de PAS y PAD, la PA se clasifica en: óptima (PAS < 120 mmHg y PAD < 80 mmHg), normal (PAS 120-129 y/o PAD 80-84 mmHg), normal-alta (PAS 130-139 y/o PAD 85-89 mmHg), HTA Grado 1 (PAS 140-159 y/o PAD 90-99 mmHg), HTA Grado 2 (PAS 160-179 y/o PAD 100-109 mmHg), HTA Grado 3 (PAS ≥ 180 y/o PAD ≥ 110 mmHg) e hipertensión sistólica aislada (PAS ≥ 140 mmHg y PAD < 90 mmHg)³⁰.

Medidas no farmacológicas. Estilos de vida

Las medidas de estilos de vida saludables son útiles y eficaces para reducir la PA en adultos con PA normal-alta, y también para complementar el tratamiento farmacológico de cualquier paciente hipertenso, e incluso para retrasarlo en HTA grado 1 de bajo riesgo^{30,34,55}. El control del peso corporal en personas con exceso de peso reduce la PA y otros factores de riesgo cardiovascular como los lípidos^{34,56}, sobre todo si se mantiene en el tiempo³⁴. La práctica de ejercicio aeróbico regular (por ejemplo, al menos 30 min de ejercicio dinámico moderado, cinco a siete días a la semana) también reduce apreciablemente la PA^{30,34,55}.

En la mayoría de los países occidentales, la ingesta de sal es alta (9-10 g/día), mientras que la ingesta máxima recomendada es de 5 g/día. La ingesta óptima puede ser tan baja como 3 g/día, pero tras revisión de la evidencia

cuestionando niveles tan bajos de ingesta, además de su poca factibilidad, y la relación dosis-respuesta entre reducción de sodio y de PA, se aconseja no superar los 5 g/día (equivalente a unos 2 g de sodio/día)^{34,57,58}. La reducción de la ingesta de sodio reduce la PA en un promedio de 6/2 mmHg en la PAS/PAD. La reducción de sal se puede lograr mediante opciones dietéticas (menos alimentos procesados) y la reformulación de alimentos reduciendo su contenido en sal^{34,57}. La ingesta de potasio (por ejemplo, en frutas y vegetales) tiene efectos favorables sobre la PA y el riesgo de ictus^{34,59}. La reducción del consumo de alcohol (< 14 unidades por semana en varones y < 8 unidades en mujeres) reducen las cifras de PA^{34,55}, pero realmente, cualquier cantidad de alcohol incrementa uniformemente la PA y el índice de masa corporal^{34,60}. Para reducir la PA, incluyendo la PA ambulatoria en la vida diaria, se recomienda también una dieta saludable equilibrada (dieta mediterránea, la *Diet to Stop Hypertension* [DASH] o dietas similares), con consumo elevado de frutas, verduras, legumbres, pescado, nueces y ácidos grasos insaturados (aceite de oliva), bajo consumo de carne roja y grasa saturada y consumo de lácteos bajos en grasa⁶¹⁻⁶³.

Por último, aunque el abandono del tabaco no tiene efectos objetivos sobre el descenso de la PA, se recomienda firmemente su cesación al paciente hipertenso fumador para reducir su riesgo cardiovascular^{30,34,64}.

Tratamiento farmacológico. Reducción del riesgo de enfermedad vascular y de mortalidad

El tratamiento farmacológico de la HTA disminuye la morbimortalidad vascular (enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular y mortalidad total), si bien la evidencia procede principalmente de ensayos clínicos que incluían predominantemente pacientes mayores o con alto riesgo cardiovascular^{30,32,34,65}.

La reducción farmacológica de la PA es efectiva en adultos, incluyendo aquellos con y sin ECV previa (algunos ensayos excluyeron la insuficiencia cardíaca), pacientes jóvenes y mayores (al menos hasta los 85 años) y en cualquier nivel de PA hasta cifras menos de 120/70 mmHg, si bien en general los beneficios son modestos^{66,67}. Las reducciones de la PA duran cuatro años en promedio, necesitándose pues, estrategias terapéuticas para mantener reducciones sustantivas a largo plazo⁶⁸.

Niveles de presión arterial para iniciar el tratamiento farmacológico

Como regla general, se recomienda iniciar de inmediato el tratamiento farmacológico cuando la PA es ≥ 160/100 mmHg (incluye obviamente la HTA Grado 3 con PA ≥ 180/110 mmHg, persiguiendo el control en no más de tres meses)^{30,34,68-70}. En presencia de HTA Grado 1 (140-159/90-99 mmHg), se debe iniciar el tratamiento inmediatamente si el riesgo cardiovascular es alto o muy alto, con ECV, enfermedad renal o daño orgánico mediado por hipertensión (DOMH); y si el riesgo es moderado o bajo sin ECV, enfermedad renal, o DOMH, se debería iniciar el tratamiento si tras tres a seis meses de intervenciones de estilos de vida, la PA sigue sin estar controlada^{30,34,71,72}.

En los pacientes mayores de 80 años y sin fragilidad, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico si la PA sis-

tólica es ≥ 160 mmHg, aunque algunos autores recomiendan comenzar en > 150 mmHg^{33,34,73}. En casos de PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg), y más allá del consejo sobre estilos de vida, se puede considerar el tratamiento si el paciente tiene riesgo cardiovascular muy alto por ECV, especialmente enfermedad coronaria^{30,34,74}.

Para el cálculo del riesgo cardiovascular, tras la reciente aparición de las nuevas tablas SCORE2³⁴, recomendamos la utilización de estas tablas (en su versión de países con bajo riesgo cardiovascular), para menores de 70 años, y para mayores de 70 años recomendamos en esta edición las tablas SCORE-OP o tablas locales validadas^{16,30,34,55,75,76}. No obstante, ofrece una posibilidad de estratificación del riesgo y manejo de los niveles de PA más completos, utilizar las tablas europeas específicas para PA y HTA que incorporan secuencialmente otros factores de riesgo, daño orgánico mediado por hipertensión y presencia de diabetes, ECV y enfermedad renal³⁰.

Objetivos terapéuticos de presión arterial

Existe un amplio consenso en la comunidad científica, en recomendar cifras de PA $< 140 / < 90$ mmHg como primer paso de objetivo terapéutico en todos los pacientes^{30,34,70}. Específicamente, en pacientes adultos tratados < 70 años, el objetivo óptimo subsiguiente es reducir la PAS a valores de 120-129 mmHg si se toleran; salvo en enfermedad renal crónica, cuyo objetivo es alcanzar una PAS hacia valores de 130-139 mmHg, e inferiores si se toleran^{30,34,65,69,70}. Sin embargo, la guía KDIGO sugiere que los adultos con HTA y enfermedad renal crónica sean tratados a objetivo terapéutico de PAS < 120 mmHg, cuando se tolere⁷⁷.

En pacientes tratados ≥ 70 años (incluyendo los > 80 años no frágiles), el objetivo terapéutico se establece en PAS < 140 mmHg, intentando alcanzar valores de 130-139 mmHg si se toleran^{30,34,69,78,79}. Sin embargo, en los muy mayores, especialmente si son frágiles, es difícil alcanzar objetivos más exigentes por poca tolerabilidad o efectos secundarios, que se deberán vigilar especialmente^{34,79}. Varias guías han dado recomendaciones no numéricas sobre la intensidad del tratamiento en adultos mayores frágiles, como considerar un objetivo de PA individualizado en el contexto de la fragilidad, la independencia y la tolerabilidad probable del tratamiento³³. No hay que olvidar que una guía clínica es justamente eso, un conjunto de recomendaciones que orientan pero que no sustituyen el juicio terapéutico individualizado del médico para su paciente.

El objetivo terapéutico de la PAD es alcanzar un rango de 70-79 mmHg en todos los pacientes^{30,34}. El límite de seguridad de la PAS, por debajo del cual el riesgo supera al beneficio, está en torno a los 120 mmHg, e incluso < 130 mmHg en pacientes muy mayores³⁰. Esto es importante y llama a la prudencia de cifras muy bajas, sobre todo en ciertos pacientes. En una revisión Cochrane de ensayos clínicos de beneficios de fármacos antihipertensivos, comparando (análisis de sensibilidad) exclusivamente aquellos ensayos con objetivo convencional $< 140/90$ mmHg con aquellos con objetivos más intensos (< 130 mmHg), principalmente en pacientes mayores con riesgo cardiovascular alto o moderado, se vio que los segundos solo se diferencia-

ban significativamente de los primeros en mayor riesgo de otros efectos adversos serios⁸⁰.

Todas las consideraciones expuestas afectan a todos los sujetos, incluyendo a aquellos con diabetes o con ECV previa^{30,34}. Por último, de momento no se dispone de evidencia de ensayos clínicos sobre objetivos terapéuticos por medidas de la PA vía MAPA o AMPA, por lo que dichos valores se extrapolan de estudios observacionales^{30,32,34}.

Fármacos antihipertensivos

Una mayoría de los pacientes hipertensos requerirán terapia con fármacos antihipertensivos además de medidas de estilos de vida para alcanzar un control óptimo de su PA. Aunque se dispone de cinco grandes clases de fármacos (IECAs, ARA-II, betabloqueadores, calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos y similares)^{30,34}, el efecto beneficioso sobre la morbimortalidad es indiscutible en todos ellos y dependiente de la magnitud de la reducción de la PA^{30,34,69,74,75,78,81}. Para alcanzar un buen control de la PA, sobre todo en HTA Grados 2 y 3 muchos pacientes suelen necesitar dos o más fármacos, y algunos estudios sugieren el cumplimiento si se administra en forma de un único comprimido^{30,33,34,82-85}.

Respecto a las clases de fármacos utilizados en las combinaciones, las guías europeas recomiendan un IECA o ARA-II con un calcioantagonista dihidropiridínico (CA-DHP) o un diurético tiazídico o similar a tiazidas (clortalidona, indapamida) como terapia inicial para la mayoría de los pacientes^{30,34}. Para aquellos que requieran tres fármacos, se recomienda una combinación de un IECA o ARA-II con un CA-DHP y un diurético tiazídico o similar. En hipertensión resistente (falta de control a pesar de triple terapia, incluyendo un diurético), la espironolactona es fármaco adicional de elección (como cuarto fármaco), aunque requiere vigilancia de posible hipercalemia^{30,34}, y el ajuste al filtrado glomerular aunque los datos de eficacia provengan de, fundamentalmente, un único estudio sin objetivos de morbimortalidad, sino de mayor descenso de la PA^{86,87}. Los betabloqueadores tienen sus indicaciones específicas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, angor, tras infarto de miocardio, fibrilación auricular, o en mujer joven gestante o planeando embarazo^{30,34}). Por otra parte, los IECA y ARA-II reducen más la albuminuria que otros fármacos, y retrasan la progresión de la enfermedad renal crónica, diabética o no diabética, siendo los fármacos de elección en la persona con diabetes, con o sin nefropatía^{30,34,74}.

Sin embargo, hay mencionar algunos puntos específicos. En una reciente revisión COCHRANE⁸⁸, la evidencia era moderada de que los diuréticos reducen los eventos cardiovasculares mayores y la insuficiencia cardíaca congestiva más que los CA-DHP. Además, la evidencia era de baja a moderada de que los CA-DHP probablemente reducen los eventos cardiovasculares mayores más que los betabloqueadores; y la evidencia era también baja a moderada de que los calcioantagonistas redujeron los accidentes cerebrovasculares en comparación con los IECA, y reducen el infarto de miocardio en comparación con los ARA-II, aunque aumentan la insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con los IECA y ARA-II. Muchas de las diferencias encontradas en la revisión actual no son sólidas y los ensayos adicionales

podrían cambiar las conclusiones. Se necesitan pues, más ensayos clínicos con asignación aleatoria bien diseñados que estudien la mortalidad y la morbilidad de las personas que toman CA-DHP en comparación con otras clases de fármacos antihipertensivos para pacientes con diferentes estadios de HTA, diferentes edades y con diferentes comorbilidades como la diabetes.

Tratamiento combinado

El tratamiento inicial combinado suele ser bien tolerado por los pacientes y puede mejorar la adherencia terapéutica y el control de la PA^{30,34,89}. Sin embargo, a pesar de que algunas guías recomiendan como terapia inicial la combinación (en pastilla única si es posible)^{30,34}, la evidencia sobre sus beneficios y seguridad, factibilidad y economía implicadas es debatida⁸⁹⁻⁹¹. No se dispone de evidencia suficiente de beneficio en términos de morbimortalidad cardiovascular ni sobre los efectos secundarios. La guía NICE-2019³⁵ evidenció que la terapia dual inicial, en comparación con el placebo, podría reducir las complicaciones cardiovasculares en personas con HTA y diabetes, basada en un solo estudio (ADVANCE)⁹²; y se concluyó que no había suficiente evidencia para determinar con confianza los beneficios o daños de iniciar tratamiento antihipertensivo con terapia dual. En realidad, solo un ensayo clínico aleatorizado ha comparado la eficacia y la seguridad de una combinación de fármacos –en pastilla única– (SPC) con sus componentes, el estudio COACH⁹³, y tuvo ocho semanas de duración. En la guía europea de HTA 2018³⁰, la afirmación de que la terapia de combinación inicial es invariablemente más efectiva para bajar la PA que la monoterapia y, por lo tanto, está indicada en la mayoría de los pacientes, está basada en un metaanálisis, no de fármacos combinados en una sola pastilla vs. combinaciones libres de hipotensores, sino en estrategias consistentes en aumentar la dosis del antihipertensivo de primera línea o añadir un segundo fármaco de distinta clase⁸³. A pesar de que la combinación de medicamentos dirigidos a múltiples mecanismos, como bloquear el sistema renina-angiotensina e inducir vasodilatación y diuresis, reduce la heterogeneidad de las respuestas de la PA al tratamiento inicial y proporciona una respuesta a la dosis más pronunciada que la que se observa con la escalada dosis de monoterapia, esto parece ser cierto solo a corto plazo (seis meses).

En conjunto, la literatura no apoya la noción de que el control temprano de la PA conduce a un beneficio a largo plazo en la prevención de puntos finales cardiovasculares. Los estudios observacionales a corto plazo, la mayoría con diseño retrospectivo y de corta duración (< 6 meses) son las principales fuentes de información que respalda las recomendaciones europeas e internacionales para iniciar antihipertensivos combinados. Por ello consideramos necesaria más evidencia antes de una pronunciación categórica para recomendar la combinación de fármacos como tratamiento inicial de la HTA.

Hipertensión y COVID-19

La pandemia de la COVID-19 ha generado un debate sobre la discontinuidad de los fármacos que inhiben el sistema renina

angiotensina (IECA y ARA-2) en pacientes hipertensos con esta enfermedad. Aunque la evidencia disponible es escasa, una revisión reciente y un estudio poblacional de casos y controles indican que los IECA y ARA-2 no incrementan el riesgo de la infección por el SARS-CoV-2 ni empeoran el curso clínico de esta enfermedad infecciosa^{94,95}.

De hecho, sociedades científicas y grupos de expertos⁹⁶ advierten de que no se dispone de evidencia suficiente para cambiar las directrices de tratamiento de los pacientes con HTA que presenten COVID-19 o se encuentren en riesgo de padecerla.

Adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo

Es muy importante detectar la falta de adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo, pues es una de las causas más frecuentes del bajo nivel de control de la HTA^{30,34}. Se han descrito intervenciones y uso de nuevas tecnologías, dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica en la HTA, que han demostrado ser efectivas en la mejora de la adherencia al tratamiento y del control de la PA⁹⁷⁻¹⁰⁰.

Por último, pero no menos importante, es necesario destacar la consideración de la HTA, conjuntamente con otros factores de riesgo y el riesgo cardiovascular conjunto o global, contemplado en otras secciones de nuestro grupo PAPPs y en otros grupos de trabajo del PAPPs; y el prominente papel que en el manejo de la HTA tiene el personal de enfermería, en consultas de atención primaria y también en hospitalarias¹⁰¹ y la creciente asunción de responsabilidad y compromiso de las farmacias comunitarias¹⁰².

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, aunque debe acompañarse de la valoración del c-HDL, ya que permite calcular mejor el riesgo cardiovascular. Aunque las cifras de colesterol se interpretan en función de la estratificación del riesgo cardiovascular, se suele considerar como dislipemia una cifra deseable de colesterol total > 200 mg/dL, mientras que el efecto protector del c-HDL se considera a partir de los 50 mg/dL y actuaría como factor de riesgo por debajo de los 45 mg/dL. No obstante, dado que la asociación de los niveles de cHDL y la mortalidad sigue una distribución en J, también los niveles muy elevados deberían ser objeto de atención.

No hay evidencias suficientes para establecer un rango de edad y una periodicidad determinados para determinar 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 cuatro años y a partir de los 18 años.

Reducción del colesterol con los fármacos hipolipemiantes

Las estatinas son, entre los diferentes fármacos hipolipemiantes, los que más evidencias disponen en la reducción de la ECV y con una excelente relación riesgo/beneficio en población de riesgo^{103,104}. Existe una relación lineal entre los miligramos de c-LDL reducidos con estatinas y la reducción de la ECV, y se ha cuantificado que descensos de 1 mmol/l (39 mg/dL) de c-LDL determinan una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio e ictus mortal o no mortal y recibir un tratamiento de revascularización) de un 21% y se sugiere que reducciones de 2-3 mmol/L reducirían el riesgo un 40-50%¹⁰⁵.

Además, de los episodios cardiovasculares mayores, las estatinas también reducen la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la mortalidad coronaria y los ictus isquémicos¹⁰⁶, pero sin resultados en la prevención de los ictus hemorrágicos¹⁰⁷.

Se ha demostrado que los beneficios cardiovasculares ocurren en diferentes grupos de población. Entre estos se encuentran los pacientes con o sin ECV, con ictus, personas con diabetes, en varones y mujeres, en mayores de 65 años e, incluso, en pacientes con riesgo cardiovascular bajo^{106,108,109}. 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: pacientes con ECV o pacientes de riesgo muy alto, pacientes con diabetes, pacientes con riesgo alto mediante tablas de riesgo o pacientes con un c-LDL muy elevado.

Fármacos

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.

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-IT¹¹⁰, la adición de ezetimiba a simvastatina produjo beneficios adicionales tras un síndrome coronario agudo y redujo el riesgo de la variable principal de resultado (compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria o ictus) en un 6% a los siete años de seguimiento. Un reciente análisis de subgrupos del IMPROVE-IT mostró que el mayor beneficio se observa en pacientes diabéticos y en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular¹¹¹.

Los estudios de intervención con los inhibidores de la PCSK9 han demostrado una reducción añadida de episodios vasculares no fatales, consistentes con sus efectos reductores en c-LDL y la duración de los ensayos clínicos^{112,113}.

En el *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER)¹⁰, el tratamiento con evolocumab en combinación con estatinas de moderada/alta intensidad en pacientes con ECV establecida, consiguió una reducción del 15% en el obje-

tivo primario compuesto por muerte, infarto de miocardio, ictus, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria en aproximadamente dos años de seguimiento, con independencia de la concentración basal de c-LDL.

Posteriormente, en el *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY)¹¹ se observó en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente un descenso similar del objetivo primario compuesto por muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico fatal/no fatal o angina inestable que requiere hospitalización en el brazo de tratamiento con alirocumab, con un mayor beneficio absoluto en los pacientes con c-LDL > 100 mg/dL.

Diferentes subanálisis de los estudios FOURIER y ODYSSEY han aportado nuevas evidencias de los beneficios vasculares de los inhibidores de PCSK9 en diferentes situaciones clínicas como el paciente polivascular, especialmente con enfermedad arterial periférica^{114,115} y con concentraciones elevadas de lipoproteína(a)^{116,117}.

Cabe destacar que los inhibidores de PCSK9 también han demostrado efectos positivos en la composición y regresión de la placa de ateroma¹¹⁸ no incrementan la incidencia de diabetes, ni empeoran el metabolismo hidrocarbonado¹¹⁹, ni presentan efectos adversos en la función cognitiva^{120,121} ni aumentan el riesgo de cataratas¹²² o de cáncer¹²³. Sin embargo, su perfil de seguridad deberá confirmarse en estudios con un seguimiento a largo plazo. Actualmente, las indicaciones financiadas con cargo al Sistema Nacional de Salud de los inhibidores de la PCSK9 son en los siguientes grupos:

- Pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima tolerada de de estatinas y/o otros fármacos (c-LDL > 100 mg/dL).
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (c-LDL > 100 mg/dL).
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo nivel de c-LDL > 100 mg/dL.
- Los inhibidores del PCSK9 también incluyen aquellos que controlan la producción de la proteína PCSK9 vía siRNA (inclisiran). Todavía no existe evidencia de la eficacia del Inclisiran en la reducción de eventos cardiovasculares¹²⁴, pero sí que inclisiran ha demostrado una reducción del 50-55% en los niveles de c-LDL cuando se aplica subcutáneamente cada 6 meses.

Ácidos grasos omega-3

El efecto de los ácidos grasos omega-3 en la prevención cardiovascular es controvertido, existiendo evidencias a favor y en contra¹²⁵⁻¹²⁸ y se podrían dar diferentes explicaciones a cada una de las posiciones.

En el *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT)¹²⁹, el uso de altas dosis de etilo de icosapento (4 g/día) en comparación con placebo se acompañó de una reducción significativa del riesgo relativo del 25% de episodios vasculares graves en sujetos con ECV estable o diabetes y concentraciones de c-LDL < 100

mg/dL y de triglicéridos entre 150 y 499 mg/dL. En un subanálisis posterior de los resultados en función de los terciles de trigliceridemia, los autores concluyen que los beneficios vasculares del etilo de icosapento están relacionados principalmente con el riesgo basal y otros efectos no dependientes de los triglicéridos¹³⁰.

Otra opción terapéutica es el ácido bempedoico, que actúa inhibiendo la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y, consecuentemente, la biosíntesis del colesterol, lo que induce el aumento de la expresión de receptores LDL, incrementando el aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). A diferencia de las estatinas, su potencial efecto miotóxico es muy limitado. Ha sido aprobado recientemente como fármaco hipolipemiante en combinación con dieta, con estatinas o con otros fármacos hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia, dislipemia mixta, con intolerancia a estatinas o bien que estas estén contraindicadas. Se ha observado que el ácido bempedoico redujo significativamente el c-LDL en la semana 12 en comparación con placebo (-18,1%; IC 95%: -16,1 a -20%; $p < 0,001$)¹³¹. Resultados de ensayos clínicos donde se evalúen resultados cardiovasculares no estarán disponibles hasta finales del 2022.

En las figuras 1, 2 y 3 se exponen los algoritmos de cálculo del riesgo cardiovascular y objetivos de control de lípidos para personas aparentemente sanas, pacientes con diabetes y pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica. Las recientes guías europeas de prevención cardiovascular y la adaptación del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular (CEIPV)¹³¹ resaltan los siguientes aspectos en relación con los lípidos:

Se aconseja un abordaje escalonado de intensificación del tratamiento en personas aparentemente sanas de alto o muy alto riesgo cardiovascular, en pacientes con ECV, y en pacientes diabéticos, teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular, el beneficio del tratamiento, los modificadores del riesgo, las comorbilidades y las preferencias personales. En pacientes que han padecido una ECV, para conseguir llegar a los objetivos terapéuticos de c-LDL lo antes posible, se recomienda pasar directamente a la etapa 2. Se recomiendan las estatinas de alta intensidad en personas de muy alto riesgo o con ECV, y si no se consiguen los objetivos de c-LDL, se debería añadir ezetimiba, y si aún no se consiguen los objetivos, se debería añadir un inhibidor del PCSK9. Aunque esta recomendación está en línea con la consecución de los objetivos en dos etapas, es difícil conseguir reducciones $\geq 50\%$ en c-LDL, excepto con las máximas dosis de atorvastatina y rosuvastatina. Las evidencias disponibles permiten cambiar la terminología de estatinas de alta potencia por la de terapias hipolipemiantes de alta intensidad¹³². De esta forma, la primera opción en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular podría ser utilizar dosis no máximas de estatinas (atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 10 mg) asociadas a ezetimiba, que facilitan la consecución de los objetivos terapéuticos con una mejor tolerancia y adherencia. Se podría considerar añadir ácidos grasos omega-3 (icosapento de etilo 2 x 2 g/día) al tratamiento con estatinas en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular con hipertrigliceridemia leve/moderada (a partir de niveles de triglicéridos superiores a 150 mg/dL). En la tabla 7 se recoge, de forma resumida, la calidad de la evi-

dencia y la fuerza de la recomendación sobre el manejo de la dislipemia.

Diabetes mellitus tipo 2

Importancia epidemiológica y clínica del problema

En el mundo, 537 millones de personas entre 20-79 años padecen diabetes mellitus (DM), un 10,5% de la población¹³³. La diabetes tipo 2 (DM2) es el tipo más común de diabetes y representa el 90% de los casos de diabetes en todo el mundo¹³³. En España, la prevalencia de DM en población mayor de 18 años se sitúa en el 10-13%, de la cual, solo el 54% era conocida (4,7-6% de prevalencia de DM no diagnosticada)^{134,135}. El estudio ENRICA¹³⁶, realizado con glucemia basal, observó una prevalencia de 6,9% mayoritariamente conocida (79,5%), y un estudio poblacional en Cataluña¹³⁷ revisando 28.6791 historias clínicas observó una prevalencia de diabetes registrada del 7,6%. Un metaanálisis de 55 estudios europeos¹³⁸ ha descrito 5,46% (IC 95% 4,7-6,1) de diabetes no diagnosticada. Por tanto, los datos concuerdan que la prevalencia de DM se sitúa en torno al 12% y la diabetes no conocida se sitúa en torno al 5-6% de la población (40-50% del total de personas con DM estarían sin diagnosticar).

En relación con la incidencia de DM2 en población española mayor de 18 años, es de 11,6 casos/1.000 personas-año (IC 95% 11,1-12,1), con una incidencia de DM no conocida de 7,9 casos/1.000 personas-año (IC 95% 5,3-8,1)¹³⁹. Los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de DM2, con su correspondiente medida de riesgo *odds ratio* (OR) fueron: glucemia basal alterada (GBA), OR 11,7 (IC 95% 5,9-23,3), tolerancia alterada a la glucosa (TAG), 7,9 (IC 95% 4,0-15,5), presencia de ambas TAG + GBA, 48,8 (IC 95% 17,1-139,8), obesidad central (perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 en mujeres), 3,4 (IC 95% 1,5-7,8), obesidad (IMC > 30 kg/m²) 2,3 (IC 95% 1,1-4,6), ser varón, 2,7 (IC 95% 1,6-4,5), y tener historia familiar de DM, 2,3 (IC 95% 1,6-3,3)¹³⁹.

Comorbilidad

La DM2 es una patología que suele asociarse con otras comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular¹³⁷: hipertensión arterial (77,8%), colesterol LDL > 100 mg/dL (62%), obesidad (45,4%), tabaquismo (15,4%), prevención secundaria cardiovascular (23%). También se ha observado que las personas con nivel socioeconómico bajo presentan más prevalencia de comorbilidades en comparación con las de nivel más alto: cardiopatía isquémica (24 vs. 21%), EPOC (11 vs. 4%), dolor crónico (28 vs. 14%), depresión (21 vs. 13%), ansiedad (10 vs. 7%)¹⁴⁰. Por ello, el abordaje de la DM2 debe ser integral y el médico de familia juega un papel fundamental en esta patología, por su visión integral del paciente.

Grado de control

Aunque en la mayoría de pacientes se recomienda un objetivo de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) $< 7\%$ (para pruebas con valor de normalidad 5,7%), si bien es preferible individualizar el objetivo recomendando HbA1c $< 6,5\%$ en pacientes jóvenes sin complicaciones y con buena expectativa de vida, HbA1c $< 8\%$ en pacientes mayores con

Tabla 7 Recomendaciones en dislipemia

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Prueba diagnóstica</i>		
Las pruebas recomendadas para el cribado son colesterol total y cHDL	Moderada	Fuerte a favor
Periodicidad del cribado cada cuatro años	Baja	Fuerte a favor
Recomendada a partir de los 18 años en ambos sexos	Baja	Fuerte a favor
<i>Tratamiento farmacológico</i>		
Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia	Alta	Fuerte a favor
En caso de no alcanzar los objetivos terapéuticos con estatinas a dosis plenas o de intolerancia a las estatinas se recomienda la ezetimiba	Moderada	Fuerte a favor
En caso de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o pacientes con HFHo o con HFHe, todos ellos con la dosis máxima tolerada de estatinas y un cLDL > 100 mg/dL, o bien cualquiera de esos pacientes con intolerancia a las estatinas y con cLDL > 100 mg/dL, se recomienda la utilización de inhibidores del PCSK9 (evolocumab o alirocumab) (criterios del Sistema Nacional de Salud)	Moderada	Fuerte a favor
Los objetivos y los criterios para introducir los fármacos hipolipemiantes dependen del cLDL y de la estratificación del riesgo cardiovascular	Moderada	Fuerte a favor

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota.

complicaciones y años de evolución de la DM2, incluso HbA1c < 9% o simplemente ausencia de síntomas en pacientes con expectativa de vida muy limitada¹⁴¹⁻¹⁴³.

El estudio ENRICA⁴ describe un 69% de pacientes con HbA1c < 7%, y en otro estudio nacional¹⁴⁴, el porcentaje de control fue de 56,1% sin individualizar objetivos de HbA1c y 60,5% individualizando. Otro gran estudio poblacional en práctica clínica en¹⁴⁵ el periodo 2007-2013 analizando, respectivamente, 257.072 y 343.969 personas con DM2, describe que la proporción de pacientes con HbA1c < de 7% fue de 54,9% en 2007 y de 55,2% en 2013, sin observar mejoras en el periodo de tiempo analizado. En el Reino Unido¹⁴⁶ en el periodo 2012-2016, analizando 164 centros de atención primaria, se observó 46,7% de pacientes con HbA1c menor de 7%. Es decir, puede decirse, en general, que alrededor del 40-50% de las personas con diabetes no presentan buen control glucémico. Se ha descrito también una importante variabilidad entre médicos de una misma área de salud, variando entre 30 y 80% el grado de control entre 113 médicos de familia de la misma área¹⁴⁷, así como en la misma Comunidad Autónoma entre las diferentes áreas de salud¹⁴⁷.

Si observamos no solo el control glucémico sino el control integral de los factores de riesgo, solo un 12,9% de los pacientes diabéticos en prevención primaria cardiovascular, tenía buen control (HbA1c ≤ 7%, PA ≤ 130/80 mmHg y c-LDL < 130 mg/dL) y 12,1% en prevención secundaria (HA1c ≤ 7%, PA ≤ 130/80 mmHg y c-LDL < 100 mg/dL)¹³⁷. Esta dura situación requiere de nuevas estrategias que consigan mejores resultados, por lo que es preciso realizar estudios para analizar las causas de este pobre control en factores de riesgo conocidos y para los que hay tratamientos eficaces. La diabetes supone un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular de aproximadamente dos veces con respecto a la persona sin diabetes. Además, también está asociada con una importante mortalidad prematura causada por algunos cánceres, enfermedades infecciosas, causas externas, suici-

dios y trastornos degenerativos, independientemente de los principales factores de riesgo¹⁴⁸.

Prueba diagnóstica y cribado

El concepto de prediabetes incluye dos entidades, la glucemia basal alterada (GBA) (glucemia en ayunas 110-125 mg/dL), y la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) (glucemia 140-200 mg/dL tras SOG con 75 g), que se asocia con incrementos en el riesgo de ECV en torno al 20%: la GBA (RR 1,20; IC 95%, 1,12-1,28) para valores entre 110-125 mg/dL y (RR 1,18; IC 95%, 1,09-2,10) entre 100 y 125 mg/dL, y la TAG, un RR de 1,20 (IC 95%, 1,07-1,34)¹⁴⁹.

Diagnóstico de prediabetes y diabetes

El diagnóstico de prediabetes y diabetes se puede realizar mediante la medición de la glucemia basal en ayunas, la medición a las dos horas tras SOG o mediante la medición de la HbA1c (tabla 8). La HbA1c, comparada con la glucemia basal, proporciona pequeñas mejoras en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes no diagnosticados de diabetes y en las personas con diabetes, la HbA1c presenta una asociación más fuerte con el riesgo de microangiopatía (retinopatía y nefropatía) y enfermedades cardiovasculares que la media de las glucemias^{150,151}. Por lo tanto, es una prueba tan útil como la glucemia basal para el diagnóstico y mejor que la glucemia para valorar el grado de control de la DM2. Para el diagnóstico de diabetes son precisos dos valores alterados de la misma prueba en momentos diferentes (dos glucemias alteradas en dos analíticas diferentes) o de diferentes pruebas en el mismo momento (por ejemplo, HbA1c y glucemia alteradas en la misma analítica).

Cribado

Existen varias estrategias para el cribado de la DM2, como el cribado poblacional general o en población de riesgo o el oportunista del paciente que acude a consulta, y puede

Tabla 8 Criterios diagnósticos de prediabetes y diabetes

	Glucemia Basal (mg/dL)	HbA1c (%)	Glucemia al azar + síntomas	SOG-2 h(mg/dL)
Prediabetes	100-125*	5,7-6,4	NC	140-199**
Diabetes mellitus	> = 126	> = 6,5	> = 200	> = 200

HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c; NC: no considerado; SOG-2 h: sobrecarga oral de glucosa o medición de glucemia a las 2 h tras 75 g de glucosa.

* Glucemia basal alterada (GBA).

** Tolerancia alterada a la glucosa (TAG).

Tabla 9 Validez de las pruebas de cribado en diabetes tipo 2

	Glucemia Basal (mg/dL) ^a		HbA1c (%) ^b	
	Todos los estudios (n = 23)	Estudios con bajo riesgo de sesgo (n = 18) ^c	Todos los estudios (n = 21)	Estudios con bajo riesgo de sesgo (n = 18) ^c
Sensibilidad	0,25 (0,19-0,32)	0,24 (0,17-0,32)	0,49 (0,40-0,58)	0,47 (0,37-0,58)
Especificidad	0,94 (0,92-0,96)	0,95 (0,93-0,97)	0,79 (0,73-0,84)	0,81 (0,74-0,86)
Falsos negativos	0,75 (0,68-0,81)	0,76 (0,86-0,83)	0,51 (0,42-0,60)	0,53 (0,42-0,63)
Falsos positivos	0,06 (0,04-0,08)	0,05 (0,03-0,07)	0,21 (0,16-0,27)	0,19 (0,14-0,26)
Área bajo la curva	0,72	0,73	0,71	0,71

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Entre paréntesis se presentan los intervalos de confianza.

^a Glucemia basal como prueba de cribado y glucemia basal alterada como prueba de referencia.

^b HbA1c como prueba de cribado y test de sobrecarga oral de glucosa como prueba de referencia.

^c Se excluyen los estudios con alto riesgo de sesgo y se incluyen solo los de bajo riesgo de sesgo. Resultados tomados, traducidos y adaptados de referencia ²².

realizarse mediante la realización de glucemia, o mediante cuestionarios o escalas de riesgo, que identifiquen población en riesgo. Una revisión sistemática concluyó que el cribado en población general no reduce la mortalidad en un seguimiento a 10 años, y subraya la necesidad de más estudios que determinen la efectividad del tratamiento de la diabetes detectada por cribado¹⁵². El estudio ADDITION observó que el cribado frente al no cribado no fue superior en la reducción del riesgo de mortalidad total (HR: 1,06; IC 95%, 0,90-1,25), mortalidad cardiovascular (HR: 1,02; IC 95%, 0,75-1,38) o mortalidad relacionada con la diabetes (HR: 1,26; IC 95%, 0,75-2,10)¹⁵³. Sin embargo algunas guías recomiendan el cribado en grupos poblacionales amplios: de 35 a 70 años con un IMC de 25 o más (USPSTF, 2021)¹⁵⁴, o de 35 años o más o un IMC de 25 o más y 1 o más factores de riesgo (ADA, 2022)¹⁵⁵. Según estos criterios debería realizarse cribado entre 43-82% de la población general¹⁵⁶. Otra revisión sistemática¹⁵⁷ que incluyó 138 estudios concluye que la HbA1c no tiene suficiente sensibilidad ni especificidad como prueba de cribado y que la glucemia en ayunas es específica pero poco sensible (tabla 9). Las diferentes pruebas empleadas en el cribado identifican poblaciones muy diferentes y sus indicadores de validez no son buenos, por lo que muchas personas estarán innecesariamente tratadas o falsamente despreocupadas, dependiendo de la prueba empleada.

Se han publicado evidencias 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 diabetes¹⁵⁸⁻¹⁶³. En una revisión Cochrane¹⁶⁴ no se demuestra que la dieta sola o el ejercicio físico por sí

solo modifiquen la incidencia de diabetes o sus complicaciones en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes. Pero la adición de dieta y ejercicio si previene o retrasa la incidencia de DM2 en pacientes con TAG. La metformina comparada con el placebo o la dieta y el ejercicio redujo o retrasó el riesgo de DM2 en personas con mayor riesgo de desarrollar DM2 (evidencia de calidad moderada)¹⁶⁴. Sin embargo, la metformina comparada con la dieta y el ejercicio intensivos no redujo ni retrasó el riesgo de DM2 (evidencia de calidad moderada). Asimismo, la combinación de metformina y dieta intensiva y ejercicio en comparación con la dieta intensiva y el ejercicio no mostró una ventaja con respecto al desarrollo de la DM2 (evidencia de muy baja calidad). Los datos sobre resultados importantes para los pacientes, como la mortalidad, las complicaciones diabéticas macro y microvasculares y la calidad de vida relacionada con la salud, fueron escasos. Al no existir una evidencia clara a favor del cribado mediante glucemia, no puede tampoco recomendarse una periodicidad.

Con estas evidencias no puede recomendarse el cribado poblacional de DM2 mediante glucemia, salvo en pacientes con factores de riesgo asociados y con antecedentes familiares de diabetes, recomendando realizar la prueba de cribado aprovechando otra analítica. La glucemia suele añadirse habitualmente en el contexto de la detección o seguimiento de otros factores de riesgo cardiovascular.

Sin embargo, el uso de escalas o cuestionarios, por su sencillez y eficiencia si podría recomendarse para identificar personas de riesgo. El test FINDRISC permite identificar sujetos de alto riesgo de padecer DM2 si la puntuación es mayor

Tabla 10 Valoración de los fármacos para el tratamiento de la diabetes

	Reducción HbA1c	Seguridad (hipoglucemias)	Reducción peso	Coste reducido	Reducción eventos CV	Reducción nefropatía	Reducción mortalidad
Metformina	++	+	+	++	+	-	+
iSGLT2	++	+	++	-	++	++	++
arGLP1	+++	+	+++	-	++	+	++
Insulina	+++	-	-	-	-	-/+	-/+
iDPP4	+	+	-/+	-	-/+	-/+	-/+
Sulfonilurea/Glinidas	++	-	-	++	-	-/+	-
Pioglitazona	++	+	-	+	+	-/+	+

+ Efecto positivo; - Efecto negativo; +/- efecto neutro.

Los iSGLT2 tiene además un efecto protector sobre la insuficiencia cardíaca.

de 15 puntos evitando la glucemia como prueba de cribado (estudio DE-PLAN)¹⁶⁵ y ha sido validado en español¹⁶⁶.

Medidas no farmacológicas

Los programas de educación/consejo y los programas de sustitución de alimentos en atención primaria reducen la HbA1c en pacientes con DM2 entre -0,37 (IC 95% -0,57, -0,17) y -0,54 (IC 95% -0,75, -0,32)¹⁶⁷. En un metaanálisis incluyó 52 ECA que comparaban nueve enfoques dietéticos (bajo en grasas, vegetariano, mediterráneo, alto en proteínas, moderado en carbohidratos, bajo en carbohidratos, control, bajo índice glucémico/carga glucémica y dieta paleolítica) que incluían a 5.360 pacientes con DM2, la dieta mediterránea fue el enfoque dietético más eficaz para controlar la dislipemia diabética¹⁶⁸. Las directrices internacionales actuales recomiendan tanto ejercicios aeróbicos, como de resistencia y combinados para mejorar el control glucémico, tensional y lipídico^{169,170}.

Fármacos

El fármaco ideal debería ser eficaz en la reducción de la glucemia, pero además no producir hipoglucemias, favorecer la reducción de peso y la presión arterial y disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Los nuevos fármacos antidiabéticos, fundamentalmente los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los análogos del receptor del glucagón peptid like-1 (arGLP1) cumplen estos objetivos. Por ello deben ser priorizados en el manejo terapéutico del paciente con DM2, junto con la metformina (tabla 10).

En un metaanálisis incluyendo 38 ECA con siete clases diferentes de tratamientos reductores de la glucosa, tanto los iSGLT2 arGLP1 mostraron una mayor reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores de tres puntos, 3P-MACE (iSGLT2 [RR 0,90; IC 95% 0,84-0,96; NNT, 59], arGLP1 [RR 0,88; IC 95% 0,83-0,93; NNT, 50]), muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas, resultado compuesto renal y macro albuminuria. Los iSGLT2 también mostraron una reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, enfermedad renal terminal, lesión renal aguda, duplicación de la creatinina sérica y disminución de la tasa de filtración glomerular. Los arGLP1 se asociaron a un menor riesgo de ictus, mientras que el uso de glitazona se asoció a un mayor riesgo de IC¹⁷¹. No obstante, pioglitazona ha

mostrado también beneficios sobre eventos CV arterioscleróticos, muy especialmente ictus.

Si bien no ha habido un gran estudio diseñado para evaluar los efectos de la metformina sobre la morbimortalidad CV, sí se han publicado numerosos metaanálisis mostrando su beneficio en prevención cardiovascular¹⁷²⁻¹⁷⁴. En un metaanálisis sobre 40 estudios incluyendo 1.066.408 pacientes en prevención secundaria CV, metformina redujo un 33% la mortalidad por cualquier causa, un 19% la mortalidad CV y un 17% la incidencia de nuevos eventos CV¹⁷³. Asimismo, la asociación de metformina con iDPP4 en relación con la de metformina y sulfonilureas redujo la incidencia de eventos CV y mortalidad (HR 0,71 [IC 95% 0,56-0,90]) para evento CV no mortal, la mortalidad CV (HR 0,58 [IC 95% 0,41-0,82]) y la mortalidad por todas las causas (HR 0,72 [IC 95% 0,59-0,87]), si bien otro estudio comparando la combinación metformina con sulfonilureas de segunda y tercera generación respecto a otras combinaciones no encontró un aumento de riesgo CV¹⁷⁵. En monoterapia, el beneficio preventivo CV de la metformina respecto a las sulfonilureas es claro. Iniciar el tratamiento de la DM2 con una sulfonilurea en lugar de metformina se asocia con mayores tasas de accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas¹⁷⁶, por lo que la metformina es el tratamiento inicial de elección en la mayoría de pacientes con DM2.

No existen evidencias del beneficio CV de las sulfonilureas. La mayoría de estudios muestran un aumento del riesgo de morbi mortalidad CV¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ muchas veces mediado por la mayor incidencia de hipoglucemias¹⁸⁰, o en otros casos, un efecto CV neutro¹⁸¹. En otro estudio se observó un riesgo de 1,43 (IC 95% 1,10-1,85) para un *endpoint* final compuesto de hospitalizaciones o mortalidad por ECV (eventos fatales o no fatales) en la prescripción combinada de sulfonilureas y metformina¹⁸². Si bien puede haber diferencias entre las sulfonilureas de primera, segunda y tercera generación¹⁷⁵ donde glimepirida y gliclazida se asociaron con menor riesgo CV que la glibenclamida¹⁸³.

Los estudios en monoterapia frente a placebo, con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), TECOS (sitagliptina), EXAMINE (alogliptina) y SAVOR-TIMI (saxagliptina) muestran una no inferioridad en seguridad cardiovascular, si bien en el SAVOR-TIMI se observó un aumento de la hospitalización por insuficiencia cardíaca con saxagliptina. En el estudio CARMELINA¹⁸⁴, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y los episodios renales graves fueron similares

con linagliptina o placebo. En el estudio CAROLINA¹⁸⁵, el riesgo de eventos cardiovasculares fue similar comparando linagliptina con glimepirida.

En relación con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), el estudio EMPA-REG (empagliflozina) en pacientes en prevención secundaria CV mostró una reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular (HR 0,86; IC 95% 0,74-0,99) al igual que el estudio CANVAS (canagliflozina), (HR 0,86; IC 95% 0,75-0,97), si bien este con un 35% de pacientes en prevención primaria CV. El estudio CREDENCE¹⁸⁶ es el primero que utiliza un objetivo primario renal, con una reducción del mismo a favor de canagliflozina del 30% (HR: 0,70; IC 95%, 0,59-0,82, $p = 0,00001$). Los resultados de los objetivos secundarios cardiovasculares también fueron favorables para el tratamiento con canagliflozina. El estudio se interrumpió prematuramente por beneficio significativo en el grupo de tratamiento activo. En el estudio DECLARE¹⁸⁷, dapagliflozina no alcanzó una reducción significativa del objetivo cardiovascular principal (8,8 vs. 9,4%; HR: 0,93; IC 95%, 0,84-1,03; $p = 0,17$), aunque sí alcanzó el criterio de no inferioridad frente a placebo, Tampoco hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular (HR 0,98; IC 95%, 0,82-1,17), ni en la mortalidad por cualquier causa (6,2 vs. 6,6% [HR 0,93; IC 95% 0,82-1,04]). Sí hubo una reducción de ingresos por insuficiencia cardíaca (HR 0,73; IC 95%, 0,61-0,88) y de eventos de causa renal (4,3 vs. 5,6%; [HR 0,76 IC 95% 0,67-0,87]). En otro análisis del estudio DECLARE TIMI 58 con dapagliflozina¹⁸⁸ sí se observó una reducción de la morbimortalidad CV, en pacientes en prevención secundaria CV (HR 0,84; IC 95% 0,72-0,99; $p = 0,039$), pero no en prevención primaria CV (HR, 1,00; IC 95% 0,88-1,13; $p = 0,97$).

El estudio DAPA-HF¹⁸⁹ es el primero de un iSGLT2 (dapagliflozina) realizado en población con y sin DM2, con insuficiencia cardíaca (INC) con fracción de eyección < 40% (NYHA II-IV). Se observó una reducción del objetivo principal (muerte CV, hospitalización por INC o necesidad tratamiento intravenoso para INC) (6,3 vs. 21,2% [HR 0,74; IC 95% 0,60-0,85; $p < 0,001$]), así como de la primera hospitalización por INC (10,0 vs. 13,7% [HR 0,70; IC 95% 0,59-0,83]), como de muerte CV (9,6 vs. 11,5% [HR 0,82; IC 95% 0,69-0,98]) y de muerte por cualquier causa (11,5 vs. 13,9% [HR 0,83; IC 95% 0,71 a 0,97]). Un metaanálisis¹⁹⁰, observa que en conjunto iSGLT2 reducen la mortalidad por cualquier causa (HR 0,70; IC 95%, 0,59-0,83), la mortalidad cardiovascular (HR 0,43; IC 95%, 0,36-0,53) y la tasa de infartos de miocardio (HR 0,77; IC 95%, 0,63-0,94), pero no la de ictus (HR 1,09; IC 95%, 0,86-1,38).

En los pacientes que recibían el tratamiento recomendado para la insuficiencia cardíaca, el tratamiento con empagliflozina presentó una reducción del 25% del riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0,75; IC 95% 0,65-0,86) que los tratados con placebo, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes, observando por tanto un beneficio también en pacientes sin diabetes¹⁹¹. Este efecto se comprobó también en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada¹⁹². En relación con pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes, se observó una reducción del 39% (RR = 0,61; IC 95% 0,51-0,72; $p < 0,001$; NNT = 19; IC 95% 15-27) del riesgo de una combinación de una disminución sostenida

de la TFG estimada de al menos el 50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares en los pacientes tratados con dapagliflozina que con placebo¹⁹³. Por otro lado, en el estudio FIDELIO, el uso de finerenona en pacientes con ERC y DM2, dio lugar a una reducción del 18% (RR = 0,82; IC 95% 0,73-0,93; $p = 0,001$) del riesgo de progresión de la ERC y de eventos cardiovasculares que el placebo¹⁹⁴. Entre los pacientes con DM2 y ERC de estadio 2 a 4 con albuminuria moderadamente elevada o ERC de estadio 1 o 2 con albuminuria gravemente elevada, el tratamiento con finerenona mejoró los resultados cardiovasculares en comparación con el placebo¹⁹⁵.

En relación con los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1)¹⁹⁶⁻²⁰², los estudios LEADER (liraglutida), SUSTAIN (semaglutida), REWIND (dulaglutida) y HARMONY (albiglutida) mostraron reducción significativa del MACE de incidencia de morbimortalidad CV entre 13% (liraglutida) y 26% (semaglutida). Albiglutida fue retirada del mercado por el contrario, los estudios LIXA (lixisenatida) y EXSCEL (exenatida-LAR) se mostraron neutros, no aumentando ni reduciendo la incidencia de eventos CV. El estudio PIONEER 6²⁰² con semaglutida oral observó una reducción del 51% de la muerte cardiovascular (HR 0,49; IC 95% 0,27-0,92; $p = 0,03$) y del 49% de la mortalidad de cualquier causa (HR 0,51; IC 95% 0,31- 0,84; $p = 0,008$). Pero sin diferencias significativas (no inferioridad) en el objetivo principal o *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) en inglés.

Un metaanálisis²⁰³ muestra que las terapias basadas en incretinas (iDPP4 y arGLP1) no incrementan el riesgo de eventos CV, y que la liraglutida sí los reduce significativamente. Otro metaanálisis²⁰⁴ evidencia con los arGLP1, reducciones significativas en mortalidad por cualquier causa (HR: 0,88; IC 95%, 0,79-0,97), mortalidad cardiovascular (HR: 0,84; IC 95%, 0,74-0,96) e infarto de miocardio (HR: 0,90; IC 95%, 0,80-1,00). No se observa beneficio en ictus (HR: 0,89; IC 95%, 0,76-1,04) ni en insuficiencia cardíaca (HR: 0,92; IC 95%, 0,81-1,06). Otro metaanálisis²⁰⁵ revisando ocho estudios con iSGLT2 o arGLP1 incluyendo 77.242 personas con diabetes, evidencia una reducción de la morbimortalidad CV de 11% para iSGLT2 (HR: 0,89 IC 95% 0,83-0,96; $p = 0,001$) y de 12% para los arGLP1 (HR: 0,88 IC 95% 0,84-0,94; $p < 0,001$), con mayor eficacia en prevención secundaria CV (HR: 0,86 IC 95% 0,80-0,93; $p = 0,002$) y sin significación estadística en prevención primaria (HR: 0,93; IC 95%, 0,83-1,04; $p = 0,20$). Se observó también una reducción en la progresión de la enfermedad renal tanto con iSGLT2 (HR: 0,62; IC 95% 0,58-0,67; $p < 0,001$) como con arGLP1 (HR: 0,82; IC 95% 0,75-0,89; $p < 0,001$), pero solo los iSGLT2 redujeron el riesgo de empeoramiento del filtrado glomerular, enfermedad renal terminal o muerte de causa renal (HR: 0,55; IC 95% 0,48-0,64; $p < 0,001$). Los iSGLT2 redujeron la hospitalización por INC un 31% (HR; 0,69; IC 95% 0,61-0,79; $p < 0,001$), pero no así los arGLP1-RA (HR 0,93; IC 95% 0,83-1,04; $p = 0,20$). Otro metaanálisis²⁰⁶ revisando 27 estudios incluyendo 56.004 pacientes, incluyendo asimismo los estudios ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND y PIONEER 6 concluye que los arGLP1 tiene beneficios demostrados de prevención CV, así como de prevención de indicadores de enfermedad renal en pacientes con DM2 (HR: 0,88 (IC 95% 0,81-0,96; $p = 0,003$) para muerte CV, 0,84 (0,76-0,93; $p < 0,0001$) para ictus fatal o no fatal, 0,91 (0,84-1,00; $p = 0,043$) para infarto de miocardio fatal o no

fatal; HR: 0,88 (0,83-0,95; $p = 0,001$) para la mortalidad por todas las causas y HR: 0,91 (0,83-0,99; $p = 0,028$), para ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca. Y una reducción del 17% (0,83, 0,78-0,89; $p < 0,0001$) del objetivo compuesto de prevención de daño renal, fundamentalmente debido a la reducción de la excreción urinaria de albumina. No hubo incremento del riesgo de hipoglucemias graves, pancreatitis o cáncer de páncreas. En otro metaanálisis, los arGLP-1 redujeron el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (RR: 0,90; IC 95% 0,83-0,97; $p = 0,004$) y de accidente cerebrovascular mortal o no mortal (RR: 0,85; IC 95% 0,77-0,94; $p = 0,001$) en comparación con los controles de placebo²⁰⁷. En otro estudio incluyendo 60.800 individuos de ocho estudios con arGLP1 (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCCEL, HARMONY, PIONEER 6, REWIND y AMPLITUDE-O) cada reducción del 1% en la HbA1c se asoció con una disminución del 26 y del 35% del riesgo de los eventos mayores cardiovasculares ($p = 0,044$; $R^2 = 0,65$) y del resultado renal compuesto ($p = 0,040$; $R^2 = 0,85$), respectivamente²⁰⁸. Otro metaanálisis comparando el uso de iDPP4 vs. arGLP1 o iSGLT2 concluye que los inhibidores de iSGLT2 y los arGLP1 son superiores a los iDPP-4 en la reducción del riesgo de la mayoría de los resultados cardio-renales²⁰⁹.

La insulina es un tratamiento muy eficaz para el control glucémico, pero asumiendo un mayor riesgo de hipoglucemias y de incremento de peso y la necesidad de una educación terapéutica y del uso de tiras reactivas para determinación de glucemia capilar o dispositivos de monitorización continua de glucosa. Pero no tiene contraindicaciones para su uso en cualquier circunstancia. En pacientes con obesidad no debería ser un tratamiento recomendado, salvo que no exista otra opción terapéutica y siempre habrá que haber intentado el uso de arGLP1 y/o iSGLT2 previamente²¹⁰. Un metaanálisis sobre el riesgo cardiovascular asociado con el tratamiento de insulina en pacientes con DM2 (26 estudios, 24.348 pacientes) concluye que el tratamiento con insulina basal no incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares o muerte: mortalidad por cualquier causa (RR 0,99; IC 95% 0,92-1,06), mortalidad cardiovascular (RR 1,01; IC 95% 0,91-1,13), infarto de miocardio (RR 1,02; IC 95% 0,92-1,15), ictus (RR 0,87; IC 95% 0,68-1,12). Sí se observó un incremento del riesgo de hipoglucemia severa (RR 2,98; IC 95% 2,47-3,61)²¹¹. Respecto al tipo de insulina, aunque los efectos sobre la HbA1c fueron comparables, el tratamiento con insulina glargina e insulina detemir hizo que menos participantes experimentaran hipoglucemia en comparación con la insulina NPH²¹².

Intervención intensiva sobre la glucemia

En relación con los posibles beneficios cardiovasculares tras un control glucémico intensivo, distintos metaanálisis observaron que el control intensivo de la glucemia (HbA1c < 7%) redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9% (HR: 0,91; IC 95%, 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15% en el riesgo de infarto de miocardio, y no se observó disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular^{213,214}. Otros metaanálisis^{215,216} subrayan que el control glucémico intensivo no solo no se asocia a reducción de mortalidad, sino que conlleva un incremento de hipoglucemias graves (RR: 2,39; IC 95%, 1,71-3,34). Un

metaanálisis más reciente²¹⁷ concluye que, frente al tratamiento estándar, el tratamiento intensivo reduce el riesgo de infarto de miocardio no fatal (RR: 0,90; IC 95%, 0,83-0,96), el de mortalidad cardiovascular (RR: 1,00; IC 95%, 0,90-1,11) o el de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,72; IC 95%, 0,46-1,14), pero no el de ictus no fatal (RR: 0,96; IC 95%, 0,86-1,07). Un control intensivo de la diabetes puede estar justificado en pacientes con retinopatía o microalbuminuria. Un reciente estudio poblacional realizado en España muestra que el control intensivo en personas ancianas (> 75 años) incrementa el riesgo de hipoglucemias²¹⁸. Sin embargo, otra cohorte española de 5016 pacientes con DM2 mayores de 70 años observó que los pacientes con HbA1c < 7% presentaron menor incidencia de eventos cardiovasculares (14%) que los que tenían HbA1c 7-8% (19%) o mayor de 8% (21%)²¹⁹. Otro metaanálisis en pacientes mayores de 60 años o con fragilidad observó que el control intensivo se asoció a reducciones de las complicaciones micro vasculares (0,73, IC 95% 0,68-0,79) y macrovasculares (0,84, IC 95% 0,79-0,89), pero el riesgo de hipoglucemia grave aumentó (2,45, IC 95% 2,22-2,72)²²⁰ y no se observaron diferencias en mortalidad.

Un concepto importante en la prevención de eventos cardiovasculares en personas con DM2, es el de legado glucémico, entendido como el efecto del control glucémico precoz en los primeros años del diagnóstico de DM2 en la prevención del desarrollo de complicaciones a largo plazo. En un estudio de cohortes retrospectivas²²¹, con inclusión de 34.737 pacientes, los pacientes que tenían un HbA1c inferior a 6,5% en el primer año tras el diagnóstico de DM2, presentaron a los 13 de años de seguimiento, un menor riesgo de eventos micro vasculares y macro vasculares, y los pacientes con HbA1c $\geq 7\%$ presentaron un mayor riesgo de mortalidad, un aumento del 29% en pacientes con una HbA1c entre 7-8% y del 32% si la HbA1c era ≥ 9 . En el seguimiento a 10 años después de finalizar el estudio UKPDS, a pesar de una pérdida temprana de las diferencias glucémicas entre los grupos con tratamiento intensivo o convencional, se observó una reducción del riesgo micro vascular y del riesgo de infarto de miocardio y muerte por cualquier causa a los 10 años de seguimiento posterior al ensayo²²². El estudio Verify ha puesto de manifiesto la relevancia de una terapia combinada inicial temprana en comparación con terapias secuenciales²²³. Por otro lado, las evidencias disponibles apoyan establecer objetivos tanto de control glucémico como de prevención de las complicaciones cardiorrenales. Para alcanzar estos objetivos suele ser necesario establecer tratamientos hipoglucemiantes combinados.

Intervenciones multifactoriales

Respecto a la eficacia de una intervención multifactorial, el estudio UKPDS²²² mostró la importancia del control de todos los factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con DM2 que recibieron un tratamiento intensivo de reducción de la glucosa presentaron un menor riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 0,92; IC 95% 0,85-1,00; $p = 0,042$) e infarto de miocardio (RR: 0,90; IC 95% 0,82-0,98; $p = 0,020$), mientras que no hubo modificación sobre el riesgo de mortalidad total, muerte cardíaca, ictus e insuficiencia cardíaca congestiva²²⁴.

Estrategias terapéuticas

Las evidencias actuales en prevención cardio-renal, reducción de peso, mejora del riesgo cardiovascular y ausencia de hipoglucemias, posicionan a los iSGLT2 y arGLP1 en primera línea de tratamiento junto con la metformina. La recomendación del uso de metformina como fármaco inicial, debe modificarse en función de las características del paciente. Por ello, en un paciente diagnosticado de diabetes en el contexto de un episodio vascular debería iniciarse una pauta con iSGLT2 o arGLP1, combinado con metformina en ausencia de contraindicaciones para la misma. Estas tres familias de fármacos (metformina, iSGLT2, arGLP1) deben ser las empleadas en el tratamiento de la diabetes de forma preferente en el orden que se considere según las circunstancias de cada paciente, dado que el control no se suele alcanzar con un solo fármaco. En pacientes con diabetes y obesidad que no alcancen buen control con fármacos orales, debe priorizarse el uso de arGLP1 (ya existe un arGLP1 oral) sobre el de insulina²¹⁰.

La guía del *Primary Care Diabetes Europe* (PCDE)²²⁵ recomienda inicio de tratamiento combinado para evitar la inercia y mejorar el grado de control y la guía de SEMFYC²²⁶ recomienda no esperar más de tres meses, tras el inicio o modificación terapéutica, para realizar una analítica e intensificar el tratamiento si no se alcanza el control y la adherencia es adecuada. Esta recomendación (SEMFYC) se adecúa mejor a las indicaciones reconocidas en ficha técnica que no recogen la terapia combinada de inicio.

Objetivos y grado de control

En líneas generales, se debe observar un objetivo de control menos estricto en pacientes ancianos o con comorbilidades asociadas o con pobre calidad de vida, entendiendo por un control estándar una HbA1c del 7-8%. En pacientes con ERC se deben evitar fármacos contraindicados; en pacientes con obesidad se deben contemplar fármacos que ayuden a perder peso y en pacientes con ECV se deben priorizar fármacos que reduzcan la morbimortalidad cardiovascular.

Pero a pesar de los nuevos avances terapéuticos, el grado de control no presenta grandes avances. Así, en un estudio poblacional sobre registros en historia clínica electrónica en práctica clínica en Cataluña²²⁷, en el periodo 2007-2018 analizando respectivamente 299.855 y 394.266 personas con diabetes, la proporción de pacientes con HbA1c menor de 7% fue de 54,9% en 2007 y de 55,9% en 2018. Sí se observó una mejoría en el control de la presión arterial (PA < 140/90 mmHg) de 55% en 2007 a 71,8% en 2018, así como en el control de cLDL (< 100 mg/dL) de 33,4 a 48,4%. El control integral de estos tres factores de riesgo mejoró de 12,5 a 20,1% en la población total con DM2 y de 24,5% a 32,2% en las personas con DM2 en prevención secundaria. Otro estudio en Reino Unido²²⁸ realizado en el periodo 2012-2016, en 164 centros de atención primaria, mostraba 46,7% de pacientes con HbA1c menor de 7%.

Entre las causas²²⁹ destacan la falta de adherencia terapéutica por parte del paciente y la inercia clínica²³⁰ o falta de intensificación del tratamiento por parte del profesional sanitario. Diversos criterios se emplean para valorar la adherencia, como son la persistencia en la prescripción

de la medicación, o el porcentaje entre las dosis de fármaco dispensadas y las dosis necesarias en un periodo de tiempo (*Medication Possession Ratio* [MPR])²³¹. Una revisión sistemática²³² mostró una MPR de 75,3% (IC 95% 68,8-81,7%) con una proporción de pacientes con buena adherencia de 67,9% (IC 95% 59,6-76,3%). Un estudio en Alemania analizando 1.201 consultas de atención primaria observó un mayor porcentaje de discontinuidad del tratamiento en los pacientes tratados con sulfonilureas que en los tratados con iDPP4 (49 vs. 39%; HR 0,74 IC 95% 0,71-0,76) con una incidencia de eventos CV un 26% menor en los pacientes tratados con iDPP4²³³. Otro metaanálisis muestra como en personas con DM2, una buena adherencia se asocia con una reducción del riesgo de hospitalización, así como de la mortalidad por todas las causas²³⁴. También debe destacarse que la adherencia a las guías de práctica clínica en atención primaria es baja²³⁵. Entre las causas de falta de adherencia destacan la falta de conocimiento sobre la enfermedad, sobre el tratamiento o sobre las recomendaciones de autogestión, el carecer de apoyo social, o la comorbilidad con depresión o deterioro cognitivo. Los fármacos con más efectos adversos pueden comprometer la adherencia terapéutica, así como los altos costes de los mismos y la buena relación profesional sanitario-paciente y una adecuada educación sanitaria favorecen una mejor adherencia al tratamiento farmacológico²³⁶. En un reciente estudio cualitativo²³⁷ para identificar medidas de mejora de la adherencia, desde el ámbito de la atención primaria, la solución propuesta como más prioritaria fue simplificar los tratamientos, medir la adherencia y revisar la medicación. Así como la terapia combinada (varios principios activos en una misma pastilla) en tratamientos con dosis fijas. Y también potenciar la educación terapéutica y la entrevista motivacional. En otro reciente estudio portugués, las estrategias de facilitación más útiles incluían la reducción de las dosis diarias, la revisión de las opciones terapéuticas y las intervenciones de motivación. Sin embargo, menos de la mitad de los médicos reconocieron preguntar a sus pacientes si se tomaban la medicación²³⁸.

La falta de intensificación del tratamiento a pesar de no alcanzar los objetivos establecidos es otra causa importante de falta de control glucémico. Un metaanálisis que revisaba 53 artículos²³⁹ concluyó que el tiempo medio para la intensificación terapéutica fue de un año (rango 0,3-7,2), hubo mayor inercia cuando el número de fármacos era mayor, y menor cuando los niveles de HbA1c eran más altos. Un estudio español²⁴⁰ observó que no se realizaba intensificación en uno de cada cinco pacientes con mal control y que el 26% de los pacientes con HbA1c mayor de 7% permanecían sin intensificar su tratamiento después de cuatro años de seguimiento.

La monitorización continua de la glucosa en sangre (MCG) puede ser una solución interesante en pacientes con DM2 tratados con múltiples dosis de insulina para mejorar el grado de control glucémico y reducir las hipoglucemias. Un reciente metaanálisis muestra como la MCG se asocia a niveles de glucosa en sangre más bajos (HbA1c -2,69, IC 95% -4,25, -1,14, p < 0,001) que el método tradicional de autotest de glucosa en sangre capilar y la incidencia de hipoglucemia grave se redujo significativamente (RR = 0,52, IC 95%: 0,35-0,77 y p = 0,001²⁴¹). La MCG se valora parámetros diferentes a los empleados en práctica clínica habitual (glu-

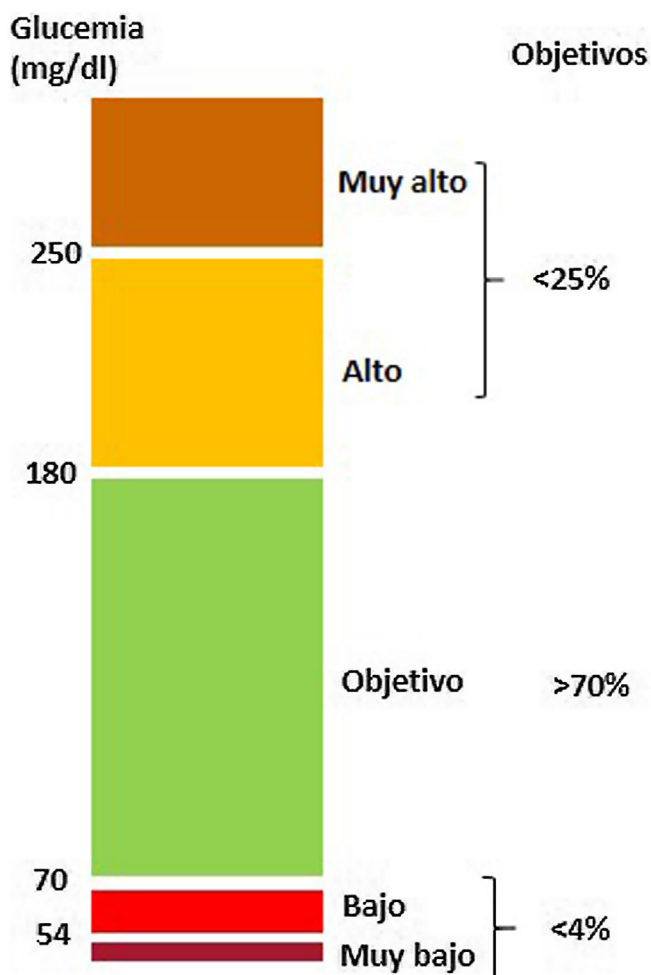


Figura 4 Criterios de buen control para dispositivos de Monitorización Continua de Glucosa.

ciemia, HbA1c), siendo el tiempo en rango el más empleado y se considera buena control un valor de 70%¹⁴¹ o superior, valor que se ha descrito se aproxima al objetivo tradicional de HbA1c < 7%²⁴². Aunque se puede ser más específico describiendo además el tiempo con valores glucémicos muy altos o muy bajos (fig. 4). La MCG estará financiada en breve por las comunidades autónomas en España para pacientes con DM2 y múltiples dosis de insulina (algunas ya lo han autorizado) y será en atención primaria donde se gestione la prescripción de la misma en los pacientes con seguimiento en AP por lo que es necesaria la formación en estos nuevos dispositivos tanto en medicina de familia como en enfermería.

En la [tabla 11](#) se recoge, de forma resumida, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre el manejo de la diabetes mellitus.

Tratamiento antiagregante

Importancia epidemiológica y clínica del problema

Se ha documentado que la utilización de ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención secundaria alcanza un grado de utilización razonablemente alto, alrededor del 94%²⁴³,

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 AAS en pacientes que no han presentado una ECV, 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 ECV y en el 28,2% de los diabéticos²⁴⁴. Los antiagregantes por vía oral actualmente disponibles en España son los siguientes: los inhibidores de la síntesis de tromboxano: AAS (el más utilizado) y el trifusal; inhibidores de la fosfodiesterasa: dipiridamol, y los inhibidores de la activación plaquetaria mediada por ADP (inhibidores del receptor P2Y12) ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Revisión de la evidencia

Prevención secundaria

El tratamiento antiagregante con AAS a una dosis de entre 75 y 150 mg/día en pacientes con ECV previa (prevención secundaria) produce una reducción significativa de todos los episodios vasculares mayores y de la mortalidad cardiovascular y total²⁴⁵. En pacientes con alergia o intolerancia al AAS, el clopidogrel es la alternativa de elección²⁴⁶. En el caso específico de la prevención de la recurrencia del ictus, se puede recomendar como primera línea de tratamiento tanto AAS 50-300 mg como clopidogrel 75 mg, trifusal 300 mg o la combinación AAS (25 mg)/dipiridamol (200 mg en liberación retardada), dos veces al día (en España solo está comercializado dipiridamol de liberación rápida)²⁴⁷.

Prevención primaria

Se han publicado diferentes metaanálisis en prevención primaria de la ECV. Baigent et al.²⁴⁸ mostraron una reducción relativa de un 12% de todos los eventos cardiovasculares (AAS 0,51 vs. control 0,57% por año; $p = 0,0001$), que se debió, en su mayoría, a una reducción relativa de un 23% para el infarto de miocardio no fatal (AAS 0,18% vs. control 0,23% por año; $p < 0,0001$).

De Berardis et al.²⁴⁹ analizaron los resultados según el sexo, y observaron que el AAS reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio en varones en un 43%, sin encontrar diferencias en mujeres, mientras que el AAS reducía el riesgo de ictus en mujeres en un 25% de una manera significativa, sin encontrar diferencias en varones. No hay evidencia de que el AAS reduzca significativamente la mortalidad por ECV ni la mortalidad total, aunque, en un metaanálisis, la reducción observada alcanzó el límite de la significación (RR: 0,94; IC 95%, 0,88-1,00; $p = 0,05$)²⁵⁰.

Tres ensayos clínicos (ASPREE en ancianos, ASCEND en personas con diabetes y ARRIVE en personas con riesgo cardiovascular moderado) añaden nuevas evidencias en prevención primaria. ASPREE (19.114 personas mayores de 70 años seguidos 4,7 años) no observó reducción significativa de riesgo CV (RR 0,95, 0,83-1,08) y sí incremento significativo de hemorragias (1,38; 1,18-1,62)²⁵¹. El estudio ASCEND (15.480 personas con diabetes seguidas una media de 7,4

Tabla 11 Recomendaciones en diabetes tipo 2

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Prueba diagnóstica y control glucémico		
Realizar cribado poblacional de DM2	Alta	Fuerte en contra
La prueba de cribado recomendada es la glucemia basal	Moderada	Fuerte a favor
La HbA1c es preferible para monitorizar el control de la glucemia en la persona con DM2	Moderada	Fuerte a favor
Se recomienda como buen control una HbA1c < 7% en la mayoría de los pacientes siempre que sea posible alcanzarlo sin causar hipoglucemias.	Alta	Fuerte a favor
Deben calcularse objetivos individualizados, más estrictos en pacientes jóvenes sin complicaciones (6,5%) y menos estrictos en pacientes mayores con comorbilidades importantes (8%). Se recomienda el uso de la app para smartphones (<i>A1c Calculator Application</i>) para el cálculo de objetivos individualizados*	Moderada	Débil a favor
Tratamiento farmacológico		
En monoterapia la metformina es el fármaco recomendado para el tratamiento inicial de la diabetes, salvo contraindicación o intolerancia o en prevención secundaria que se priorizará los arGLP1 o iSGLT2	Alta	Fuerte a favor
En terapia combinada, la metformina junto a los ISGLT2, y los arGLP1 deben ser por separado o en combinación los fármacos a priorizar en el tratamiento de la DM2	Alta	Fuerte a favor
En pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes, los ISGLT2 deben formar parte del tratamiento	Alta	Fuerte a favor
La glibenclamida no debe emplearse por el mayor riesgo de hipoglucemias y de eventos CV respecto a otras opciones.	Alta	Fuerte a favor
Debe evitarse la asociación de iDPP4 y arGLP1, por compartir el mismo mecanismo de acción.	Moderada	Débil a favor
La mejor estrategia de tratamiento es una intervención multifactorial de todos los factores de riesgo CV	Alta	Fuerte a favor
Recomendaciones con menor evidencia		
La periodicidad mínima de la determinación de la glucemia en población de riesgo es cada cuatro años	Baja	Débil a favor
El test FINDRISC permite evitar la glucemia en el cribado de la prediabetes y diabetes partir de un punto de corte (> = 15 puntos)	Baja	Débil a favor
No existe suficiente evidencia para su recomendación		
Control intensivo a todos los pacientes con diabetes	Alta	Fuerte en contra

* Actualmente, ya se dispone de una app para smartphones (*A1c Calculator Application*), que es gratuita. Disponible en: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.crocodil.software.a1ccalc&hl=es>

años) observó una reducción significativa de eventos cardiovasculares (RR 0,88; IC 95% 0,79-0,97), así como un incremento significativo de sangrados (RR 1,29; IC 95% 1,09-1,52)²⁵². El estudio ARRIVE (12546 personas con riesgo CV moderado seguidas durante 60 meses) no observó reducción significativa de eventos cardiovasculares (HR 0,96; IC 95% 0,81- 1,13) y sí un incremento significativo de hemorragias (HR 2,11; IC 95% 1,36-3,28)²⁵³. Un metaanálisis más reciente que incluye dichos estudios y que en conjunto analiza 164.225 personas asocia el uso de AAS en prevención primaria con una reducción significativa de eventos cardiovasculares (HR 0,89; IC 95% 0,84-0,95) con un NNT de 265, así con un incremento significativo de sangrado (HR 1,43; IC 95% 1,30-1,56), con un NNH de 210²⁵⁴.

Hemorragias

En el metaanálisis de Baigent et al.²⁴⁸ se observó un aumento significativo de riesgo de hemorragia mayor extracraneal

con AAS (RR: 1,54; IC 95%, 1,30-1,82; p < 0,0001), en su mayoría no fatal. Otro metaanálisis mostró aumento significativo del riesgo de ictus hemorrágico (RR: 1,36; IC 95%, 1,01-1,82; p = 0,04), hemorragia mayor (RR: 1,66; IC 95%, 1,41-1,95; p < 0,00001) y hemorragia gastrointestinal (RR: 1,37; IC 95%, 1,15- 1,62; p = 0,0003)²⁴⁹, mientras que otro mostró el mismo incremento de riesgo, tanto para el ictus hemorrágico como para la hemorragia mayor²⁵⁵. El metaanálisis de Seshasai et al.²⁵⁶ mostró un exceso de riesgo del 70% del total de las hemorragias y del 30% de las hemorragias no menores.

Recientes metaanálisis sobre eficacia y seguridad del ácido acetilsalicílico en prevención primaria subrayan el incremento significativo de hemorragias: sangrado principal (RR 1,47, IC 95% 1,31-1,65) y hemorragia intracraneal (RR 1,33, IC 95 1,13-1,58)²⁵⁷. El más reciente de Zheng²⁵⁴ observa un incremento de sangrado principal del 43% (HR

1,43, 1,30-1,56), de sangrado intracraneal del 34% (HR 1,34, 1,14-1,57) y de sangrado gastrointestinal del 56% (HR 1,56, 1,38-1,78).

Ácido acetilsalicílico y diabetes

Un metaanálisis²⁵⁸, que incluye el ASCEND, observa en 34.227 participantes seguidos durante cinco años que AAS aporta una reducción significativa de episodios cardiovasculares MACE (RR 0,89, 0,83-0,95) con un NNT de 95 para prevenir un episodio MACE en cinco años; hubo una reducción de ictus con dosis ≤ 100 mg/día (0,75, 0,59-0,95). No hubo resultados significativos en la reducción de la mortalidad por cualquier causa. No hubo significación estadística en el riesgo de sangrado (1,30, 0,92- 1,82), aunque algunas de las estimaciones fueron imprecisas.

Ácido acetilsalicílico e insuficiencia renal

Un análisis de subgrupos *post hoc* del estudio *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*²⁵⁹ mostró que el beneficio del AAS 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 < 45 mL/min/1,73 m²²⁶⁰.

Un metaanálisis²⁶¹ sobre el uso de antiagregantes en pacientes con ERC analizó el efecto del AAS 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^{262,263}. El *stent* metálico, sin embargo, es el dispositivo de elección, independientemente de la duración prevista para la doble antiagregación.

Pacientes coronarios estables tratados mediante una intervención coronaria percutánea electiva. Se recomiendan seis meses de doble antiagregación con AAS y clopidogrel, independientemente del tipo de *stent* metálico implantado. El AAS se recomienda como tratamiento de por vida.

Pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAEST) tratados mediante una intervención coronaria percutánea. Se recomienda doble antiagregación durante un año con AAS 75-100 mg más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12, siempre y cuando no exista una contraindicación formal (exceso de riesgo de hemorragia). Se recomienda ticagrelor 90 mg dos 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 ICP. 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^{264,265}. Doble antiagregación durante un año con AAS 75-100 mg más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12, siempre y cuando no exista una contraindicación formal (exceso de riesgo de hemorragia). Se puede utilizar cualquiera de estas opciones terapéuticas: clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. Un metaanálisis que comparó los resultados de los pacientes que recibieron doble antiagregación durante < 12 meses, 12 meses exactos o más de 12 meses²⁶⁶ mostró que los pacientes que discontinuaban antes de los 12 meses después de una ICP con *stent* liberador de fármacos tenían significativamente menos riesgo de hemorragia sin un mayor conflicto 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 el AAS a dosis baja de forma indefinida o el clopidogrel en caso de intolerancia al AAS, en los casos de cardiopatía isquémica estable. Por el contrario, en los pacientes con SCA, la doble antiagregación ha probado su eficacia en reducir el riesgo isquémico con independencia de la forma de revascularización. La doble antiagregación en los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica y estable, ya sea coronaria o de otra localización, no es más eficaz que el AAS solo en la reducción de nuevos episodios cardiovasculares²⁶⁷.

Utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Se recomienda la utilización de inhibidores de la bomba de protones a todos los pacientes con doble antiagregación.

Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y enfermedad coronaria estable

Pacientes con un CHA2DS2-VASc > 2 y un riesgo bajo de hemorragia (HAS-BLED < 2). Implantación de *stent* no farmacológico: doble antiagregación y un anticoagulante oral (triple terapia), durante un mes, seguido de doble terapia con un anticoagulante oral y un antiagregante (AAS o clopidogrel) durante un año. Después un anticoagulante oral de por vida.

Implantación de stent farmacológico. Doble antiagregación y un anticoagulante oral (triple terapia) de tres a seis meses, dependiendo del tipo de *stent*, seguido de doble terapia con un anticoagulante oral y un antiagregante (AAS o clopidogrel) durante un 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*

Tabla 12 Recomendaciones en antiagregación

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>AAS en prevención secundaria.</i> El tratamiento con AAS 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	Alta	Fuerte a favor
<i>AAS en prevención primaria.</i> No se recomienda el uso de AAS de forma sistemática en prevención primaria, incluidas las personas con diabetes. De forma individualizada, y valorando la preferencia del paciente, se podría valorar su utilización en ausencia de claras contraindicaciones	Baja	Débil a favor
<i>Clopidogrel como alternativa al AAS.</i> El tratamiento con clopidogrel está indicado en casos de alergia o intolerancia al AAS	Moderada	Fuerte a favor
<i>Doble antiagregación en pacientes coronarios estables sometidos a ICP electiva.</i> Se recomienda AAS y clopidogrel durante un mes si se trata de un stent convencional (<i>bare metal stent</i>), y durante seis meses si se trata de un stent liberador de fármaco (<i>drug-eluting stent</i>). Después de este periodo se recomienda AAS de forma indefinida	Alta	Fuerte a favor
<i>Doble antiagregación en pacientes que han padecido un SCASEST tratados mediante una ICP con stent liberador de fármaco.</i> Se recomienda AAS 75-100 mg y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 durante 12 meses: - Ticagrelor 90 mg dos veces al día, en pacientes de moderado-alto riesgo isquémico - Prasugrel 10 mg, una dosis diaria en pacientes que van a proceder a la realización de revascularización percutánea - Clopidogrel 75 mg, una dosis diaria en pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel, o que requieran anticoagulación oral adicional (triple terapia).	Alta	Fuerte a favor
<i>Doble antiagregación en pacientes que han padecido un IAMCEST tratados mediante una IPC con stent liberador de fármaco.</i> Se recomienda AAS 75-100 mg y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 durante 12 meses. En este caso se puede utilizar cualquiera de las opciones terapéuticas (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel). En caso de necesitar anticoagulación oral adicional se debe utilizar clopidogrel	Alta	Fuerte a favor
<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	Moderada	Fuerte a favor
<i>Triple terapia (anticoagulante y doble antiagregación).</i> Se recomienda en los pacientes con firme indicación de anticoagulación oral (como la HA) durante un tiempo limitado, que dependerá del riesgo de hemorragia	Moderada	Fuerte a favor

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

no farmacológico y triple terapia de dos a cuatro semanas, y después solo anticoagulante de por vida.

Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y síndrome coronario agudo

En los pacientes con un HAS-BLED < 2 se debe considerar la triple terapia durante seis meses, seguida de un anticoagulante oral más AAS o clopidogrel hasta 12 meses.

En los pacientes con un HAS-BLED > 3 se debe considerar la triple terapia durante un mes, seguida de AAS o clopidogrel y un anticoagulante oral.

En la [tabla 12](#) se recoge, de forma resumida, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre antiagregación.

Cribado de la fibrilación auricular

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La fibrilación auricular (FA) es una taquicardia supraventricular con una activación atrial eléctrica no coordinada que

resulta en una contracción atrial ineficiente. La FA puede ser de dos tipos, clínica (con electrocardiograma [ECG] que documente la FA, con o sin síntomas) o subclínica (sin síntomas atribuibles a la FA y sin FA en el ECG previamente detectada). Esta última incluye los episodios auriculares de alta frecuencia (AHRE)²⁶⁸. En muchas ocasiones, la arritmia es silente o episódica y tarda tiempo en diagnosticarse, de modo que en muchos casos se reconocen de forma casual en pacientes asintomáticos o con escasos e inespecíficos síntomas²⁶⁹.

La FA afecta a 2-4% de la población general^{34,268}. Se ha estimado, a través de un amplio estudio poblacional de la Sociedad Española de Cardiología²⁷⁰, que la prevalencia de FA en la población española mayor de 40 años es de 4,4%, lo que supone que unos 2 millones de personas en España padece FA en sus distintas formas clínicas. Se estima que el riesgo de por vida actual de padecer FA en la población europea es de uno de cada tres en individuos mayores de 55 años, y que su incidencia se duplique hasta el año 2060 debido al aumento en su diagnóstico y al envejecimiento de la población³⁴. Por otra parte, la FA subclínica o AHRE son

frecuentes en pacientes con marcapasos, con una incidencia de 30 a 70%, aunque puede ser inferior en la población general²⁶⁸.

La incidencia, prevalencia y riesgo de padecer FA es mayor en hombres que en mujeres al ajustar por edad, siendo, por el contrario, un factor de riesgo más fuerte para ictus en mujeres que en hombres³⁴. La FA constituye un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad renal, ECV y de mortalidad. Además, los episodios de cinco a seis minutos de AHRE/FA subclínica se asocian a un incremento de riesgo de FA clínica, ictus isquémico, eventos cardiovasculares mayores y muerte cardiovascular²⁶⁸. La FA clínica se desarrolla en uno de cinco a seis pacientes con FA subclínica, alrededor de 2,5 años tras su diagnóstico²⁶⁸.

La FA aumenta el riesgo de ictus en cinco veces, y es su complicación más grave, sin embargo, los ictus relacionados con la FA son en gran medida potencialmente prevenibles con tratamiento anticoagulante^{34,268}.

Cribado y diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la FA se realiza mediante ECG, sea con una tira ≥ 30 segundos con una derivación o con un ECG de 12 derivaciones que muestren un ritmo cardiaco con ondas P repetidas no discernibles e intervalos RR irregulares (Nivel de evidencia I-B)²⁶⁸.

La intervención temprana y el control de los factores de riesgo cardiovasculares podrían reducir la incidencia de FA³⁴. Se han planteado distintas estrategias para detectar la FA, de tipo oportunista o de tipo sistemático en población de riesgo (p. ej., mayores de 65 años, el grupo de mayor riesgo de presentar FA y sus complicaciones) a través de la toma de pulso en la consulta, el registro de la frecuencia cardiaca a través de dispositivos electrónicos como los relojes inteligentes, por la toma de presión arterial por AMPA con dispositivos validados^{271,272}, por MAPA en pacientes hipertensos²⁷³ o por la realización de un ECG²⁶⁸.

La Sociedad Europea de Cardiología argumenta que el cribado de la FA²⁶⁸ podría prevenir episodios de ictus y el inicio de los síntomas. De la misma manera, podría prevenir el remodelamiento eléctrico/mecánico atrial, la aparición de trastornos hemodinámicos, cardiomiopatía y taquicardia atrial/ventricular, así como la morbilidad asociada a FA, hospitalizaciones y mortalidad. Por ello, se ha planteado que la detección de la FA permitiría instaurar tratamiento anticoagulante en los pacientes con riesgo embólico asociado según las recomendaciones de las guías^{268,274,275} y, de este modo, reducir las complicaciones tromboembólicas. En contraposición, el cribado podría causar ansiedad, sobrediagnósticos, sobretratamientos, así como el aumento en la realización de pruebas invasivas²⁶⁸.

Las estrategias de cribado de la FA usadas más frecuentemente son el cribado oportunista y el cribado sistemático de individuos ≥ 65 años o con otras características que se asocian con un aumento del riesgo de ictus, operativizados mediante trazados de ECG o la toma de pulso³⁴.

La práctica de la toma del pulso con el objetivo de detectar irregularidades puede ser una práctica con bajo coste y alta rentabilidad clínica²⁷⁶ y no supone ningún riesgo para el paciente ni exige dispositivos adicionales.

Evidencia científica

Distintos estudios han evaluado el cribado de la FA en población de riesgo, generalmente desde atención primaria, lo que involucra a profesionales de enfermería, médicos de familia o ambos²⁷⁷.

No existe evidencia directa de que la toma de pulso tenga impacto en la reducción de episodios tromboembólicos, pero existen claros indicios de que esto debe ser así por diversas razones: 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 de riesgo embólico frente al riesgo hemorrágico; d) el tratamiento ha demostrado ser muy eficaz para la prevención de ictus y otras embolias sistémicas, 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 clínica²⁷⁸.

Cribado oportunista/sistemático frente a la práctica clínica habitual

Un ensayo clínico multicéntrico por conglomerados, aleatorizado y controlado fue realizado en Reino Unido en 50 centros de atención primaria²⁷⁹, en pacientes > 65 años y en tres brazos: a) grupo control (práctica clínica habitual); b) grupo de intervención mediante cribado oportunista (toma de pulso en consulta aprovechando otros motivos y ECG si el pulso era irregular), y c) cribado sistemático. Se detectaron más personas con FA a través del cribado que con la práctica clínica habitual (64% más). En cambio, no se apreciaron diferencias en la detección de FA nueva entre el cribado sistemático y el oportunista.

Otro estudio realizado en Países Bajos, en el que se evaluó si el cribado de FA mediante ECG portátil de una única derivación en personas mayores de 65 años coincidiendo con el periodo de vacunación de la gripe era coste-efectivo, concluyó que su implantación en atención primaria podría reducir costes y aumentar los años de vida ajustados por calidad²⁷⁶.

Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorio por *clusters* realizado en Estados Unidos en pacientes mayores de 65 años, se comparó el cribado de la FA con ECG con la práctica clínica habitual, pero no encontraron un beneficio neto en cuanto a la detección de nuevos casos de FA²⁸⁰.

Otro ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico realizado en el 2021 en Suecia comparando el cribado sistemático con ECG intermitentes por 14 días se focalizó en pacientes de 75-76 años y encontraron un leve beneficio del cribado frente a la práctica habitual²⁸¹.

Un metaanálisis de 25 estudios realizados en 14 países concluyó que ambos cribados tanto oportunista como sistemático fueron efectivos a partir de los 40 años, siendo más eficaz el cribado sistemático. Además, se observó que la diferencia entre la detección de FA mediante ECG fue mínimamente superior respecto a la toma del pulso²⁸².

Cribado oportunista frente a cribado sistemático

El estudio DOFA, ensayo clínico multicéntrico realizado en atención primaria en España²⁸³, sugiere que, en condiciones de práctica real, una búsqueda activa, a través de la palpación del pulso, de FA en pacientes de edad > 65 años con síntomas o signos indicativos es una estrategia más eficaz que el cribado oportunista en pacientes asintomáticos.

No obstante, se observó que la estrategia oportunista mediante toma de pulso permitió detectar un número similar de pacientes con FA que el cribado sistemático con ECG, y sugiriendo el cribado oportunista como método para incorporar a la práctica clínica en las consultas de atención primaria. Adicionalmente, esta estrategia ha probado ser coste-efectiva: el cribado oportunista anual se asocia a una menor incidencia de ictus isquémicos y a una mayor proporción de casos de fibrilación diagnosticados. El análisis de sensibilidad muestra una probabilidad de 60% de que la detección en mayores de 65 años (frecuencia anual en el modelo) sea rentable, tanto en varones como en mujeres²⁸⁴.

Una revisión Cochrane publicada en 2016²⁸⁵ que incluyó un solo ensayo clínico aleatorio, comparando el cribado sistemático con ECG y el oportunista con palpación de pulso en > 65 años con la práctica clínica habitual, reconoce la eficacia de ambos cribados en el diagnóstico precoz de FA, recalcando el costo adicional que puede representar el cribado sistemático por ECG. Por tanto, sugiere la necesidad de futuras investigaciones para evaluar el impacto sobre los resultados clínicos, así como nuevos posibles métodos de cribado.

También se realizó un estudio en Suiza en el que se analizó el cribado de FA a través de relojes inteligentes que miden el pulso con señales fotopletimográficas (PPG) y con el diagnóstico de los cardiólogos mediante electrocardiografía (ECG). Detectaron de esta forma nuevos casos de FA con una alta precisión (96,1%), sensibilidad (93,7%) y especificidad (98,2%), planteando este método como posible herramienta de cribado de FA a largo plazo por su factibilidad²⁸⁶.

Recomendaciones de cribado

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la detección oportunista de FA mediante la toma del pulso o con ECG en pacientes > 65 años de edad²⁶⁸. También recomiendan interrogar periódicamente a los marcapasos y desfibriladores cardioversores implantables por AHRE.

Cuando se realiza la detección de FA, se recomienda que:

Se informe a las personas sobre la importancia y las implicaciones del tratamiento tras detectar la FA.

Se realice una evaluación clínica adicional dirigida por un médico para confirmar el diagnóstico de FA y proporcionar un manejo óptimo de los pacientes con FA confirmada.

El diagnóstico definitivo de FA se establece solo después de que el médico revise el registro de ECG de una sola derivación de > 30s o ECG de 12 derivaciones y confirme la FA.

Por otra parte, se debería considerar la detección sistemática con ECG para detectar FA en personas mayores

de 75 años o en aquellos con alto riesgo de accidente cerebrovascular²⁶⁸.

En cuanto a las guías americanas, la *American Heart Association* (AHA) reconoce que puede existir un papel en la detección de FA silenciosa mediante la adquisición y transmisión electrocardiográfica remota con un dispositivo «inteligente» portátil o portátil habilitado para WiFi con interpretación remota²⁷⁴. En cuanto a la última recomendación por parte del *U.S. Preventive Service Task Force* en 2022, se considera que la evidencia actual es insuficiente para determinar el balance riesgo/beneficios del cribado de FA en adultos de 50 años o más, asintomáticos, y sin historia previa de accidente isquémico transitorio o ictus (Grado I - insuficiente)²⁸⁷.

Fármacos

El tratamiento anticoagulante forma parte de la estrategia *Atrial fibrillation Better Care* de atención integral de la FA, o vía ABC: A) anticoagulación y prevención del ictus, B) buen control de los síntomas, y C) control de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. La implementación de esta vía se ha asociado con menor riesgo de muerte por cualquier causa, menor incidencia de la variable compuesta de ictus/sangrado mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización, así como tasas más bajas de eventos cardiovasculares y menos costes relacionados con la salud²⁶⁸.

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 con la escala CHA2DS2-VASc Score, y se recomienda la anticoagulación cuando puntúa ≥ 2 en los varones o ≥ 3 en las mujeres (Nivel de evidencia I-A)²⁶⁸.

Para la prevención de eventos trombóticos en la FA se recomienda el uso de anticoagulación oral. Puede realizarse con agentes antivitaminas K (AVK) como el acenocumarol y la warfarina, que tienen indicación en cualquier tipo de FA (valvular o no valvular), o bien con los nuevos anticoagulantes de acción directa (NACO) (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán), que no precisan monitorización y han demostrado una similar eficacia a los agentes AVK con menos complicaciones hemorrágicas graves, como la hemorragia intracraneal²⁸⁸. Los AVK disminuyen el riesgo de ictus en 64% y de mortalidad en 26% comparado con placebo, mientras que los NACO demostraron una disminución del riesgo de 19% para ictus isquémico, de 51% para ictus hemorrágico, y de 10% de la mortalidad por cualquier causa en comparación con los AVK²⁶⁸.

Sin embargo, los NACO están contraindicados en pacientes con prótesis valvulares mecánicas o con estenosis mitral moderada a severa en los que se recomienda el uso de fármacos AVK^{268,274,275}. Cuando se administre un AVK, se recomienda una INR 2,0-3,0, con un tiempo en rango terapéutico (TRT) individual $\geq 70\%$ (Nivel de recomendación I-B). Si presentan un TRT < 70% se recomienda cambiar a un anticoagulante de acción directa siempre que se asegure una buena adherencia y la continuidad del tratamiento²⁶⁸.

Se recomienda el uso de fármacos para el control del ritmo cardiaco como los betabloqueadores o diltiazem o

Tabla 13 Recomendaciones en fibrilación auricular

Intervención	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Cribado oportunista de la FA mediante la toma de pulso en atención primaria en personas con 65 años o más y realización de ECG si el pulso es irregular	Moderada	Débil a favor

ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

Tabla 14 Diferencias en las necesidades de atención sanitaria entre pacientes con patologías agudas o crónicas

	Aguda	Crónica
Necesidad de seguimiento en el tiempo	Baja - Limitado	Alta - Prolongado
Tratamiento	Agudo - Curativo	Crónico - Preventivo
Síntomas	Sí	No
Necesidad de educación sanitaria	Baja	Alta
Necesidad de colaboración y compromiso del paciente	Baja	Alta
Comorbilidades asociadas	Raro	Frecuente
Problemas de adherencia	Bajos	Altos
Número de fármacos	Bajo	Alto (polimedicación)
Edad	Variable	Media / Alta
Necesidad de cuidador	Raro	Frecuente

Elaboración propia.

verapamilo como fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca de pacientes con FA y FEVI \geq 40%. En casos de pacientes con FEVI $<$ 40% se recomiendan los betabloqueadores y la digoxina (Ambas recomendaciones con nivel I-B)²⁶⁸.

En el embarazo, las recomendaciones del tratamiento de la FA se basan en la terapia anticoagulante con heparina o AVK, dependiendo del periodo de gestación, y el control de la frecuencia cardiaca se basa en la terapia con betabloqueadores cardioselectivos (Nivel de recomendación I-C)²⁶⁸.

Conclusiones

Aunque la evidencia científica es limitada, parece razonablemente plausible que una mayor detección de la FA conlleve un beneficio clínico significativo a medio y largo plazo. La toma del pulso está incluida en cualquier examen clínico básico, tanto en la atención primaria como en el ámbito hospitalario. Por tanto, y de cara a un método más de cribado clínico inicial de FA, no parece probable atribuir costes adicionales a lo que se debería hacer de forma rutinaria en situaciones muy comunes en la práctica clínica ordinaria.

La guía del diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Europea de Cardiología actualmente vigente recomienda el cribado de la FA por su bajo coste y potencial beneficio clínico debido a la magnitud del problema y de sus consecuencias y sus bien documentadas posibilidades de prevención mediante anticoagulación oral. Ahora bien, no existe un consenso sobre la realización del cribado en atención primaria, por lo que, como norma general, se recomienda seguir la guía europea actual (tabla 13), teniendo en cuenta las diferencias entre recomendaciones de otras guías y la evidencia existente sobre el tema.

Abordaje de la cronicidad desde Atención Primaria

El paciente con factores de riesgo o patología cardiovascular es un paciente con una condición crónica de salud que requiere un enfoque diferente al tradicional aportado por el sistema sanitario para el abordaje de las patologías agudas. Algunas de las características diferenciales se describen en la tabla 14. Se trata de factores de riesgo (HTA, DM2, DLP) que suelen cursar de forma asintomática, por lo que el paciente precisa una buena motivación para tomar medicamentos toda la vida. Por otro lado, la mayoría de los medicamentos son preventivos y por tanto el paciente no percibe una mejoría por tomarlos (estatinas, anticoagulantes), por lo que la falta de adherencia es uno de los principales problemas para conseguir un buen grado de control. Los estudios demuestran que el grado de control, por ejemplo, de la glucemia en el caso de la DM2 se sitúa alrededor de 50%, muy bajo¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. En HTA o DLP los datos son similares^{4,289,290}. En un estudio con 92.436 pacientes en prevención secundaria en la Comunidad Valenciana, se observó que al año después del evento solo 43% de los pacientes seguía tomando los tres fármacos profilácticos, IECA/ARA2, estatina y ácido acetilsalicílico²⁹¹ comprobando, asimismo, en un seguimiento de tres años, que la mortalidad en estos pacientes era 39% menor (HR 0.61, IC 95%; 0.51-0.74) respecto a los pacientes que habían dejado de tomar estos fármacos. Es decir, la adherencia constituye uno de los pilares fundamentales en el seguimiento de estos pacientes, pues es la primera causa de mal control. Antes de intensificar un fármaco o cambiarlo hay que valorar si el paciente lo estaba tomando correctamente. Además, se ha comprobado que el médico suele sobreestimar la adherencia de sus pacientes cuando no se mide objetivamente²⁹². En la tabla 15 se describen de menor a mayor compleji-

Tabla 15 Instrumentos de medida para valorar la adherencia terapéutica utilizando la diabetes como ejemplo

Instrumento de medida	Pregunta	Respuesta
Pregunta de Haynes Sacckett	La mayoría de los pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos para la diabetes... ¿Tiene usted dificultad en tomar todos los suyos?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí Υ No
MMAS8 – Escala Morisky de 8 ítems	Se considera buena adherencia si la respuesta es. No. Si la respuesta es afirmativa se pregunta por la toma de comprimidos en el último mes aplicando los mismos criterios que en el caso del recuento de comprimidos.	
	¿Se olvida a veces de tomar su medicación para la diabetes?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (0 puntos) Υ No (1 punto)
	A veces, la gente no toma sus medicamentos por razones distintas al olvido. Pensando en las últimas dos semanas, ¿hubo algún día en el que no tomara su medicación para la diabetes?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (0 puntos) Υ No (1 punto)
	¿Alguna vez ha reducido o dejado de tomar su medicamento para la diabetes sin decírselo a su médico porque se sentía peor cuando lo tomaba?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (0 puntos) Υ No (1 punto)
	Cuando viaja o sale de casa, ¿se olvida a veces de llevar su medicación para la diabetes?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (0 puntos) Υ No (1 punto)
	¿Tomó ayer su medicación para la diabetes?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (1 punto) Υ No (0 puntos)
	Cuando siente que su diabetes está controlada, ¿deja a veces de tomar su medicación?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (0 puntos) Υ No (1 punto)
	Tomar la medicación todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se ha sentido molesto por tener que seguir su plan de tratamiento de la diabetes?	<ul style="list-style-type: none"> Υ Sí (0 puntos) Υ No (1 punto)
	¿Con qué frecuencia tiene dificultades para recordar que debe tomar su medicación para la diabetes?	<ul style="list-style-type: none"> (1 punto) Υ Nunca Υ Pocas veces (0 puntos) Υ En ocasiones Υ Casi siempre Υ Siempre
	Se considera buena adherencia una puntuación de 6 o más puntos	
Recuento de comprimidos	Recuento de comprimidos consumidos en relación con los que deberían haber sido consumidos en un periodo de tiempo (p. ej., 1 mes)	<ul style="list-style-type: none"> Υ < 80% Υ 80-110% Υ Más de 110%
	Se considera buena adherencia el consumo del 80-110% de los comprimidos prescritos en un periodo de tiempo (p. ej., 1 mes)	

Elaboración propia.

Es una tabla de elaboración propia: Poner "Gil-Guillen VF. 2022".

dad, tres métodos para valorar la falta de adherencia: la pregunta de Haynes et al.²⁹³, el cuestionario MMAS-8 de 8 ítems²⁹⁴ y el recuento de comprimidos²³¹. En el artículo de García Pérez et al.²³¹ se describen todos los métodos. Una sencilla estrategia es conseguir, al menos una vez al año, y preferiblemente en la consulta de enfermería, que el paciente traiga la medicación que tiene en casa y comente cómo y para qué toma cada fármaco, o al menos valorar el abandono terapéutico observando en la historia clínica electrónica si la farmacia ha dejado de dispensar el fármaco. En un metaanálisis revisando intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica se describen tres intervenciones que consiguieron de mejoras tanto en la adherencia como

en los resultados clínicos: los mensajes cortos por telemedicina (65 vs. 13%), el uso de terapias combinadas a dosis fija (86 vs. 65%) y una intervención basada en trabajadores sanitarios comunitarios (OR = 2,62; IC 95%; 1,32 a 5,19)²⁹⁵.

Otra de las principales causas de la falta de control es la inercia clínica, tanto diagnóstica como terapéutica. La inercia diagnóstica ha sido acuñada por el grupo de Vicente Gil²⁹⁶⁻²⁹⁹ y hace referencia a la existencia en los registros de la historia clínica de valores diagnósticos, pero ausencia de registro diagnóstico ni intervención terapéutica (p. ej., dos o más registros de glucemia superiores a 126 mg/dL sin diagnóstico de diabetes ni tratamiento). La inercia terapéutica fue definida por Phillips LS como como los fallos



Figura 5 Modelo Chronic Care Model de atención integral a pacientes con problemas crónicos de salud. Tomado de: Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. JAMA. 2002 Oct 16;288(15):1909-14. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. JAMA. 2002 Oct 9;288(14):1775-9.

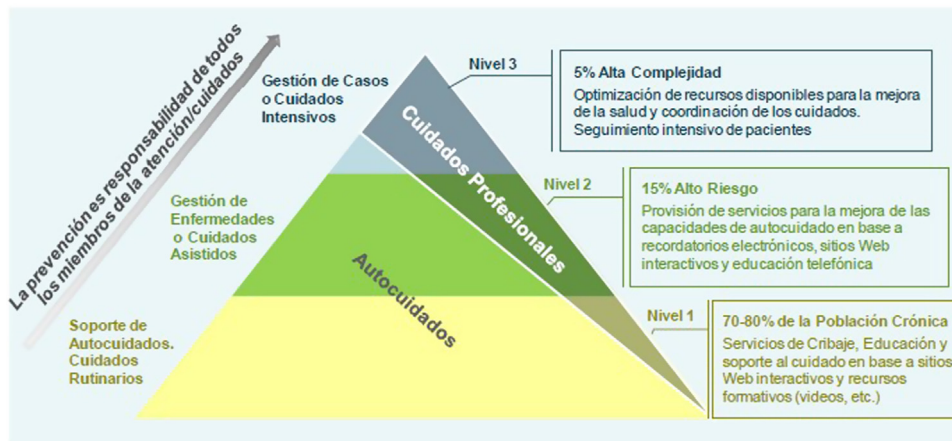


Figura 6 Modelo Kaiser Permanente de estratificación del riesgo de descompensación en pacientes crónicos. Tomado de: Plan de atención a pacientes con enfermedades crónicas de la Comunidad Valenciana. Líneas de actuación. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Valencia, 2012.

del médico en la iniciación o intensificación del tratamiento cuando están indicados³⁰⁰. En España, diversos estudios han puesto de manifiesto la importancia de evitar la inercia para conseguir un buen control, observando inercia en uno de cada cinco pacientes con diabetes³⁰¹, mientras en otro estudio afectaba a uno de cada tres pacientes³⁰². En un estudio analizando de forma conjunta adherencia e inercia en 3.900 pacientes con hipertensión arterial mal controlada, se observó que en uno de cada dos la causa era falta de adherencia y en uno de cada tres la causa era la inercia terapéutica³⁰³.

La falta de adherencia junto con la inercia son las dos causas principales de no alcanzar un buen control de los factores de riesgo cardiovascular para los que se dispone de eficaces tratamientos^{30,136,210}.

Dos modelos destacan a nivel internacional para mejorar la atención a los pacientes crónicos: El *Chronic Care Model* (CCM)³⁰⁴ y el *Káiser Permanente*³⁰⁵ (figs. 5 y 6). El CCM incide en la necesidad de una corresponsabilidad entre el paciente y el profesional sanitario para alcanzar un buen control de las patologías crónicas. La guía de la ADA 2022 lo recomienda con un nivel alto de evidencia³⁰⁶. Ello supone

diseñar estrategias para conseguir un paciente informado y activo capacitado para el automanejo de la patología y un equipo de salud proactivo que tome medidas basadas en evidencias científicas y que utilice los sistemas de información para implementar una cultura evaluativa que permita medir resultados en salud. El KP recomienda estratificar el riesgo de descompensación de los pacientes. Actualmente la historia de salud electrónica en España dispone de medios automatizados para realizar en cada consulta listados de pacientes basados en riesgo aplicando diversos algoritmos (grupos de riesgo clínico [CRG] o grupos clínicos ajustados [ACG]). A modo de esquema pueden resumirse las siguientes actuaciones que facilitarían la aplicación de estos modelos en la práctica clínica en atención primaria para prestar una atención más integral a los pacientes crónicos con multimorbilidad³⁰⁷⁻³⁰⁹:

Impulsar las actividades preventivas. Actitud proactiva siguiendo las recomendaciones del PAPPs.

Estratificar el riesgo del paciente, siguiendo las recomendaciones del modelo de Káiser Permanente, para permitir identificar aquellos pacientes que requieren mayor atención por el profesional sanitario. Individualizar el tiempo de atención al paciente que más lo necesita.

Favorecer la capacitación (empoderamiento) del paciente y su entorno. Tomar decisiones compartidas con el paciente para hacerle corresponsable del manejo de la patología. Implicar al cuidador formal o informal. Favorecer la educación sanitaria.

Valorar la actitud a través de las fases de cambio conductual, el Modelo de Prochaska y Diclemente ayudará a ser más eficaces en las intervenciones, siendo más intensivos en los pacientes y elevadamente receptivos, así como trabajar el cambio de fase en los menos receptivos, analizando las causas.

Comprobar la adherencia terapéutica del paciente y la inercia clínica del profesional de forma periódica y sistemática.

Emplear la telemedicina para la monitorización no presencial, pues ha demostrado ser una medida complementaria y eficaz a las intervenciones tradicionales.

Trabajar en equipos multidisciplinares: Una historia de salud electrónica única compartida entre profesionales pues la atención a estos pacientes requiere de equipos multidisciplinares donde el intercambio de información es imprescindible para garantizar la eficacia y la seguridad de las intervenciones.

Implicar a la comunidad. Realizar actividades que permitan promover la salud en la comunidad.

Tomar decisiones basadas en la evidencia científica, priorizando aquellas con mayor nivel de evidencias y abandonando las prácticas que no aportan valor (no hacer).

Prestar atención integral e integrada abordando los aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Este es uno de los pilares básicos de la medicina de familia. Pero también es preciso conocer y disponer de recursos sociales para resolver problemas sociales en el entorno social y no en el sanitario.

Adenda

Al finalizar este artículo se ha publicado un importante estudio danés (DANCAVAS) de evaluación de un programa

de cribado de enfermedad cardiovascular subclínica sobre 46611 hombres de 65-75 años de edad, observando, tras 5 años de seguimiento, diferencias en la mortalidad por cualquier causa en el grupo de 65-69 años (18,7 vs 20,9; RR 0.89 (IC95% 0.81-0.96)) respecto al grupo control, pero sin diferencias en los pacientes de 70-75 años (30.3 vs 30.7; RR 1.01 (0.94-1.09)).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboradores:

Antonio Perez Perez. Especialista en Endocrinología. Hospital de Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBERDEM. Miguel Angel Sánchez-Chaparro. Especialista en Medicina Interna. UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. Alberto Cordero Fort. Especialista en Cardiología. Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística - Sociedad - Salud [Internet]. 2020 [consultado 4 May 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=EstaDistica.P&cid=1254735573175>
2. Pérez-Villacastín J, Macaya C. Coincidiendo con la pandemia, la mortalidad cardiovascular vuelve a crecer. *Sociedad Española de Cardiología*. 2021.
3. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018 Sep 14;151:171-90.
4. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43:716-99.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
6. Mostaza JM, Pínto X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:130-79.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018 Dec;27:314-40.
8. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Rioboo E, Morales-Olivas F, et al. Spanish Society of Hypertension position statement on the 2017 ACC/AHA hypertension guidelines. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018 Jul 1;36:53-4.
9. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911.
10. CDC. Health Effects of Secondhand Smoke [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [consultado 14 May 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/health_effects/index.htm#:~:text=Secondhand Smoke Causes Cardiovascular Disease.

11. WHO. Gender and Health [Internet]. World Health Organization. 2022 [consultado 22 May 2022]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1
12. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/sex as a social determinant of cardiovascular risk. *Circulation*. 2018;137:854–64.
13. Woodward M. Cardiovascular disease and the female disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1165.
14. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2602–18.
15. Greenwood BN, Carnahan S, Huang L. Patient–physician gender concordance and increased mortality among female heart attack patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 21;115:8569–74.
16. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439–54.
17. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42:2455–67, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>.
18. Gómez Gerique JA, Ferreira Gonzalez I, Rubio Herrera MA, Lora Pablos D, Martín Ballesteros B, García Sardina R, et al. Improvement of serum lipids concentration in a general population historical cohort. Why? *Clin Investig Arterioscler*. 2017 Nov 1;29:239–47.
19. Marín Ibáñez A, Bárcena Caamaño M, Fustero Fernández VV, Tisaire Sánchez J, Cucalón Arenal JM, González Ramos JS, et al. Risk factors for cardiovascular and ischaemic heart disease in a Mediterranean country: Preliminary report of the Zaragoza study (ZACARIS-I). *Clin Drug Investig*. 2002;22:241–51.
20. The BiomarcARE project. The Catalonia Study [Internet]. [consultado 18 Jun 2022]. Disponible en: <http://www.biomarcare.eu/the-cohorts-biomarcare/24-population-based-cohorts/43-the-catalonia-study>
21. Zeller T, Hughes M, Tuovinen T, Schillert A, Conrads-Frank A, Hester Den Ruijter, et al. BiomarcARE: rationale and design of the European BiomarcARE project including 300,000 participants from 13 European countries. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:777–90.
22. IARC EPIC Working Groups. Cardiovascular disease - EPIC-Heart [Internet]. [consultado 18 Jun 2022]. Disponible en: <https://epic.iarc.fr/research/cardiovascular-disease.php>
23. Brotons C, Moral I, Fernández D, Puig M, Calvo Bonacho E, Martínez Muñoz P, et al. Estimation of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease (IBERLIFERISK): A New Tool for Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care. *Rev Esp Cardiol (English Ed)*. 2019 Jul;72:562–8.
24. Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillén VF, Durazo-Arvizu R, Orozco-Beltrán D, López-Domenech A, et al. Machine learning to predict cardiovascular risk. *Int J Clin Pract [Internet]*. 2019 Oct 1;73:e13389, <https://doi.org/10.1111/ijcp.13389>.
25. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80.
26. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:572–8.
27. Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Prieto-Díaz MA, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al. en representación de los investigadores del estudio IBERICAN, Factores asociados al riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular y renal en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal): resultados definitivos. *Semerger*. 2020;46:368–78.
28. Banegas JR. The IBERICAN Project. Progressing in the knowledge of cardiovascular risk in primary care in Spain. *Semerger*. 2020 Jan-Feb;46:1–3, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.12.001>.
29. Banegas JR, Gijón-Conde T. Hipertensión arterial: el problema de salud crónico más frecuente en España. Una llamada a la acción. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2022 (en prensa).
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
31. Wilt TJ, Kansagara D, Qaseem A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hypertension Limbo: Balancing Benefits, Harms, and Patient Preferences Before We Lower the Bar on Blood Pressure. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 6;168:369–70, <https://doi.org/10.7326/M17-3293>. Epub 2018 Jan 23.
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71:1269–324, <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e136–e139. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):e33. PMID: 29133354.
33. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–57, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
34. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42:3227–337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>. PMID: 34458905.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136] Published: 28 August 2019 Last updated: 18 March 2022. [consultado 26 May 2022]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng136
36. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018;34:506–25.
37. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104–16.
38. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, et al. Cardiovascular preventive recommendations. PAPPs 2020 update. *Aten Primaria*. 2020 Nov;52 Suppl 2:5–31, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.08.002>.
39. Gijón-Conde T, Sánchez-Martínez M, Graciani A, Cruz JJ, López-García E, Ortolá R, et al. Impact of the

- European and American guidelines on hypertension prevalence, treatment, and cardiometabolic goals. *J Hypertens*. 2019 Jul;37:1393–400, <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002065>. PMID: 31145710.
40. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, Coppola EL, Perdue LA, Soulsby Weyrich M. Screening for Hypertension in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville. *JAMA*. 2021;325:1657–69.
 41. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1650–6.
 42. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019 Aug 6;322:409–20, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9811>.
 43. Huang QF, Yang WY, Asayama K, Zhang ZY, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertension*. 2021 Feb;77:254–64, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591>.
 44. 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 Jun;17:453–61, <https://doi.org/10.1111/jch.12525>. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25779903.
 45. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53–90.
 46. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res*. 2015;38:1–7.
 47. Sánchez-Martínez M, López-García E, Guallar-Castillón P, Ortolá R, García-Esquinas E, Cruz J, et al. Home and ambulatory blood pressure levels below target range and clinical effort to detect this condition: a population-based study in older treated hypertensives. *Age Ageing*. 2022 Feb 2;51:afab236, <https://doi.org/10.1093/ageing/afab236>.
 48. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36:199–212.
 49. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39:1293–302, <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>.
 50. Martín-Rioboó E, Pérula de Torres LA, Banegas JR, Lobos-Bejarano JM, Brotons Cuixart C, García Criado EI, et al. Knowledge, availability, and use of ambulatory and home blood pressure monitoring in primary care in Spain: the MAMPA study. *J Hypertens*. 2018 May;36:1051–8, <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001673>. PMID: 29356712.
 51. Martín Rioboó E, Banegas JR, Pérula de Torres LA, Lobos Bejarano JM. Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS-semFYC). Diagnóstico en hipertensión arterial: cuando las técnicas no son accesibles en Atención Primaria y además se producen inequidades. *Aten Primaria*. 2018;50:455–8.
 52. Kario K. Home Blood Pressure Monitoring: Current Status and New Developments. *Am J Hypertens*. 2021 Aug 9;34:783–94, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab017>.
 53. Bryant KB, Green MB, Shimbo D, Schwartz JE, Kronish IM, Zhang Y, et al. Home Blood Pressure Monitoring for Hypertension Diagnosis by Current Recommendations: A Long Way to Go. *Hypertension*. 2022 Feb;79:e15–7, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18463>.
 54. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010 Feb;55:195–200, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879>.
 55. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37:2315–81, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
 56. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17:1001–11.
 57. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:632–47.
 58. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J*. 2020;41:3363–73.
 59. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
 60. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393:1831–42.
 61. Doménech 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 Jul;64:69–76, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353>.
 62. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378:e34, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.
 63. Lim GB. Hypertension: low sodium and DASH diet to lower blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:68.
 64. 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:CD001561.
 65. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373:2103–16, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506.
 66. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and

- secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1625–36, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0).
67. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021 Sep 18;398(10305):1053–64.
 68. Canoy D, Copland E, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, Pinho-Gomes AC, Salam A, et al. Antihypertensive drug effects on long-term blood pressure: an individual-level data meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2022 Jan 20;108:1281–9, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320171>.
 69. 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 Mar 5;387(10022):957–67, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8). Epub 2015 Dec 24. PMID: 26724178.
 70. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–95.
 71. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162:184–91, <https://doi.org/10.7326/M14-0773>. PMID: 25531552.
 72. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374:2009–20, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600175>. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27041480.
 73. 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 May 1;358:1887–98, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378519.
 74. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150–60.
 75. Brotons Cuixart C. Mejoremos la predicción del riesgo coronario en España [Let's improve coronary risk prediction in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56:225–7, [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(03\)76856-0](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(03)76856-0). Spanish. PMID: 12622950.
 76. Brotons C, Camafort M, Del Mar Castellanos M, Clarà A, Cortés O, Diaz Rodriguez A, et al. Comentario del CEIPV a las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2021 [Statement of the Spanish Interdisciplinary Vascular Prevention Committee on the updated European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2022 Apr-Jun;39:69–78, <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.02.003>. Spanish. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35331672.
 77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1–87.
 78. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922–44.
 79. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, et al. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2019;32:163–74.
 80. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 17;12:CD004349, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004349.pub3>.
 81. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–4.
 82. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin*. 2010;28:609–22.
 83. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
 84. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37:1768–74.
 85. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986.
 86. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059–68.
 87. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, Mathur R, Mansfield KE, Smeeth L, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Feb;24:228–38.
 88. Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 9;1:CD003654, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003654.pub6>. PMID: 35000192; PMCID: PMC8742884.
 89. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:898–909.
 90. Zhang ZY, Yu YL, Asayama K, Hansen TW, Maestre GE, Staessen JA. Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy: Controversies in Hypertension - Con Side of the Argument. *Hypertension*. 2021 Mar 3;77:788–98, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12858>.
 91. Persu A, Lopez-Sublet M, Algharably EAE, Kreutz R. Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy: Controversies in Hypertension - Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2021 Mar 3;77:800–5, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12857>.
 92. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al., ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

- (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40.
93. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30:587–604.
 94. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, Turana Y, Chia YC, Park S, et al. COVID-19 and hypertension-evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Jul 9;22:1109–19, <https://doi.org/10.1111/jch.13917>. Epub ahead of print. 10.1111/jch.13917. PMID: 32643874; PMCID: PMC7361740.
 95. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431–40.
 96. Grupo de Hipertensión de SemFYC. Posicionamiento sobre hipertensión y coronavirus. [consultado 10 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.semfyec.es/grupos/covid-19-y-tratamiento-con-ieca-ara-ii/>
 97. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Aug 27;312:799–808, <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10057>. Erratum in: *JAMA*. 2014 Nov 26;312(20):2169. Gooding, Trevor [Added]; Morrey, Ian [Added]; Fisher, Crispin [Added]; Buckley, David [Added]. PMID: 25157723.
 98. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017 Sep 19;14:e1002389, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002389>. PMID: 28926573; PMCID: PMC5604965.
 99. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redón J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective - position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1546–53.
 100. Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E, López-García-Ramos L, Pastoriza Vilas J, Baldonado Suárez A, et al. Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jan;35:167–73, <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1549026>. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30431384.
 101. Asociación Española de Enfermería de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular (EHRICA). Guía de intervención de Enfermería en hipertensión arterial y riesgo cardiovascular (marzo, 2020). [consultado 12 May 2022]. Disponible en: <https://www.ehrca.org/guias-de-intervencion-de-enfermeria-en-hipertension-arterial-y-riesgo-cardiovascular-39-marzo-2020/>
 102. Sabater-Hernández D, de la Sierra A, Bellver-Monzó O, División JA, Gorostidi M, Perseguer-Torregosa Z, et al. Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en pacientes con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Documento de consenso (versión resumida). *Hipertens Riesgo Vasc*. 2011;28:169–81.
 103. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366:1267–78, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1). Epub 2005 Sep 27. Erratum in: *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1358. Erratum in: *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2084. PMID: 16214597.
 104. Naci H, Brugts 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.
 105. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
 106. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008 Jan 12;371:117–25, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X). PMID: 18191683.
 107. 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.
 108. 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 Dec 3;62:2090–9, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.069>. Epub 2013 Aug 28. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1122. PMID: 23954343.
 109. 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.
 110. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372:2387–97, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039521.
 111. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalar RP, Špinar J, et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137:1571–82, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29263150.
 112. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376:1713–22, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
 113. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379:2097–107, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
 114. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137:338–50, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29133605.

115. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74:1167–76, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898609.
116. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139:1483–92.
117. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 21;75:133–44, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>. PMID: 31948641.
118. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13;316:2373–84, <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951>. PMID: 27846344.
119. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1391–8.
120. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377:633–43, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>. PMID: 28813214.
121. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018 Feb 1;39:374–81, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx661>. PMID: 29186504; PMCID: PMC5837381.
122. Dobrzynski JM, Kostis JB, Sargsyan D, Zinonos S, Kostis WJ. Effect of cholesterol lowering with statins or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on cataracts: a meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2018;12:728–33.
123. Faselis C, Imprialos K, Grassos H, Pittaras A, Kallistratos M, Manolis A. Is very low LDL-C harmful? *Curr Pharm Des*. 2018;24:3658–64.
124. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–19, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
125. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:15–29.
126. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18;7:CD003177, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub3>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 30;11:CD003177. PMID: 30019766; PMCID: PMC6513557.
127. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:470–5.
128. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885–9.
129. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380:11–22, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.
130. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022–32.
131. Brotons C, Camafort M, Del Mar Castellanos M, Clarà A, Cortés O, Díaz Rodríguez A, et al. Comentario del CEIPV a las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2021. *Rev Esp Salud Pública*. 2022;96:e202203027.
132. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the «high-intensity cholesterol-lowering therapy» strategy replace the «high-intensity statin therapy?». *Atherosclerosis*. 2015;240:161–2.
133. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
134. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú 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 Jan;55:88–93, <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21987347; PMCID: PMC3228950.
135. Aguayo A, Urrutia I, González-Frutos T, Martínez R, Martínez-Indart L, Castaño L, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in the adult population of the Basque Country, Spain. *Diabet Med*. 2017 May;34:662–6, <https://doi.org/10.1111/dme.13181>. Epub 2016 Sep 11. PMID: 27353285.
136. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac JL, Luz León Muñoz L, López-García E, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid; 2011 [consultado 30 Jul 2020]. Disponible en: <http://www.cibr.es/ka/apps/cibr/docs/19-12-13-estudio-enrica-1.pdf>
137. 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 Apr;35:774–9, <https://doi.org/10.2337/dc11-1679>. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344609; PMCID: PMC3308283.
138. Mirahmadizadeh A, Fathalipour M, Mokhtari AM, Zeighami S, Hassanipour S, Heiran A. The prevalence of undiagnosed type 2 diabetes and prediabetes in Eastern Mediterranean region (EMRO): A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jul 3;108276]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;160:107931.
139. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10:2765, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>. PMID: 32066839; PMCID: PMC7026031.
140. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380:37–43,

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2). Epub 2012 May 10. PMID: 22579043.
141. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45 Suppl 1:S83–96, <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>. PMID: 34964868.
 142. Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, Olafsdottir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population-based cohort study. *BMJ*. 2019;366:l4894.
 143. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359:1577–89, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090.
 144. Alvarez-Guisasola F, Cebrián-Cuenca AM, Cos X, Ruiz-Quintero M, Millaruelo JM, Cahn A, et al. Spanish Society of Family Medicine Diabetes Group. Calculating individualized glycaemic targets using an algorithm based on expert worldwide diabetologists: Implications in real-life clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Mar;34, <https://doi.org/10.1002/dmrr.2976>. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29271560.
 145. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6:e012463.
 146. Whyte MB, Hinton W, McGovern A, van Vlymen J, Ferreira F, Calderara S, et al. Disparities in glycaemic control, monitoring, and treatment of type 2 diabetes in England: A retrospective cohort analysis. *PLoS Med*. 2019 Oct 7;16:e1002942, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002942>. PMID: 31589609; PMCID: PMC6779242.
 147. Orozco-Beltrán D, Pomares-Gómez F, Ortega-Ruiz P, Molina Ribera J, Iranzo-García N. Trabajando sin pacientes: una nueva estrategia para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evitando la inercia terapéutica [Working without patients: a new strategy to improve the glycemic control in patients with type 2 diabetes Avoiding therapeutic inertia]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Oct 14;95:e202110133. Spanish. PMID: 34645780.
 148. 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.
 149. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1310–7.
 150. 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 Mar 26;311:1225–33, <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1873>. PMID: 24668104; PMCID: PMC4386007.
 151. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*. 2014;63:282–90.
 152. 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.
 153. 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 Nov 17;380:1741–8, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61422-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61422-6). Epub 2012 Oct 4. PMID: 23040422; PMCID: PMC3607818.
 154. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. US Preventive Services Task Force. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:736–43, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12531>.
 155. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45 suppl 1:S17–38, <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
 156. Fang M, Wang D, Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and Diabetes Screening Eligibility and Detection in US Adults After Changes to US Preventive Services Task Force and American Diabetes Association Recommendations. *JAMA*. 2022 May 17;327:1924–5, <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5185>. PMID: 35579650; PMCID: PMC9115610.
 157. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017;356:i6538.
 158. 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 Feb 7;346:393–403, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>. PMID: 11832527; PMCID: PMC1370926.
 159. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen 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 May 3;344:1343–50, <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>. PMID: 11333990.
 160. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). 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.
 161. 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.
 162. 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 Apr;20:537–44, <https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537>. PMID: 9096977.
 163. Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Hasting Hyperglycaemia Study: II. Randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism*. 1997;46:50–5.
 164. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué I, Figuls M, Metzendorf MI, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 4;12:CD003054, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003054>, pub4. PMID: 29205264; PMCID: PMC6486271.
 165. Costa B, Barrio F, Piñol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FIN-DRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life

- primary healthcare preventive strategy. *BMC Med.* 2013;11:45, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-45>.
166. Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. [Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain. Pizarra Study]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:371–6, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.05.025>.
 167. Simões Corrêa Galendi J, Leite RGOF, Banzato LR, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness of Strategies for Nutritional Therapy for Patients with Type 2 Diabetes and/or Hypertension in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:4243, <https://doi.org/10.3390/ijerph19074243>.
 168. Neuenschwander M, Hoffmann G, Schwingshackl L, Schlesinger S. Impact of different dietary approaches on blood lipid control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:837–52, <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00534-1>.
 169. Pan B, Ge L, Xun YQ, Chen YJ, Gao CY, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018;15:72, <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0703-3>.
 170. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1985–92, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.030>.
 171. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. 2022;39:e14780, <https://doi.org/10.1111/dme.14780>.
 172. Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;160:108001.
 173. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:96.
 174. Wang F, He Y, Zhang R, Zeng Q, Zhao X. Combination therapy of metformin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor versus metformin plus sulfonylurea and their association with a decreased risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7638.
 175. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD012368, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012368.pub2>.
 176. Filion KB, Douros A, Azoulay L, Yin H, Yu OH, Suissa S. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2378–89, <https://doi.org/10.1111/bcp.14056>.
 177. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*. 2017;40:706–14.
 178. Wurm R, Resl M, Neuhold S, Prager R, Brath H, Francesconi C, et al. Cardiovascular safety of metformin and sulfonylureas in patients with different cardiac risk profiles. *Heart*. 2016;102:1544–51, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308711>.
 179. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:329–35, <https://doi.org/10.1111/dom.12821>.
 180. Zhuang XD, He X, Yang DY, Guo Y, He JG, Xiao HP, Liao XX. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:79, <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0722-z>.
 181. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials [published correction appears in *PLoS Med*. 2016 Jun;13(6):e1002091]. *PLoS Med*. 2016;13:e1001992.
 182. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008;31:1672–8.
 183. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:43–51.
 184. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:69–79, <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>.
 185. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1155–66, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA*. 2019 Dec 3;322(21):2138.
 186. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
 187. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
 188. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139:2516–27, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>.
 189. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
 190. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54:19–36.
 191. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–24, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa202190>.

192. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–61, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
193. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
194. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–29, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
195. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252–63, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
196. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
197. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
198. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–29, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).
199. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3;373:2247–57, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>.
200. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>.
201. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–30, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
202. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>.
203. Mannucci E, Monami M. Cardiovascular safety of incretin-based therapies in type 2 diabetes: systematic review of integrated analyses and randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2017;34:1–40.
204. Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;240:414–21, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.163>.
205. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:2022–31, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
206. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776–85, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9). Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Mar;8(3):e2. PMID: 31422062.
207. Qin J, Song L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *BMC Endocr Disord.* 2022;22:125, <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01036-0>.
208. Yoshiji S, Minamino H, Tanaka D, Yamane S, Harada N, Inagaki N. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1029–37, <https://doi.org/10.1111/dom.14666>.
209. Giugliano D, Longo M, Signoriello S, Maiorino MI, Solerte B, Chiodini P, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:42, <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01474-z>.
210. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45 Suppl 1:S125–43, <https://doi.org/10.2337/dc22-5009>.
211. Rados DV, Falcetta MRR, Pinto LC, Leitão CB, Gross JL. All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;173:108688, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108688>.
212. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005613.pub4>.
213. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al., Control Group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288–98, <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>. Erratum in: *Diabetologia.* 2009 Nov;52(11):2470. Control Group [added].
214. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373:1765–72, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8).
215. 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, <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>.
216. Hemmingsen B, Luund S, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2011;343:d6898.
217. Seidu S, Achana HA, Gray J, Davies MJ, Khunti K. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *Diabet Med.* 2016;33:280–9.
218. Rodríguez-Poncelas A, Barrot-de la-Puente J, Coll de Tuero G, López-Arpí C, Vlachó B, Lopéz-Simarro F, et al. Glycaemic control and treatment of type 2 diabetes in adults aged 75 years or older. *Int J Clin Pract.* 2018;72:e13075, <https://doi.org/10.1111/ijcp.13075>.

219. Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Cebrián-Cuenca AM, Álvarez-Guisasola F, Caride-Miana E, Mora G, et al. The influence of hemoglobin A1c levels on cardiovascular events and all-cause mortality in people with diabetes over 70 years of age. A prospective study. *Prim Care Diabetes*. 2020;14:678–84, <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.06.003>.
220. Crabtree T, Ogendo JJ, Vinogradova Y, Gordon J, Idris I. Intensive glycaemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥ 60 years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observational studies. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17:255–67, <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2079495>.
221. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416–26.
222. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
223. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394:1519–29, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2). Epub 2019 Sep 18 PMID: 31542292.
224. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;218:50–8, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.163>.
225. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:31–51, <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>.
226. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2019;51:442–51, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.05.014>.
227. Mata-Cases M, Vlachos B, Real J, Puig-Treserra R, Bundó M, Franch-Nadal J, et al. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia During 2007-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:810757, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.810757>.
228. Whyte MB, Hinton W, McGovern A, van Vlymen J, Ferreira F, Calderara S, et al. Disparities in glycaemic control, monitoring, and treatment of type 2 diabetes in England: A retrospective cohort analysis. *PLoS Med*. 2019;16:e1002942, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002942>.
229. Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Caballero-Martínez F, Álvarez-Guisasola F, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract*. 2013;67:888–94, <https://doi.org/10.1111/ijcp.12160>.
230. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:427–37, <https://doi.org/10.1111/dom.13088>.
231. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4:175–94.
232. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:1283–96, <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1053048>.
233. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:55–61.
234. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40:1588–96.
235. Pepió Vilaubí JM, Orozco-Beltrán D, Gonçalves AQ, Rodríguez Cumplido D, Aguilar Martín C, López-Pineda A, et al. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1233, <https://doi.org/10.3390/ijerph15061233>.
236. Orozco-Beltrán D, Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones [Adherence of Type 2 Diabetes Mellitus approach: Current situation and possible solutions]. *Aten Primaria*. 2016;48:406–20, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.001>.
237. Carratalá-Munuera C, Cortés-Castell E, Márquez-Contreras E, Castellano JM, Pérez-Paramo M, López-Pineda A, et al. Barriers and Solutions to Improve Therapeutic Adherence from the Perspective of Primary Care and Hospital-Based Physicians. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:697–707, <https://doi.org/10.2147/PPA.S319084>.
238. Aguiar J, Ribeiro M, Pedro AR, Martins AP, da Costa FA. Awareness about barriers to medication adherence in cardiovascular patients and strategies used in clinical practice by Portuguese clinicians: a nationwide study. *Int J Clin Pharm*. 2021;43:629–36, <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01174-2>.
239. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:427–37, <https://doi.org/10.1111/dom.13088>.
240. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, Mauricio D. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:103–12, <https://doi.org/10.1111/dom.13045>.
241. Wang Y, Zou C, Na H, Zeng W, Li X. Effect of Different Glucose Monitoring Methods on Blood Glucose Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:2851572, <https://doi.org/10.1155/2022/2851572>.
242. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:81–5.
243. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. 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,

- <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283294b1d>. PMID: 19287307.
244. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä 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 Oct;17:530–40, <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283294b1d>.
 245. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. 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, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
 246. 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, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3).
 247. Fuentes B, Gállego 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, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.06.003>.
 248. 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.
 249. De Berardis 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, <https://doi.org/10.1136/bmj.b4531>. Erratum in: *BMJ*. 2010;340:c374.
 250. 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.
 251. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509–18.
 252. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al., ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529–39.
 253. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1036–46, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
 254. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321:277–87.
 255. 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, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03539-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03539-x).
 256. 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.
 257. Mahmoud AH, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;40:607–1617.
 258. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:70.
 259. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351:1755–62, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04311-6).
 260. 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, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.068>.
 261. 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, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007>.
 262. 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, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
 263. 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, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
 264. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–60, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
 265. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
 266. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak 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, <https://doi.org/10.1136/bmj.h1618>. Erratum in: *BMJ*. 2016 Oct 17;355:i5600.

267. 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, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>.
268. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:437, e1-437.e116.
269. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE [Patients' characteristics and clinical management of atrial fibrillation in primary healthcare in Spain: FIATE Study]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279–86, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.12.023>.
270. Gómez-Doblas JJ, Muñoz 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, <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.07.014>.
271. 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.
272. National Institute for Health and Care Excellence. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension. NICE; 2013. [consultado 26 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg13>.
273. Huang J, Huang P-H, Lin C-C, Chen S-JJ-W. Prediction of atrial fibrillation in patients with hypertension: A comprehensive comparison of office and ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24:838–47, <https://doi.org/10.1111/jch.14524>.
274. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, Chung MK, Elkind MSV, Joglar JA, et al. Subclinical and device-detected atrial fibrillation: pondering the knowledge gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e944–63, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000740>.
275. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071–104, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e270-1.
276. Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, Van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018;20:12–8.
277. 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*. 2016;23:1330–8.
278. 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, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):998.
279. 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, <https://doi.org/10.1136/bmj.39280.660567.55>.
280. Lubitz SA, Atlas SJ, Ashburner JM, Lipsanopoulos ATT, Borowsky LH, Guan W, et al. Screening for Atrial Fibrillation in Older Adults at Primary Care Visits: VITAL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;145:946–54.
281. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1498–506.
282. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, et al. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0213198, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>.
283. González Blanco V, Pérula de Torres LÁ, Martín Rioboó E, Martínez Adell MÁ, Parras Rejano JM, González Lama J, et al. Opportunistic screening for atrial fibrillation versus detecting symptomatic patients aged 65 years and older: A cluster-controlled clinical trial. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:8–15, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.07.036>.
284. Swancutt D, Hobbs R, Fitzmaurice D, Mant J, Murray E, Jowett 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 the over 65s: (SAFE) [ISRCTN19633732]. *BMC Cardiovasc Disord*. 2004;4:12, <https://doi.org/10.1186/1471-2261-4-12>.
285. Moran PS, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD009586.
286. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, Bosshard E, Djurdjevic A, Gross S, et al. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2019;5:199–208.
287. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Atrial Fibrillation. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327:360–7.
288. 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, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
289. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155–63.
290. Banegas JR, Navarro-Vidal B, Ruilope LM, de la Cruz JJ, López-García E, Rodríguez-Artalejo H, et al. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000 to 2001 to 2008 to 2010: Role of frequency and intensity of drug treatment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:67–76.
291. Redón J, Usó R, Trillo JL, López C, Morales-Olivas F, Navarro J, et al. Number of drugs used in secondary cardiovascular prevention and late survival in the population of Valencia Community, Spain. *Int J Cardiol*. 2019;293:260–5, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.071>.
292. Orozco-Beltrán D, Cinza-Sanjurjo S, Escribano-Serrano J, López-Simarro F, Fernández G, Gómez García A, et al. Adherence, control of cardiometabolic factors and therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes in the primary care setting. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5:e00320, <https://doi.org/10.1002/edm2.320>.
293. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measure-

- ments detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2:757–64.
294. Martínez-Perez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gomez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallen A, Gil-Guillen VF, et al. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria*. 2021;53:101942, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.09.007>.
 295. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, Nieuwlaat R, Haynes RB, Huffman MD. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2018;104:1238–43, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312571>.
 296. Pallares-Carratalá V, Bonig-Trigueros I, Palazón-Bru A, Lorenzo-Piqueres A, Valls-Roca F, Orozco-Beltrán D, et al. Analysing the concept of diagnostic inertia in hypertension: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2016;70:619–24, <https://doi.org/10.1111/ijcp.12825>.
 297. Soriano-Maldonado C, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltrán D, Quesada JA, Alfonso-Sánchez JL, Pallarés-Carratalá V, et al. Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:12419, <https://doi.org/10.3390/ijerph182312419>.
 298. Carratalá-Munuera C, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltrán D, Quesada JA, Alfonso-Sánchez JL, Pallarés-Carratalá V, et al. Gender Inequalities in Diagnostic Inertia around the Three Most Prevalent Cardiovascular Risk Studies: Protocol for a Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4054, <https://doi.org/10.3390/ijerph18084054>.
 299. Pallares-Carratalá V, Carratalá-Munuera C, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen V, Orozco-Beltrán D, et al. Characterizing Diagnostic Inertia in Arterial Hypertension With a Gender Perspective in Primary Care. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:874764, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.874764>.
 300. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825–34, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012>.
 301. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:103–12, <https://doi.org/10.1111/dom.13045>.
 302. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilaubi JM, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1495–502, <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833089>.
 303. Márquez-Contreras E, Gil-Guillén VF, De La Figuera-Von Wichmann M, Franch-Nadal J, Llisterri-Caro JL, Martell-Claros N, et al. Non-compliance and inertia in hypertensive Spaniards at high cardiovascular risk: CUMPLE study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:11–7, <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.849237>.
 304. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *JAMA*. 2002 Oct 16;288(15):1909–14. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1775–9.
 305. Smith SM, Bayliss EA, Mercer SW, Gunn J, Vestergaard M, Wyke S, et al. How to design and evaluate interventions to improve outcomes for patients with multimorbidity. *J Comorb*. 2013;3:10–7, <https://doi.org/10.15256/joc.2013.3.21>.
 306. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45 Suppl 1:S8–16, <https://doi.org/10.2337/dc22-S001>.
 307. Working Group on Health Outcomes for Older Persons with Multiple Chronic Conditions. Universal health outcome measures for older persons with multiple chronic conditions. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2333–41, <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04240.x>.
 308. Orozco Beltrán D, Carratalá Munuera MC. Abordaje de la cronicidad desde Atención Primaria. En: Cabrera de Leon A, editor. *Manual de Medicina Familiar y Comunitaria*. Ed. Médica Panamericana; 2022. p. 363–85.
 309. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, Mejldal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1385–94.