



ACTUALIZACIONES TEMÁTICAS GRUPOS DE TRABAJO DEL PAPPS

Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2020[☆]



Domingo Orozco-Beltrán^{a,*}, Carlos Brotons Cuixart^b, José Juan Alemán Sánchez^c,
José Ramón Banegas Banegas^d, Ana M. Cebrián-Cuenca^e, Vicente F. Gil Guillen^f,
Enrique Martín Rioboó^g y Jorge Navarro Pérez^h

^a Unidad de Investigación CS Cabo Huertas, Departamento San Juan de Alicante, Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández, España

^b Equipo de Atención Primaria Sardenya, Barcelona, España

^c Dirección General de Salud Pública, Servicio Canario de la Salud, España

^d Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^e Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo, Cartagena, Murcia, España

^f Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, España

^g UGC Poniente en Córdoba Distrito Sanitario Córdoba Guadalquivir, Córdoba, España

^h Hospital Clínico Universitario, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España

Recibido el 8 de agosto de 2020; aceptado el 14 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedades
cardiovasculares;
Diabetes mellitus;
Atención primaria;
Medicina de familia

Resumen Se presentan las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la semFYC, para la prevención de las enfermedades cardiovasculares (CV). Se incluyen los siguientes apartados: Revisión epidemiológica, donde se describe la morbilidad CV actual en España y su evolución y los principales factores de riesgo; Tablas de 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. Para las principales recomendaciones se incluyen tablas específicas que recogen la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación.

© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

[☆] This article is part of a supplement entitled "PAPPS- Actualización 2020" which is sponsored by "Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC)".

* Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Preventive activities;
Cardiovascular
diseases;
Diabetes mellitus;
Primary care;
Family medicine

Cardiovascular preventive recommendations. PAPPS 2020 update

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 tables 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. The quality of testing and the strength of the recommendation are included in the main recommendations.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Revisión epidemiológica**Mortalidad cardiovascular**

En 2018, 120.859 personas murieron en España por enfermedades cardiovasculares (CV), que siguen siendo la primera causa de muerte (28,3%), seguido por los tumores (26,4%) y las enfermedades respiratorias (12,6%). Sin embargo, dentro del conjunto de causas, la mortalidad CV se ha reducido del 34,9% en el año 2000 (30,1% en hombres y 40,2% en mujeres) al 28,3% en 2018 (25,9% en hombres y 30,7% en mujeres)¹.

En el año 2018, la enfermedad isquémica representaba el 7,3% y las enfermedades cerebrovasculares el 6,2% del total de la mortalidad². 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 ya no ocurre en las mujeres (6,4% vs. 7,7% en 2016 y 6,0% vs. 7,1% en 2018).

Los factores de riesgo más importantes, por su prevalencia e impacto en la salud son el tabaco, la presión arterial (PA) elevada, el índice de masa corporal (IMC) elevado, el consumo de alcohol y la glucemia elevada².

El riesgo de morir (tasas ajustadas por edad) por las enfermedades CV está disminuyendo en España desde mediados de la década de 1970, sobre todo debido al descenso de la mortalidad cerebrovascular. Sin embargo, a causa del envejecimiento de la población, a pesar de que las tasas ajustadas de mortalidad por coronariopatía han disminuido en este período, el número de muertes ha incrementado, por lo que el impacto sanitario y social de estas enfermedades está aumentando. La tasa estandarizada de mortalidad CV fue en 2018 de 230,5/10⁵ habitantes, pero con una importante diferencia entre comunidades autónomas (Madrid 168,8/10⁵ vs. Andalucía 300,4/10⁵).

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 para la enfermedad cerebrovascular son más bajas que en otros países occidentales².

Morbilidad cardiovascular

En el año 2018, en España, la tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1.310 por 10⁵ habitantes (1.521 en varones y 1.107 en mujeres)¹ y causó 5,4 millones de estancias hospitalarias y 612.066 altas. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 223 por 10⁵ habitantes (335 en los varones y 115 en las mujeres). Respecto a la enfermedad cerebrovascular, la tasa de morbilidad fue de 236 por 10⁵ habitantes (260 en varones y 213 en mujeres). Por tanto, se observa que la morbilidad por enfermedad isquémica del corazón es superior a la cerebrovascular en los varones, mientras que en las mujeres ocurre lo contrario. La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio ha sido de un constante aumento desde 1977 hasta 2003, con un ligero descenso en el período 2003-2012 y, a partir de ese año, sigue aumentando.

Años potenciales de vida perdidos

Un aspecto que merece destacarse es que las enfermedades CV siguen siendo la primera causa de mortalidad prematura (< 70 años) en toda Europa y también en España³. Del total de años potenciales de vida perdidos, las enfermedades CV supusieron en Europa el 34% en hombres y 37% en mujeres, mayor que el cáncer, que supuso un 22% en hombres y un 25% en mujeres³.

Factores de riesgo cardiovascular

La hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia y la diabetes son factores de riesgo mayores y causales de enfermedad CV y mortalidad vascular y total². La carga de estos factores de riesgo CV en la población española se describe en el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), que se realizó en el año 2010⁴. Se trata de un estudio descriptivo, transversal, de base poblacional, representativo de la población general española mayor de 18 años, en el que se establecen la prevalencia, el conocimiento, el tratamiento

y el control de cada uno de los principales factores de riesgo CV.

Hipertensión arterial

La HTA, definida como unas cifras de PA sistólica (PAS)/diastólica (PAD) obtenidas de forma protocolizada en la clínica $\geq 140/90$ mmHg, o por estar tratado con medicamentos antihipertensivos, es un problema de 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 poblaciones y ámbitos clínicos^{5,6}. Según el estudio di@bet.es, la prevalencia de la HTA en la población general adulta de España es del 43% (49,9% en hombre y 37,1% en mujeres)⁵. Aproximadamente, el 40% de las personas con hipertensión desconoce que la presentan (43% en hombres y 32% en mujeres), solo el 12% de los diagnosticados no está tratado con medicamentos antihipertensivos pero el 70% de los tratados no alcanza objetivos terapéuticos de control ($< 140/90$ en población general o $< 130/80$ en pacientes con diabetes, nefropatía o enfermedad CV)^{5,6}. Por ello, solo una de cada 7 personas con hipertensión en la población general está adecuadamente controlada⁵. En el estudio PRESCAP en personas mayores de 60 años, el uso de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) permitió identificar a más pacientes con buen control (37,4% vs. 54,1%) que con la medición de la PA ambulatoria tradicional⁷.

Del mismo modo, basada en MAPA, la prevalencia de hipertensión es apreciablemente inferior y el control mayor debido a la ausencia de la reacción de alerta o bata blanca⁸. Según datos del estudio DARIOS, realizado en 10 comunidades autónomas de España, se evidencia poca variación geográfica en la frecuencia de hipertensión en personas de 35 a 74 años⁹. Además, la prevalencia de enfermedad CV y de lesiones de órganos diana en las personas con hipertensión es superior a la de la población general y afecta a 1 de cada 4 pacientes¹⁰.

Dislipidemia

La hipercolesterolemia, que se considera con las cifras de colesterol total > 200 mg/dl, o bien por tener un tratamiento farmacológico hipolipemizante, es el factor de riesgo más prevalente y afecta al 50% de la población adulta española^{4,11}. Sin embargo, es el menos conocido (50%), el menos tratado (42%) y, aunque ha mejorado, el control sigue siendo moderado ($< 50\%$)^{3,12}. Un 26% de la población tiene un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 50 mg/dl⁹. La elevada prevalencia de la hipercolesterolemia persiste aun para cifras de colesterol total ≥ 250 mg/dl: el 43% de los varones y el 40% de las mujeres en población de entre 35 y 74 años¹¹.

Diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de diabetes en España en población general ≥ 18 años es de un 7-13%, según algunos estudios de base poblacional en España^{4,13}, mayoritariamente conocida (79%), tratada con fármacos (85%) y controlada (69%)⁴. Un

estudio poblacional en Cataluña¹⁴ muestra que solo un 13% de los pacientes diabéticos tipo 2 que estaban en prevención primaria tenía buen control de los principales factores de riesgo CV (hemoglobina glucosilada [HbA1c] $\leq 7\%$, PA $\leq 130/80$ mmHg y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] < 130 mg/dl), y que un 12% de los que estaban en prevención secundaria tenía buen control (HbA1c $\leq 7\%$, PA $\leq 130/80$ mmHg y cLDL < 100 mg/dl).

Efecto agregado de factores de riesgo

La prevalencia de síndrome metabólico en adultos en España, según el estudio DARIOS, es del 31%, algo mayor en varones que en mujeres (el 32 y el 29%, respectivamente) y está asociado a mayor riesgo coronario¹⁵. Finalmente, basado en los principales factores de riesgo CV, el riesgo CV en España es moderado en el 56% de los varones y bajo en el 55% de las mujeres¹⁶. Sin embargo, el grado de control de estos factores en sujetos de alto riesgo es escaso.

Tablas de riesgo cardiovascular

Importancia epidemiológica y clínica

Las tablas o funciones de riesgo nos permiten estimar el riesgo absoluto de presentar un evento CV en un período de 10 años. Es decir, si el riesgo CV de una persona es del 5%, de 100 personas con su perfil de riesgo, 5 presentarían un evento CV en los próximos 10 años. Las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular y el Comité Español para la Prevención Vascular (CEIPV) recomiendan la utilización de las tablas SCORE para países de bajo o alto riesgo, pero también recomiendan el uso de tablas de ámbito nacional, si han sido adecuadamente calibradas y validadas¹⁷⁻¹⁹.

Se ha publicado que en población española las tablas SCORE para países de bajo riesgo sobrestiman considerablemente el riesgo^{20,21} y su capacidad predictiva en pacientes con hipercolesterolemia es limitada²².

Existen experiencias de recalibración de la ecuación de Framingham de 1998 con el REGICOR²³ y de su validación en las cohortes del estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada)²⁴. También se han desarrollado a partir de 11 cohortes españolas las tablas FRESCO²⁵, que son precisas y fiables para la predicción del riesgo de enfermedad coronaria e ictus a los 10 años, en población de 35 a 79 años. Es muy importante ir recalibrando las tablas que se utilicen, adaptándolas a los cambios en la prevalencia de los factores de riesgo y la incidencia de enfermedad CV. Por ejemplo, la utilización del REGICOR sobrestima ligeramente el riesgo en la población FRESCO.

Hay otros aspectos importantes en la evaluación del riesgo. Primero, la necesidad de desarrollar tablas de riesgo para pacientes que ya hayan presentado una enfermedad CV, ante la aparición de nuevos y costosos tratamientos, como los inhibidores de la proproteína convertasa subilisin/kexina tipo 9 (PCSK9), y porque los predictores de riesgo pueden ser muy diferentes de los de prevención primaria. Segundo, la utilización del riesgo CV de por vida en pacientes jóvenes que difícilmente llegan a ser de alto riesgo, para cuyo cálculo, desde los 18 hasta los 75 años,

Tabla 1 Categorías de riesgo

Riesgo muy alto	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, 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 Diabetes con afectación de órgano diana como proteinuria o con la presencia de un factor de riesgo mayor, como tabaquismo, hipercolesterolemia o hipertensión ERC grave (FG < 30 ml/min/1,73 m ²) Puntuación SCORE >10% o REGICOR >15%
Riesgo alto	Un factor de riesgo elevado, como colesterol > 8 mmol/l (310 mg/dl), PA > 180/110 mmHg El resto de personas con diabetes (con la excepción de jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 y sin factores de riesgo, que podrían ser de riesgo moderado o bajo) ERC moderada (FG, 30-59 ml/min/1,73 m ²) Puntuación SCORE 5-10% o REGICOR 10-15%
Riesgo moderado	Puntuación SCORE 1-4% o REGICOR 5-10%
Riesgo bajo	Puntuación SCORE < 1% o REGICOR < 5%

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; PA: presión arterial.

se ha desarrollado un modelo, a partir de población laboral española (IBERLIEFRISK), que permite calcular el riesgo desde los 18 hasta los 75 años²⁶, y actualmente se está trabajando en su validación externa. 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 (RR), 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 dislipidemia y la HTA, antiagregantes y abandono del consumo de tabaco^{27,28}. Y cuarto, la utilización de los datos basales de los estudios de cohortes que se han utilizado para desarrollar los diferentes modelos son muy simplistas, ya que la realidad es que todos los posibles predictores, como la PA, el colesterol, el peso, los tratamientos farmacológicos y otros, 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 Learning²⁹, 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.

Factores de riesgo no convencionales

Las tablas incluyen un número reducido de factores de riesgo, pero se han descrito otros que podrían ser útiles para modificar el riesgo calculado con las tablas.

Para considerar un factor de riesgo útil se requiere que: a) sea capaz de reclasificar adecuadamente el riesgo; b) no exista sesgo de publicación; c) su medición sea coste-efectiva. Las guías europeas incluyen el nivel socioeconómico, la historia familiar de enfermedad CV prematura, la obesidad (central), el índice tobillo brazo, la presencia de placas en las arterias carótidas y la puntuación de calcio coronario¹⁷. Las guías norteamericanas incluyen estos y otros modificadores del riesgo³⁰, pero la evidencia sobre su utilidad en la práctica clínica es limitada. El biomarcador con mayor capacidad predictiva es el calcio intracoronario, pero se considera una exploración

adicional innecesaria por la relación coste-beneficio y el riesgo de radiación³¹.

Las guías europeas de prevención CV establecen una serie de categorías para la estratificación del riesgo CV. En la [tabla 1](#) se muestran estas categorías adaptadas de las recomendaciones Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular de 2020 (CEIPV 2020, en vías de publicación). Como se puede observar, a los pacientes diabéticos ya los considera de riesgo muy alto o alto, por lo que no sería necesario calcular el riesgo CV.

Cálculo del riesgo cardiovascular

En nuestro medio se recomiendan las tablas SCORE para países de bajo riesgo y los factores que se incluyen en las tablas son la edad, el sexo, la PAS, el colesterol total y el tabaco. Se consideraría de riesgo muy alto cuando este resulta ser $\geq 10\%$ de mortalidad CV a los 10 años. Entre el 5 y el 9% se considera alto, entre el 1 y el 4%, moderado, y <1%, bajo. Actualmente, se puede calcular directamente a través de la web y brinda la posibilidad de incluir el cHDL (<https://heartscore.escardio.org>), que ofrece una estimación mucho más precisa del riesgo. Otras tablas que se recomiendan en nuestro medio son las tablas REGICOR que incluyen la edad, el sexo, la PAS, la PAD y el colesterol total, y hay tablas específicas para personas con diabetes. Algunos autores sugieren que si el cHDL es < 35 mg/dl, el riesgo debe multiplicarse por 1,5, y si el cHDL es > 60 mg/dl, el riesgo debe multiplicarse por 0,5. También se puede acceder directamente a la web y se puede calcular el riesgo de una forma más precisa (<https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor>). REGICOR estima el riesgo de morbimortalidad coronaria a los 10 años y cuando es $\geq 15\%$ se considera muy alto, entre el 10 y el 14%, alto, entre el 5 y el 9%, moderado y <5%, bajo.

En la [tabla 2](#) se recoge la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre el cálculo del riesgo CV.

Tabla 2 Recomendaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular

	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 algún sistema validado, como el SCORE (hasta los 65 años) o REGICOR (hasta los 75 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 dislipidemia y de la HTA	Moderada	Fuerte a favor

Tabla 3 Recomendaciones en hipertensión arterial

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Prueba diagnóstica</i>		
La prueba inicial de cribado es la toma de PA en consulta	Fuerte	Fuerte a favor
Periodicidad del cribado cada 3-5 años	Débil	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
Debe confirmarse el diagnóstico de HTA mediante MAPA	Fuerte	Débil a favor
Debe confirmarse el diagnóstico de HTA mediante AMPA	Moderada	Fuerte a favor
<i>Estilos de vida</i>		
La pérdida de peso, el ejercicio físico, aeróbico, la reducción del consumo de alcohol y de la sal de la dieta o y la dieta mediterránea reducen la PA	Fuerte	Fuerte favor
<i>Tratamiento farmacológico</i>		
Los diuréticos, antagonistas del calcio, IECA, ARA-II y los betabloqueantes son los fármacos de elección para iniciar el tratamiento farmacológico	Fuerte	Fuerte favor
La asociación de los grupos anteriores, sobre todo en un sol comprimido, disminuye la PA de forma más acentuada y la morbimortalidad cardiovascular	Fuerte	Fuerte favor
La asociación IECA-ARA-II (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 los ARA-II son los 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 si el riesgo cardiovascular es alto. En HTA grado 1 con riesgo moderado/bajo, iniciar tratamiento tras unos meses con medidas de estilos de vida	Moderada	Fuerte a favor
El objetivo terapéutico de control en todos los pacientes es $<$ 140/90 mmHg, y tender a alcanzar un rango de PAS de 120-129 mmHg (130-139 en enfermedad renal crónica) si $<$ 65 años y de 130-139 mmHg si $>$ 65 años	Moderada	Fuerte a favor

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

Hipertensión arterial

En este apartado, se actualizan las recomendaciones del PAPPs sobre HTA del 2018³², siguiendo fundamentalmente las recomendaciones de las últimas guías europeas³³ y considerando las principales controversias y novedades surgidas desde entonces. Las principales recomendaciones incluyendo la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se presentan resumidas en la [tabla 3](#).

Pruebas diagnósticas y clasificación

La HTA se define por unas cifras repetidamente elevadas de PA en la consulta clínica \geq 140/90 mmHg^{33,34}. Estos valores se basan en evidencias de ensayos clínicos aleatorizados, que muestran disminución de la morbimortalidad CV con la reducción de las cifras de PA en sujetos hipertensos. Las mediciones de la PA deben obtenerse de manera estandarizada en cualquier

ámbito de medición (clínico, hogar o monitorización ambulatoria)³⁵⁻³⁸.

Las guías norteamericanas del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) definieron la HTA como cifras de PA en la consulta $\geq 130/80$ mmHg, basados en el estudio SPRINT, unos pocos metaanálisis y algunos estudios observacionales^{39,40}. Sin embargo, esos estudios se centraron selectivamente en pacientes de alto riesgo o con enfermedad CV, por lo que la definición de HTA no es generalizable. Además, un análisis de simulación muestra que si en España se implementaran las guías norteamericanas en vez de las europeas³³, el número de nuevos hipertensos aumentaría unos 5 millones y habría 1,4 millones más de nuevos candidatos a tratamiento farmacológico, una situación difícilmente asumible para el sistema sanitario⁴¹.

La PA tomada en la consulta de forma convencional es un buen método de cribado (sospecha) de HTA³³. El ensayo HOPE 4 ha mostrado que el cribado comunitario y la detección precoz de los factores de riesgo vascular realizado por trabajadores no sanitarios colaborando con médicos de atención primaria se asocia a una mejora en el control de la HTA⁴². Sin embargo, no hay apenas evidencias que determinen los períodos o los grupos de pacientes en los que se deba realizar el cribado de la HTA. La United States Preventive Services Task Force (USPSTF)⁴³ propone que el cribado de la HTA se realice en adultos de edad ≥ 40 años o con mayor riesgo de desarrollar HTA, mediante una evaluación anual, y cada 3-5 años en las personas menores de 40 años que no estén en alto riesgo de desarrollar HTA. Los factores de riesgo de HTA considerados en la USPSTF son: sobrepeso u obesidad, PA normal-alta o ser afroamericano⁴³. Según la guía europea, la decisión de cribar cada 3 o 5 años depende de que las cifras iniciales se encuentren en el rango normal u óptimo, respectivamente³³.

Las mediciones fuera de la consulta mediante MAPA o mediante automedición de la PA (AMPA) tienen un poder pronóstico CV y cerebrovascular superior al de las mediciones en la consulta⁴⁴⁻⁴⁹ y evitan el sobrediagnóstico relacionado con el frecuente fenómeno de bata blanca y el consiguiente probable sobretratamiento⁵⁰. 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 el hogar o en la vida diaria y no en la consulta), así como evaluar mejor la hipertensión resistente³³. 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 coste-efectiva para la mayoría de los adultos en el ámbito de atención primaria⁵¹. Sin embargo, la AMPA está más disponible en AP⁵² y es un sustituto aceptable de la MAPA^{33,39}. Si la MAPA o la AMPA no estuvieran disponibles, las determinaciones protocolizadas de la PA en la consulta pueden utilizarse para diagnosticar la HTA³³. Estas recomendaciones también están recogidas en otras guías clínicas, como la guía británica NICE⁵³ y la de la Sociedad Internacional de Hipertensión⁵⁴ (aunque en esta última, en consonancia con la guía europea³³, la toma de la PA fuera de la consulta no es considerada como imprescindible para el diagnóstico, sino más bien un complemento a la toma en la consulta).

Una opción adicional a la AMPA, si no existe disponibilidad de aparatos de medida por parte de los pacientes, sería la toma de PA en consulta sin presencia de personal sanitario³⁸, 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 complicaciones³³. Además, este tipo de medición no es considerada factible por muchos médicos de familia en España⁵². Finalmente, para el diagnóstico de la HTA se consideran distintos umbrales dependiendo del método de medida de la PA: a) 140/90 mmHg para la toma de la PA en consulta; b) 135/85 mmHg para los valores domiciliarios de la AMPA y los valores diurnos de la MAPA; c) 130/80 mmHg con medias promediadas en las 24 h del día en la MAPA, y d) 120/70 mmHg para los valores nocturnos de la MAPA³³.

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 PAD 80-84 mmHg), normal-alta (PAS 130-139 o PAD 85-89 mmHg), HTA grado 1 (PAS 140-159 o PAD 90-99 mmHg), HTA grado 2 (PAS 160-179 o PAD 100-109 mmHg), HTA grado 3 (PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110 mmHg) e hipertensión sistólica aislada (PAS ≥ 140 mmHg y PAD < 90 mmHg).

Medidas de estilos de vida

Las medidas de estilos de vida son útiles para retrasar o complementar el tratamiento farmacológico del paciente hipertenso y aportan beneficios de salud más allá de su impacto sobre la PA. El control del peso corporal, la práctica de ejercicio aeróbico regular (p. ej., al menos 30 min de ejercicio dinámico moderado 5-7 días a la semana), la reducción del consumo de sal (menos de 2 g de sodio o 5 g de sal) o la reducción del consumo de alcohol (< 14 unidades por semana en varones y < 8 unidades por semana en mujeres) o de sal (< 5 g/día) reducen las cifras de PA^{33,39,54-56}.

Para reducir la PA, incluyendo la PA ambulatoria, se recomienda también una dieta saludable equilibrada (dieta mediterránea o dietas similares), con consumo elevado de verduras, legumbres, fruta fresca, pescado, nueces y ácidos grasos insaturados (aceite de oliva), bajo consumo de carne roja y grasa saturada, y consumo de lácteos bajos en grasa⁵⁷⁻⁶⁰. Por último, aunque el abandono del tabaco no tiene efectos objetivos sobre el descenso de la PA, se recomienda su cesación al paciente hipertenso fumador para reducir su riesgo CV^{33,61}.

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 CV y mortalidad total), si bien la evidencia procede principalmente de ensayos clínicos que incluían predominantemente a pacientes mayores o con alto riesgo CV^{33,39,40}.

Niveles de presión arterial para iniciar el tratamiento farmacológico

Como norma general, se recomienda iniciar inmediatamente el tratamiento farmacológico cuando la PA es $\geq 160/100$ mmHg^{33,62,63}. En presencia de HTA de grado 1 (140-159/90-99 mmHg) se debe iniciar el tratamiento de forma inmediata si el riesgo CV es alto o coexiste enfermedad CV, enfermedad renal o daño orgánico mediado por la HTA^{33,64,65}, y si el riesgo es moderado o bajo, sin enfermedad CV, renal, o daño orgánico, se debería iniciar el tratamiento si tras 3-6 meses de modificación de estilos de vida, la PA sigue sin estar controlada^{33,64,65}. En los pacientes mayores de 80 años⁶⁶, y sin fragilidad, se recomienda iniciar el tratamiento si la PA sistólica es ≥ 160 mmHg³³.

En casos de PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg), se puede considerar el tratamiento si el paciente tiene riesgo CV muy alto por enfermedad CV, especialmente enfermedad coronaria^{33,67}.

Para el cálculo del riesgo CV se recomienda utilizar la tabla SCORE para países europeos con bajo riesgo CV, como España, o tablas locales validadas^{56,68}.

Objetivos terapéuticos de presión arterial

Existe práctica unanimidad en recomendar cifras de PA $< 140/90$ mmHg como objetivo terapéutico en todos los pacientes y siempre que el tratamiento sea bien tolerado debería dirigirse hacia cifras de 130/80 o inferiores en la mayoría de los pacientes^{33,63}. Específicamente, en pacientes tratados < 65 años, el objetivo es reducir la PAS a 130 mmHg y hacia valores de 120-129 mmHg si se toleran, salvo en enfermedad renal crónica (ERC), cuyo objetivo es alcanzar una PAS < 140 mmHg y tender hacia valores de 130 mmHg si se toleran. En pacientes tratados ≥ 65 años el objetivo terapéutico se establece en el rango de 130-139 mmHg en todos los pacientes (incluyendo los > 80 años no frágiles), intentando los valores más bajos si se toleran^{33,62,69}. El objetivo terapéutico de la PAD es alcanzar un rango de 70-79 mmHg en todos los pacientes. El límite de seguridad de la PAS, por debajo del cual el riesgo supera al beneficio, está en torno a los 120 mmHg⁷⁰. Estas consideraciones afectan a todos los sujetos, incluyendo a aquellos con diabetes o con enfermedad CV previa³³.

Fármacos

La mayoría de los pacientes requerirán terapia con fármacos antihipertensivos además de medidas de estilos de vida para alcanzar un control óptimo de su PA. Aunque se dispone de 5 grandes clases de fármacos (IECA, ARA-II, betabloqueantes, calcioantagonistas y diuréticos)³³, el efecto sobre la morbimortalidad es similar entre ellos^{62,68,71}.

Para alcanzar un buen control de la PA, más aún en los grados 2 o 3 de HTA, se suelen necesitar 2 o más fármacos^{33,54,72}. Como la regulación de la PA depende de muchos mecanismos, en la mayoría de las personas con HTA las combinaciones de fármacos que actúan por diferentes mecanismos reductores de la PA son especialmente eficaces. Además, algunos estudios han mostrado que la asociación farmacológica en un solo comprimido es más eficaz

para reducir la PA que la monoterapia o la combinación de fármacos por separado^{33,73,74}. Esas son las razones por las que la guía europea de HTA recomienda el inicio del tratamiento farmacológico mediante combinación de 2 fármacos (preferiblemente en un solo comprimido) en una gran parte de los pacientes hipertensos^{33,75}; la excepción son los pacientes muy mayores, los mayores con fragilidad, y los pacientes con HTA grado 1 en bajo riesgo CV³³. Por su parte, las guías ACC/AHA recomiendan el tratamiento combinado con 2 fármacos de diferente clase en la HTA estadio 2 ($\geq 140/90$ mmHg en esta guía)³⁹.

Respecto a las clases de fármacos utilizados en las combinaciones, las guías europeas recomiendan un IECA o ARA-II con un calcioantagonista o un diurético tiazídico o similar a las tiazidas (clortalidona, indapamida) como terapia inicial para la mayoría de los pacientes³³. Para aquellos que requieran 3 fármacos, se recomienda una combinación de un IECA o ARA-II con un calcioantagonista y un diurético tiazídico o similar. Respecto a los diuréticos tiazídicos y análogos tiazídicos son menos efectivos como fármacos antihipertensivos para los pacientes con un filtrado glomerular (FG) disminuido (< 45 ml/min) y son ineficientes cuando el FG es < 30 ml/min. En estos casos, los diuréticos de asa, como furosemida o torasemida, deben reemplazar a las tiazidas o análogos tiazídicos para lograr el efecto antihipertensivo³³. Por otra parte, los IECA y ARA-II reducen más la albuminuria que otros fármacos y retrasan la progresión de la ERC, diabética o no diabética, siendo los fármacos de elección en la persona con diabetes, con o sin nefropatía^{33,67}. En cuanto a los betabloqueantes, se recomienda que se utilicen cuando haya una indicación específica para su uso (p. ej., angina, tras un infarto de miocardio o en insuficiencia cardíaca (INC) con fracción de eyección reducida), o cuando se requiera el control de la frecuencia cardíaca. Por otra parte, persiste la contraindicación de asociar betabloqueantes con calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo), así como la asociación de IECA con ARA-II o cualquiera de estos con aliskiren.

Aunque el tratamiento inicial combinado suele ser bien tolerado por los pacientes, y puede mejorar la adherencia terapéutica y el control de la PA^{33,76}, no se dispone de evidencia suficiente de beneficio en términos de morbimortalidad CV ni sobre los efectos secundarios; así lo comentan los autores de la más reciente revisión de la guía NICE⁵³. Además, las evidencias que van generando los más recientes y potentes ensayos proceden de sujetos con alto riesgo CV (SPRINT)⁷⁷ o con diabetes (ACCORD)⁷⁸ y no son generalizables a sujetos de menor riesgo. Por último, el tratamiento combinado de entrada podría suponer una excesiva medicalización de los pacientes hipertensos. Por ello consideramos necesaria más evidencia antes de una pronunciación categórica para recomendar la combinación de fármacos como tratamiento inicial de la HTA.

Por último, la pandemia de la COVID-19 ha generado un debate sobre la discontinuidad de los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina (iSRA) 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 iSRA no incrementan el riesgo de la infección por el SARS-CoV-2 ni empeoran el curso clínico de esta enfermedad infecciosa^{79,80}. Como posible explicación de estos resultados, puede mencionarse que,

aunque en los pacientes hipertensos existe un incremento de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), que se sabe que facilita la entrada del virus en las células, es también una enzima de acción antiinflamatoria y, por otro lado, se inhibe la ECA, que tiene un marcado papel proinflamatorio. Sin embargo, se necesitan más estudios que investiguen los posibles efectos positivos de los iSRA⁸¹. Varias sociedades científicas y grupos de expertos, entre ellos el Grupo de Trabajo en Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria⁸² y la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial⁸³, han comunicado 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

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 HTA³³. 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 PA⁸⁴⁻⁸⁷.

Dislipidemia

Prueba diagnóstica

La prueba recomendada para el cribado de la dislipidemia es la determinación del colesterol total, debido a su relación con la mortalidad CV, aunque debe acompañarse de la valoración del cHDL, ya que permite calcular mejor el riesgo CV. Aunque las cifras de colesterol se interpretan en función de la estratificación del riesgo CV, se suele considerar como hipercolesterolemia una cifra de colesterol total > 200 mg/dl, mientras que el efecto protector del cHDL se considera a partir de los 50 mg/dl y actuaría como factor de riesgo por debajo de los 45 mg/dl.

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 4 años y a partir de los 18 años.

Reducción del colesterol con los fármacos hipolipidemiantes

Las estatinas son, entre los diferentes fármacos hipolipidemiantes, los que más evidencias disponen en la reducción de la enfermedad CV y con una excelente relación riesgo/beneficio en población de riesgo^{88,89}. Existe una relación lineal entre los miligramos de cLDL reducidos con estatinas y la reducción de la enfermedad CV, y se ha cuantificado que descensos de 1 mmol/l (39 mg/dl) de cLDL determinan una reducción de los episodios CV 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%⁹⁰.

Además, de los episodios CV mayores, las estatinas también reducen la mortalidad total, la mortalidad CV, la mortalidad coronaria y los ictus isquémicos⁹¹, pero sin resultados en la prevención de los ictus hemorrágicos⁹².

Se ha demostrado que los beneficios CV ocurren en diferentes grupos de población. Entre estos se encuentran los pacientes con o sin enfermedad CV, con ictus, personas con diabetes, en varones y mujeres, en mayores de 65 años e, incluso, en pacientes con riesgo CV bajo^{91,93,94}. 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 CV: enfermedad CV, personas con diabetes, riesgo alto mediante tablas de riesgo o pacientes con un cLDL muy elevado.

Fármacos

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

Los estudios que comparan el efecto de añadir otro fármaco hipolipidemiante 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-IT⁹⁵, la adición de ezetimiba a simvastatina produjo beneficios adicionales tras un síndrome coronario agudo y redujo el riesgo de la variable primaria (compuesta por muerte CV, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria o ictus) en un 6% a los 7 años de seguimiento. Estos resultados serían equivalentes a los beneficios esperados al extrapolar a la relación lineal, descrita en el apartado de la reducción del riesgo CV, los miligramos de cLDL reducidos al asociar la ezetimiba. 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 CV⁹⁶.

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 cLDL y la duración de los ensayos clínicos^{97,98}.

En el Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER)⁹⁷, el tratamiento con evolocumab en combinación con estatinas de moderada/alta intensidad en pacientes con enfermedad CV establecida, consiguió una reducción del 15% en el objetivo primario compuesto por muerte, infarto de miocardio, ictus, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria en aproximadamente 2 años de seguimiento, con independencia de la concentración basal de cLDL.

Posteriormente, en el Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY)⁹⁸ se consiguió en pacientes con un síndrome coronario reciente un descenso similar del objetivo 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 cLDL > 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^{99,100} y con concentraciones elevadas de lipoproteína(a)^{101,102}.

Cabe destacar que los inhibidores de PCSK9 también han demostrado efectos positivos en la composición y regresión de la placa de ateroma¹⁰³, no incrementan la incidencia de diabetes, ni empeoran el metabolismo hidrocarbonado¹⁰⁴, ni presentan efectos adversos en la función cognitiva^{105,106} ni aumentan el riesgo de cataratas¹⁰⁷ o de cáncer¹⁰⁸. 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 enfermedad CV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (cLDL > 100 mg/dl).
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (cLDL > 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 cLDL > 100 mg/dl.

Ácidos grasos omega-3

Tal como se comenta en el documento del CEIPV 2020, el efecto de los ácidos grasos omega-3 en la prevención CV es controvertido, existiendo evidencias a favor y en contra¹⁰⁹⁻¹¹² 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)¹¹³ el uso de altas dosis de etilo de icosapento (4 g/día) en comparación con placebo se acompañó de una reducción significativa del RR del 25% de episodios vasculares graves en sujetos con enfermedad CV estable o diabetes y concentraciones de cLDL < 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 triglicéridos¹¹⁴.

En la [tabla 4](#) podemos ver las categorías de riesgo CV y los objetivos de control lipídico propuestos por la reciente guía para el manejo de las dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis, y adaptada por el CEIPV 2020 (en vías de publicación). Los aspectos más importantes a resaltar son los siguientes:

- Los objetivos de cLDL serían los mismos, independientemente del territorio vascular afectado, y lo importante es conseguir una reducción del cLDL \geq 50%.
- En referencia a los objetivos terapéuticos, todos aquellos pacientes con enfermedad CV establecida se considerarán

de muy alto riesgo CV con un objetivo de cLDL < 55 mg/dl y reducción > 50%. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar deben ser considerados de alto riesgo y el objetivo sería un cLDL < 70 mg/dl y una reducción del cLDL > 50%. Si además presentan otro factor de riesgo asociado, se considerarán de muy alto riesgo CV, con un objetivo de cLDL < 55 mg/dl y una reducción > 50%.

- Los objetivos en pacientes con riesgo CV moderado-bajo son controvertidos y la evidencia no es tan consistente como en las categorías de muy alto o alto riesgo CV. En los de riesgo CV moderado, hay que tener en cuenta los modificadores de riesgo para decidir si precisan o no tratamiento con estatinas. En los pacientes de bajo riesgo, se recomienda únicamente cambios de estilo de vida.
- Se recomienda para la mayor parte de la población general cambios de estilo de vida y lo razonable sería mantener el cLDL < 130 mg/dl.

En la [tabla 5](#) se recoge, de forma resumida, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre el manejo de la dislipidemia.

Diabetes mellitus tipo 2

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en España en población mayor de 18 años es de un 6,9%, mayoritariamente conocida (79,5%), tratada con fármacos (85,5%) y controlada entre los pacientes tratados (69%)¹¹⁵. Si bien en otro estudio¹¹⁶ el porcentaje de control fue del 56,1%, sin individualizar objetivos de HbA1c y el 60,5% individualizando. Otro estudio español, el estudio Di@bet.es, realizado con sobrecarga oral de glucosa (SOG), también con base poblacional y en mayores de 18 años, duplica la prevalencia de la diabetes (13,8%; IC del 95%, 12,8-14,7%), de los que, la mitad (6%; IC del 95%, 5,4-6,7%) no estaba diagnosticada previamente¹¹⁷. Un metaanálisis de 55 estudios europeos¹¹⁸ ha demostrado un 5,46% (IC del 95%, 4,7-6,1) de diabetes no diagnosticada. La DM tipo 2 (DM2) es el tipo más común de diabetes y representa el 90% de los casos de diabetes en todo el mundo¹¹⁹. Con relación a la incidencia de DM2, en población española mayor de 18 años es de 11,6 casos/1.000 personas-año (IC del 95%, 11,1-12,1), con una incidencia de DM no conocida de 7,9 casos/1.000 personas-año (IC del 95%, 5,3-8,1)¹²⁰. Los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de DM2 fueron: ser varón (OR 2,7, IC del 95%, 1,6-4,5), tolerancia alterada a la glucosa (TAG) (OR 7,9, IC del 95%, 4,0-15,5), glucemia basal alterada (GBA) (OR 11,7, IC del 95%, 5,9-23,3), TAG + GBA (OR 48,8, IC del 95%, 17,1-139,8), obesidad (IMC > 30 kg/m²) (OR 2,3, IC del 95%, 1,1-4,6), obesidad central (\geq 94 cm en hombres y \geq 80 en mujeres) (OR 3,4, IC del 95%, 1,5-7,8) e historia familiar de DM (OR 2,3, IC del 95%, 1,6-3,3)¹²⁰.

Un estudio poblacional en Cataluña¹²¹ basado en revisión de 286.791 historias clínicas electrónicas muestra el siguiente perfil de la persona con DM2: edad media de 68,2 años; 6,5 años de evolución de la enfermedad; HbA1c del 7,15%; PA de 137,2/76,4 mmHg; cLDL de 112,5 mg/dl e IMC de 29,6 kg/m²; un 15,4% fumadores (hombres 24%, mujeres 6%); un 11,3% con antecedentes de enfermedad isquémica

Tabla 4 Categorías de riesgo cardiovascular y objetivos de control lipídico propuestos por la guía para el manejo de las dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y adaptada por el Comité Español Interdisciplinar de Prevención Vascular (CEIPV 2020)

Categorías de riesgo vascular	Objetivo primario cLDL	Objetivos secundarios ^c	
		ApoB	C-no-HDL
Riesgo muy alto Enfermedad vascular (clínica/por imagen) SCORE \geq 10% ERC Severa (FG < 30 ml/min) DM y LOD: \geq 3 FRV mayores o inicio temprano de DM1 de larga duración (> 20 años) HF con EV o con otro FRV mayor	< 55 mg/dl y reducción > 50% < 40 mg/dl (con recurrencia del evento vascular < 2 años)	< 65 mg/dl	< 85 mg/dl
Riesgo alto SCORE \geq 5% y < 10% Un FRV marcadamente aumentado, en particular CT > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), cLDL > 4,9 mmol/l (cLDL > 190 mg/dl) o presión arterial \geq 180/110 mmHg ERC moderada (FG 30-59 ml/min) DM sin LOD, con una duración de DM \geq 10 años con algún factor asociado HF sin otros FRV mayores	< 70 mg/dl y reducción > 50%	< 80 mg/dl	< 100 mg/dl
Riesgo moderado^a SCORE \geq 1% y < 5% Pacientes jóvenes (DM1 < 35 años; DM2 < 50 años) con DM < 10 años sin otros FRV	< 130 mg/dl		< 160 mg/dl
Riesgo bajo^b SCORE < 1%	< 130 mg/dl ^b	-	-

LOD: lesión de órgano diana: definido como oligoalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

ApoB: apolipoproteína B; C-no-HDL: colesterol no HDL; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DM1: DM tipo 1; DM2: DM tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; EV: enfermedad vascular; FG: filtrado glomerular; FRV: factores de riesgo vascular; HF: hipercolesterolemia familiar; LOD: lesión de órgano diana; PA: presión arterial; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation; TG: triglicéridos.

^a En los pacientes de riesgo vascular moderado se han de tener en cuenta los modificadores de riesgo para decidir si precisan o no tratamiento con estatinas.

^b Se recomienda para la mayor parte de la población general cambios de estilo de vida y lo razonable sería mantener el cLDL < 130 mg/dl.

^c La ApoB se recomienda como una alternativa al cLDL, particularmente en personas con niveles altos de TG, DM, obesidad, síndrome metabólico o niveles muy bajos de cLDL. Se puede usar, si está disponible, como la medida principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento, y puede preferirse al C-no-HDL en estos pacientes, si bien su baja disponibilidad en nuestro medio hace que el C-no-HDL sea la opción más operativa.

de miocardio; un 6,5% de enfermedad cerebrovascular, y un 2,9% con enfermedad arterial periférica. Respecto al grado de control, de los pacientes en prevención primaria CV, solo un 12,9% tenía buen control integral (HbA1c < = 7%, PA < = 130/80 mmHg y cLDL < 130 mg/dl) y un 12,1% en prevención secundaria (HA1c < = 7%, PA < = 130/80 mmHg y cLDL < 100 mg/dl). El 22% estaba tratado solo con medidas no farmacológicas y un 23,4% recibía insulina.

La diabetes supone un incremento del riesgo de mortalidad CV de aproximadamente 2 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, suicidios y trastornos degenerativos, independientemente de los principales factores de riesgo¹²².

La prediabetes, definida como GBA (glucemia en ayunas 110-125 mg/dl), y la TAG (glucemia 140-200 mg/dl tras SOG

con 75 g) se asocian con modestos incrementos en el riesgo de enfermedad CV. Así, la GBA tuvo un RR de 1,20 (IC del 95%, 1,12-1,28) para valores entre 110-125 mg/dl y de 1,18 (IC del 95%, 1,09-2,10) entre 100 y 125 mg/dl, y la TAG, un RR de 1,20 (IC del 95%, 1,07-1,34)¹²³.

Prueba diagnóstica

Prueba recomendada para el cribado y valores para el diagnóstico

Existen varias estrategias para el cribado de la DM2 y de la prediabetes, como el cribado oportunista, mediante la realización de glucemia en poblaciones con mayor riesgo, los cuestionarios o las escalas de riesgo, que permiten identificar subgrupos de población en los que estaría recomendado realizar el cribado. La prediabetes y la diabetes se

Tabla 5 Recomendaciones en dislipidemia

	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 4 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 dislipidemia	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)	Moderada	Fuerte a favor
Los objetivos y los criterios para introducir los fármacos hipolipidemiantes 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; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota.

Tabla 6 Criterios diagnósticos de prediabetes y diabetes

	Glucemia basal (mg/dl)	HbA1c (%)	Glucemia al azar + síntomas	SOG-2 h (mg/dl)
Prediabetes	100-125 ^a	5,7-6,4	NC	140-199 ^b
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 6,5	≥ 200	≥ 200

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

^a Glucemia basal alterada (GBA).

^b Tolerancia alterada a la glucosa (TAG).

diagnostican mediante la medición de la glucemia basal en ayunas, la medición a las 2 h tras SOG o mediante la medición de la HbA1c (tabla 6).

La HbA1c, comparada con la glucemia basal, proporciona pequeñas mejoras en la predicción del riesgo CV en pacientes no diagnosticados de diabetes¹²⁴. Sin embargo, en las personas con diabetes, la HbA1c presenta una asociación más fuerte con el riesgo de microangiopatía (retinopatía y nefropatía) y enfermedades CV que la media de las glucemias¹²⁵. 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.

Una revisión sistemática concluyó que el cribado 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 cribado¹²⁶. El estudio ADDITION observó que el cribado frente al no cribado no fue superior en la reducción del riesgo de mortalidad total (*hazard ratio* [HR]: 1,06; IC del 95%, 0,90-1,25), mortalidad CV (HR: 1,02; IC del 95%, 0,75-1,38) o mortalidad relacionada con la diabetes (HR: 1,26; IC del 95%, 0,75-2,10)¹²⁷.

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 diabetes¹²⁸⁻¹³³. Pero la evidencia disponible no permite confirmar ni descartar posibles efectos perjudiciales del cribado. Una revisión sistemática no observó reducción en la mortalidad total y CV en personas tratadas con fármacos tras ser diagnosticadas de prediabetes por cribado¹³⁴. En una revisión Cochrane¹³⁵ 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 sí previene o retrasa la incidencia de DM2 en pacientes con TAG.

Otra revisión sistemática¹³⁶, 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. 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 (tabla 7). La prevalencia de prediabetes fue del 27% con criterios Organización Mundial de la Salud y del 54% con criterios de la American Diabetes Association (ADA), con

Tabla 7 Validez de las pruebas de cribado en diabetes mellitus 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

Entre paréntesis se presentan los intervalos de confianza.

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

^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 Bertomeu-González et al.²².

gran variabilidad según la prueba empleada (glucemia basal, SOG o HbA1c). Este metaanálisis pone en duda la validez de las políticas de «cribar y tratar» en diabetes. Con estas evidencias, no puede recomendarse el cribado poblacional de DM2, salvo en pacientes con factores de riesgo asociados y con antecedentes familiares de diabetes, recomendando realizar la prueba de cribado aprovechando otra analítica.

Periodicidad recomendada

La periodicidad de la determinación de la glucemia basal en la persona sin diabetes no tiene evidencias para establecer una recomendación. Sin embargo, la glucemia suele añadirse habitualmente en el contexto de la detección o el seguimiento de otros factores de riesgo CV. El test FINDRISC permite identificar a sujetos de alto riesgo de presentar DM2 si la puntuación es mayor de 15 puntos, evitando la glucemia como prueba de cribado (estudio DE-PLAN)¹³⁷ y ha sido validado en español¹³⁸.

Medidas no farmacológicas

Una intervención dirigida a promover, tras el cribado, el abordaje multifactorial temprano intensivo en personas con DM2 se asoció con una pequeña, pero no significativa, reducción en la incidencia de episodios CV y muerte¹³⁹. Las intervenciones en estilo de vida basadas en alcanzar y mantener un 7% de pérdida de peso y en realizar 150 o más minutos por semana de actividad física moderada-intensa¹⁴⁰ y, en menor medida, la metformina producen pérdida de peso y previenen o retrasan la incidencia de diabetes¹⁴¹. También la educación diabetológica individual en pacientes con DM2 reduce la HbA1C¹⁴², pero sin evidencias de reducción de la enfermedad CV. Por otro lado, las intervenciones pueden perder efectividad con el tiempo. En un metaanálisis¹⁴³, la intervención dietética y de ejercicio produjo reducciones de HbA1c a los 3 y 6 meses, pero no a los 12 y 24 meses. Existe una calidad moderada-alta de la evidencia en la recomendación de modificación de estilos de vida (dieta o ejercicio) a las personas con diabetes.

Fármacos

Existen algunas incertidumbres sobre la eficacia y la seguridad CV de los fármacos antidiabéticos, así como sobre la idoneidad de un tratamiento intensivo. Tras los buenos resultados con el UKPDS y el STENO-2, y los decepcionantes resultados de los estudios RECORD, PROactive, ACCORD, ADVANCE y VADT, desde el año 2008 la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) exigen estudios de seguridad CV para los nuevos fármacos hipoglucemiantes. Sin embargo, los nuevos estudios de seguridad CV han puesto de manifiesto beneficios de prevención con los nuevos fármacos antidiabéticos.

Seguridad cardiovascular

Si bien no ha habido un gran estudio diseñado para evaluar los efectos de la metformina sobre la morbimortalidad CV, al ser el fármaco más empleado en el tratamiento de la DM2 en práctica clínica y en muchos estudios, sí se han publicado numerosos metaanálisis mostrando su beneficio en prevención CV¹⁴⁴⁻¹⁴⁹. En pacientes en prevención secundaria CV, la metformina, en un metaanálisis sobre 40 estudios incluyendo 1.066.408 pacientes³¹, redujo un 33% la mortalidad por cualquier causa, un 19% la mortalidad CV y un 17% la incidencia de nuevos eventos CV. Asimismo, la asociación de metformina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) con relación a la de metformina y sulfonilureas redujo la incidencia de eventos CV y mortalidad (HR 0,71 [0,56-0,90]) para evento CV no mortal, la mortalidad CV (HR 0,58 [0,41-0,82]) y la mortalidad por todas las causas (HR 0,72 [0,59-0,87])¹⁴⁶, confirmado con otros estudios^{147,149}, si bien otro estudio comparando la combinación metformina con sulfonilureas de 2.ª-3.ª generación respecto a otras combinaciones no encontró un aumento de riesgo CV¹⁵⁰. En monoterapia, el beneficio preventivo CV de la metformina respecto a las sulfonilureas¹⁵¹ es claro, por lo que la metformina es el tratamiento inicial de elección en los pacientes con DM2.

No existen evidencias del beneficio CV de las sulfonilureas. La mayoría de los estudios muestran un aumento del riesgo de morbimortalidad CV¹⁵²⁻¹⁵⁴ muchas veces mediado

por la mayor incidencia de hipoglucemias¹⁵⁵ o en otros casos un efecto CV neutro¹⁵⁶. Si bien puede haber diferencias entre las sulfonilureas de 1.^a, 2.^a y 3.^a generación¹⁵⁰, donde glimepirida y gliclazida se asociaron con menor riesgo CV que la glibenclamida¹⁵⁷.

Los estudios en monoterapia frente a placebo, con iDPP4, TECOS (sitagliptina), EXAMINE (alogliptina) y SAVOR-TIMI (saxagliptina) muestran una no inferioridad en seguridad CV, si bien en el SAVOR-TIMI se observó un aumento de la hospitalización por INC. En el estudio CARMELINA¹⁵⁸, la hospitalización por INC y los episodios renales graves fueron similares con linagliptina o placebo. En el estudio CAROLINA¹⁵⁹ el riesgo de eventos CV fue similar comparando linagliptina con glimepirida.

Con relación a 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 CV (HR 0,86; IC del 95%, 0,74-0,99) al igual que el estudio CANVAS (canagliflozina) (HR 0,86; IC del 95%, 0,75-0,97), si bien este con un 35% de pacientes en prevención primaria CV. El estudio CREDENCE¹⁶⁰ es el primero que utiliza un objetivo primario renal, con una reducción del mismo a favor de canagliflozina del 30% (HR: 0,70; IC del 95%, 0,59-0,82, $p=0,00001$). Los resultados de los objetivos secundarios CV 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 DECLARE¹⁶¹, dapagliflozina no alcanzó una reducción significativa del objetivo CV principal (8,8% vs. 9,4%; HR: 0,93; IC del 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 CV (HR 0,98; IC del 95%, 0,82-1,17) ni en la mortalidad por cualquier causa (6,2% vs. 6,6% [HR 0,93; IC del 95%, 0,82-1,04]). Sí hubo una reducción de ingresos por INC (HR 0,73; IC del 95%, 0,61-0,88) y de eventos de causa renal (4,3% vs. 5,6%; HR 0,76 [IC del 95%, 0,67-0,87]). En otro análisis del estudio DECLARE TIMI 58 con dapagliflozina¹⁶², sí se observó una reducción de la morbimortalidad CV, en pacientes en prevención secundaria CV (HR 0,84; IC del 95%, 0,72-0,99; $p=0,039$) pero no en prevención primaria CV (HR 1,00; IC del 95%, 0,88-1,13; $p=0,97$).

El estudio DAPA-HF¹⁶³ es el primero de un iSGLT2 (dapagliflozina) realizado en población con y sin DM2, con INC con fracción de eyección < 40% (NYHA II-IV). Se observó una reducción del objetivo principal (muerte CV, hospitalización por INC o necesidad de tratamiento por vía intravenosa para INC) (6,3% vs. 21,2% (HR 0,74; IC del 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 del 95%, 0,59-0,83), como de muerte CV (9,6% vs. 11,5% [HR 0,82; IC del 95%, 0,69-0,98]) y de muerte por cualquier causa (11,5% vs. 13,9% [HR 0,83; IC del 95%, 0,71 a 0,97]). Un metaanálisis¹⁶⁴ observa que en conjunto los iSGLT2 reducen la mortalidad por cualquier causa (HR 0,70; IC del 95%, 0,59-0,83), la mortalidad CV (HR 0,43; IC del 95%, 0,36-0,53) y la tasa de infartos de miocardio (HR 0,77; IC del 95%, 0,63-0,94), pero no la de ictus (HR 1,09; IC del 95%, 0,86-1,38).

Con relación a los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1)¹⁶⁵⁻¹⁷¹, los estudios LEADER (liraglutida), SUSTAIN (semaglutida), REWIND (dulaglutida)

y HARMONY (albiglutida) mostraron reducción significativa de la *mayor adverse cardiovascular events* (MACE, en inglés) de incidencia de morbimortalidad CV entre el 13% (liraglutida) y el 26% (semaglutida). 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 6 (57) con semaglutida por vía oral observó una reducción del 51% de la muerte CV (HR 0,49; 0,27-0,92; $p=0,03$) y del 49% de la mortalidad de cualquier causa (HR 0,51; 0,31-0,84; $p=0,008$). Pero sin diferencias significativas (no inferioridad) en el objetivo principal o MACE.

Un metaanálisis¹⁷² 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 metaanálisis¹⁷³ evidencia con los arGLP1, reducciones significativas en mortalidad por cualquier causa (HR: 0,88; IC del 95%, 0,79-0,97), mortalidad CV (HR: 0,84; IC del 95%, 0,74-0,96) e infarto de miocardio (HR: 0,90; IC del 95%, 0,80-1,00). No se observa beneficio en ictus (HR: 0,89; IC del 95%, 0,76-1,04) ni en INC (HR: 0,92; IC del 95%, 0,81-1,06). Otro metaanálisis¹⁷⁴ revisando 8 estudios con iSGLT2 o arGLP1 incluyendo a 77.242 personas con diabetes, evidencia una reducción de la morbimortalidad CV de 11% para iSGLT2 (HR: 0,89; IC del 95%, 0,83-0,96; $p=0,001$) y de 12% para los arGLP1 (HR: 0,88; IC del 95%, 0,84-0,94; $p<0,001$), con mayor eficacia en prevención secundaria CV (HR: 0,86; IC del 95%, 0,80-0,93; $p=0,002$) y sin significación estadística en prevención primaria (HR: 0,93; IC del 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 del 95%, 0,58-0,67; $p<0,001$) como con arGLP1 (HR: 0,82; IC del 95%, 0,75-0,89; $p<0,001$) pero solo los iSGLT2 redujeron el riesgo de empeoramiento del FG, enfermedad renal terminal o muerte de causa renal (HR: 0,55; IC del 95%, 0,48-0,64; $p<0,001$). Los iSGLT2 redujeron la hospitalización por INC un 31% (HR; 0,69; IC del 95%, 0,61-0,79; $p<0,001$), pero no así los arGLP1-RA (HR 0,93; IC del 95%, 0,83-1,04; $p=0,20$).

Otro metaanálisis¹⁷⁵ revisando 27 estudios que incluyeron a 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 del 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 INC. 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 albúmina. No hubo incremento del riesgo de hipoglucemias graves, pancreatitis o cáncer de páncreas.

Intervención intensiva sobre la glucemia

En relación con los posibles beneficios CV tras un control glucémico intensivo, distintos metaanálisis observaron que el control intensivo de la glucemia (HbA1c < 7%) redujo el

riesgo de eventos CV en un 9% (HR: 0,91; IC del 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 CV^{176,177}. Otros metaanálisis^{178,179} 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 del 95%, 1,71-3,34). Un metaanálisis más reciente¹⁸⁰ concluye que, frente al tratamiento estándar, el tratamiento intensivo reduce el riesgo de infarto de miocardio no fatal (RR: 0,90; IC del 95%, 0,83-0,96), el de mortalidad CV (RR: 1,00; IC del 95%, 0,90-1,11) o el de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,72; IC del 95%, 0,46-1,14), pero no el de ictus no fatal (RR: 0,96; IC del 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 hipoglucemias¹⁸¹. Sin embargo, otra cohorte española de 5.016 pacientes con DM2 mayores de 70 años observó que los pacientes con HbA1c < 7% presentaron menor incidencia de morbimortalidad CV que los que tenían HbA1c 7-8% o mayor del 8%¹⁸².

Un concepto importante en la prevención de eventos CV 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 retrospectivas¹⁸³, con inclusión de 34.737 pacientes, los pacientes que tenían un HbA1c inferior al 6,5% en el primer año tras el diagnóstico de DM2 presentaron, a los 13 de años de seguimiento, un menor riesgo de eventos microvasculares y macrovasculares, y los pacientes con HbA1c \geq 7% presentaron un mayor riesgo de mortalidad, un aumento del 29% en pacientes con una HbA1c entre el 7 y el 8% y del 32% si la HbA1c era \geq 9.

Intervenciones multifactoriales

Respecto a la eficacia de una intervención multifactorial, los estudios UKPDS^{184,185} y STENO-2¹⁸⁶ mostraron la importancia del control de todos los factores de riesgo CV. En un metaanálisis, las intervenciones multifactoriales frente al control estándar mostraron una reducción del ictus no fatal (RR: 0,53; IC del 95%, 0,32-0,87), pero no de infarto de miocardio no fatal (RR: 0,66; IC del 95%, 0,38-1,03), de mortalidad CV (RR: 0,72; IC del 95%, 0,46-1,14) o de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,82; IC del 95%, 0,64-1,05).

Estrategias terapéuticas

Según las guías de práctica clínica más relevantes, en general se recomienda un tratamiento escalonado que empieza por metformina y va incorporando más fármacos orales (sulfonilureas, glitazonas, iDPP4 o iSGLT2) o inyectables (insulinas o arGLP1) si persiste el mal control. La guía del Primary Care Diabetes Europe (PCDE)¹⁸⁷ recomienda inicio de tratamiento combinado para evitar la inercia y mejorar el grado de control y la guía de semFYC¹⁸⁸ recomienda no esperar más de 3 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.

Asimismo, se proponen algoritmos adaptados a perfiles de personas con DM2 si coexiste ERC, obesidad o enfermedad CV. 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 enfermedad CV se deben priorizar fármacos que reduzcan la morbimortalidad CV.

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 Cataluña¹⁸⁹, en el período 2007-2013, analizando, respectivamente, a 257.072 y 343.969 personas con diabetes, la proporción de pacientes con HbA1c menor del 7% fue del 54,9% en 2007 y del 55,2% en 2013. Otro estudio en Reino Unido¹⁹⁰, realizado en el período 2012-2016, en 164 centros de atención primaria, mostraba un 46,7% de pacientes con HbA1c menor del 7%.

Entre las causas¹⁹¹, destacan la falta de adherencia terapéutica por parte del paciente y la inercia clínica¹⁹⁰ 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 período (*medication possession ratio* o MPR en inglés)¹⁹². Una revisión sistemática¹⁹³ mostró una MPR del 75,3% (IC del 95%, 68,8%-81,7%), con una proporción de pacientes con buena adherencia del 67,9% (IC del 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 del 95%, 0,71-0,76) con una incidencia de eventos CV un 26% menor en los pacientes tratados con iDPP4¹⁹⁴. Otro metaanálisis muestra que en personas con DM2 una buena adherencia se asocia con una reducción del riesgo de hospitalización, así como de la mortalidad por todas las causas¹⁹⁵. También debe destacarse que la adherencia a las guías de práctica clínica en atención primaria es baja¹⁹⁶.

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 revisando 53 artículos¹⁹⁷ 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 español¹⁹⁷ observó que no se realizaba intensificación en uno de cada 5 pacientes con mal control y que el 26% de los pacientes con HbA1c mayor del 7% permanecían sin intensificar su tratamiento después de 4 años de seguimiento.

En la [tabla 8](#) se recoge, de forma resumida, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre el manejo de la DM.

Tabla 8 Recomendaciones en diabetes mellitus tipo 2

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Prueba diagnóstica y control glucémico</i>		
Realizar cribado poblacional de DM2	Alta	Fuerte en contra
La prueba de cribado recomendada es la glucemia basal	Moderada	Débil a favor
La HbA1c es preferible para monitorizar el control de la glucemia en la persona con DM2	Moderada	Fuerte a favor
Un control adecuado de la diabetes debería estar entre un 7 y un 8% de HbA1c	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 <i>smartphones</i> (A1c Calculator Application) para el cálculo de objetivos individualizados ^a	Moderada	Débil a favor
<i>Tratamiento farmacológico</i>		
La metformina es el fármaco recomendado para el tratamiento inicial de la diabetes, salvo contraindicación o intolerancia	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
En prevención secundaria (pacientes con evento cardiovascular), el fármaco de elección asociado a metformina será un ISGLT2 (empaglifozina, canaglifozina) o un arGLP1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida) asociado o no a cualquier otro antidiabético, salvo contraindicación o intolerancia	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 la diabetes	Alta	Fuerte a favor
<i>Recomendaciones con menor evidencia</i>		
La periodicidad mínima de la determinación de la glucemia en población de riesgo es cada 4 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
<i>No existe suficiente evidencia para su recomendación</i>		
Control intensivo a todos los pacientes con diabetes	Alta	Fuerte en contra

^a 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>

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%¹⁹⁸, 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 enfermedad CV, incluidos los pacientes de alto riesgo CV y los pacientes diabéticos. En el estudio EUROASPIRE III en prevención primaria, el tratamiento antiagregante se había prescrito en el 22% de los pacientes de alto riesgo sin enfermedad CV y en el 28,2% de los diabéticos¹⁹⁹.

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 enfermedad CV previa (prevención secundaria) produce una reducción significativa de todos los episodios vasculares mayores y de la mortalidad CV y total²⁰⁰. En pacientes con alergia o intolerancia al AAS, el clopidogrel es la alternativa de elección²⁰¹.

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), 2 veces al día (en España solo está comercializado dipiridamol de liberación rápida)²⁰².

Prevención primaria

Se han publicado diferentes metaanálisis en prevención primaria de la enfermedad CV. Baigent et al.²⁰³ mostraron una reducción relativa de un 12% de todos los eventos CV (AAS 0,51% frente a 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% frente a control 0,23% por año; $p < 0,0001$). De Berardis et al.²⁰⁴ 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 enfermedad CV ni la mortalidad total, aunque, en un metaanálisis, la reducción observada alcanzó el límite de la significación (RR: 0,94; IC del 95%, 0,88-1,00; $p=0,05$)²⁰⁵. Un metaanálisis más reciente confirma la reducción no significativa de la mortalidad CV (RR 0,94, 0,83-1,05), con una reducción significativa de IAM (0,85, 0,73-0,99) y de ictus isquémico (0,81, 0,76-0,87), pero con un incremento importante del riesgo de hemorragias graves (1,43, 1,30-1,56)²⁰⁶.

Hemorragias

En el metaanálisis de Baigent et al. se observó un aumento significativo de riesgo de hemorragia mayor extracraneal con AAS (RR: 1,54; IC del 95%, 1,30-1,82; $p < 0,0001$), en su mayoría no fatal²⁰³. Respecto a los otros metaanálisis, uno de ellos mostró aumento significativo del riesgo de ictus hemorrágico (RR: 1,36; IC del 95%, 1,01-1,82; $p=0,04$), hemorragia mayor (RR: 1,66; IC del 95%, 1,41-1,95; $p < 0,00001$) y hemorragia gastrointestinal (RR: 1,37; IC del 95%, 1,15-1,62; $p=0,0003$)²⁰⁵, mientras que otro mostró el mismo incremento de riesgo, tanto para el ictus hemorrágico como para la hemorragia mayor²⁰⁷. El metaanálisis de Seshasai et al.²⁰⁸ mostró un exceso de riesgo del 70% del total de las hemorragias y del 30% de las hemorragias no menores.

Ácido acetilsalicílico y diabetes

Prevención de eventos isquémicos. Ninguno de los 5 metaanálisis que se centraban en pacientes diabéticos^{204,209-212} mostró un efecto protector significativo del AAS en la prevención de eventos CV. Todos los resultados favorecían al AAS (sin alcanzar significación estadística) y, en el metaanálisis de Butalia et al., la reducción de eventos resultó en el límite de la significación ($p=0,05$)²⁰⁹.

Hemorragias. Stavakis et al.²¹⁰ mostraron un aumento del riesgo de hemorragias mayores con AAS cuando utilizaban un estimador agrupado de efectos fijos (RR: 2,51; IC del 95%, 1,11-5,70; $p=0,028$); sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos cuando el estimador era de efectos aleatorios (RR: 3,02; IC del 95%, 0,48-18,86; $p=0,24$)²¹⁰. Del resto de metaanálisis, aun observando una tendencia a mayores hemorragias en el

grupo con AAS, ninguno de ellos resultó estadísticamente significativo^{204,209,211,212}.

Ácido acetilsalicílico e insuficiencia renal

Un análisis de subgrupos *post hoc* del estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT)²¹³ 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 CV y la mortalidad total en los pacientes con un FG ≥ 45 ml/min/1,73 m²²¹⁴.

Un metaanálisis²¹⁵ 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 CV 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^{216,217}.

Pacientes coronarios estables tratados mediante una intervención coronaria percutánea electiva. Se recomiendan 6 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 presentado un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) 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 (p. ej., exceso de riesgo de hemorragia). Se recomienda ticagrelor 90 mg, 2 veces al día, en pacientes con un moderado o alto riesgo isquémico (como haber tenido elevación de troponinas), independientemente del tratamiento inicial. Se recomienda prasugrel 10 mg, una dosis diaria, en los pacientes con anatomía coronaria conocida tratados con 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 presentado un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) tratados mediante una intervención coronaria percutánea^{218,219}. 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 (p. ej., 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 meses²²⁰ 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 riesgo de eventos isquémicos que los que alcanzaban 12 o más meses. Por contra, los pacientes que seguían un tratamiento con doble antiagregación más de 12 meses observaron una reducción de las complicaciones isquémicas, especialmente la trombosis del *stent* y la incidencia de nuevos infartos; sin embargo, aumentaban las complicaciones hemorrágicas con riesgo de muerte.

Pacientes con revascularización miocárdica mediante cirugía (bypass coronario). Se recomienda 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 CV crónica y estable, ya sea coronaria o de otra localización, no es más eficaz que el AAS solo en la reducción de nuevos episodios CV²²¹.

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 por vía 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 por vía oral de por vida.

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

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

Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y síndrome coronario agudo

En los pacientes con un HAS-BLED ≤ 2 se debe considerar la triple terapia durante 6 meses, seguida de un anticoagulante por vía 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 9](#) 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) afecta al 1-2% de la población general, más cerca del 2% debido al infradiagnóstico y a la cada vez más reconocida fibrilación subclínica^{222,223}. Se ha estimado, a través de un amplio estudio poblacional de la Sociedad Española de Cardiología²²⁴, que un 4,4% de la población española mayor de 40 años presenta FA, lo que supone que más de 1 millón de personas en España presenta FA en sus distintas formas clínicas. En muchas ocasiones, la arritmia es silente o episódica, y tarda tiempo en diagnosticarse, de modo que en muchos casos se reconoce de forma casual en pacientes asintomáticos o con escasos e inespecíficos síntomas²²⁵.

La complicación más grave de la FA es el ictus cardioembólico; sin embargo, los ictus relacionados con la fibrilación son, en gran medida, potencialmente prevenibles con el tratamiento anticoagulante.

Prueba diagnóstica

El diagnóstico de la FA es electrocardiográfico.

Ya que, con raras excepciones, la fibrilación produce un pulso arritmico, se ha planteado que la toma de pulso periférico podría ser una buena aproximación a su reconocimiento precoz. Para el cribado de la FA se han planteado distintas estrategias, de tipo oportunista o de tipo sistemático en población de riesgo (p. ej., mayores de 65 años, el grupo de mayor riesgo de presentar fibrilación y sus complicaciones) a través de la toma de pulso en la consulta, toma de presión por AMPA con dispositivos validados²²⁶ (avalado por el NICE)²²⁷ o de la realización de un electrocardiograma (ECG) directamente.

La toma de pulso (y realización de un ECG si este es irregular) es más económica, accesible y no supone ningún riesgo para el paciente ni exige dispositivos adicionales.

La detección de la FA permitiría instaurar tratamiento anticoagulante en los pacientes con riesgo embólico asociado según las recomendaciones de las guías²²⁸⁻²³⁰ y, de este modo, reducir las complicaciones tromboembólicas.

Evidencia científica

Distintos estudios han evaluado el cribado de la FA en población de riesgo, generalmente desde atención primaria que involucra a profesionales de enfermería, médicos de familia o ambos^{231,232}. El estudio de mayor tamaño y con un diseño apropiado (ensayo clínico multicéntrico por conglomerados, aleatorizado y controlado) fue realizado en Reino Unido en población atendida en 50 centros de atención primaria²³³. Se distribuyó a aleatoriamente 14.802 pacientes con edad > 65 años a uno de los siguientes 3 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 citaba mediante carta a los pacientes para realizar un ECG).

Tabla 9 Recomendaciones en antiagregación

	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
AAS en prevención secundaria. 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
AAS en prevención primaria. 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	Baja	Débil a favor
Clopidogrel como alternativa al AAS. El tratamiento con clopidogrel está indicado en casos de alergia o intolerancia al AAS	Moderada	Fuerte a favor
Doble antiagregación en pacientes coronarios estables tratados mediante ICP electiva. Se recomienda AAS y clopidogrel durante un mes si se trata de un <i>stent</i> convencional (<i>bare metal stent</i>) y durante 6 meses si se trata de un <i>stent</i> liberador de fármaco (<i>drug-eluting stent</i>). Después de este período se recomienda AAS de forma indefinida	Alta	Fuerte a favor
Doble antiagregación en pacientes que han presentado un SCASEST tratados mediante una ICP con <i>stent</i> liberador de fármaco. Se recomienda AAS 75-100 mg y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 durante 12 meses: – Ticagrelor 90 mg 2 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
Doble antiagregación en pacientes que han presentado un IAMCEST tratados mediante una IPC con <i>stent</i> liberador de fármaco. 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 por vía oral adicional, se debe utilizar clopidogrel	Alta	Fuerte a favor
Inhibidores de la bomba de protones. Se recomiendan en los pacientes tratados con doble antiagregación y con un riesgo alto de padecer una hemorragia gastrointestinal	Moderada	Fuerte a favor
Triple terapia (anticoagulante y doble antiagregación). Se recomienda en los pacientes con firme indicación de anticoagulación por vía 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.

La variable principal del estudio fue el número de nuevos casos diagnosticados de fibrilación y se observaron diferencias significativas entre los grupos de intervención y control, de forma que, cuando se realizaba cualquier cribado, se detectaban más personas con FA que con la práctica clínica habitual (un 64% más). En cambio, no se apreciaron diferencias en la detección de FA nueva entre el cribado sistemático y el oportunista.

La estrategia oportunista mediante toma de pulso permitió detectar similar número de pacientes con FA que el cribado sistemático con ECG y se sugirió este 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 del 60% de que la detección en mayores de 65 años (frecuencia anual en el modelo) sea rentable, tanto en varones como en mujeres²³⁴.

El estudio DOFA, ensayo clínico multicéntrico realizado en atención primaria en España²³⁵, 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.

En atención primaria se atienden y se siguen (tanto en consulta médica como de enfermería) pacientes con uno o múltiples factores de riesgo CV, también ligados a una mayor incidencia de FA²²⁵. La práctica de la toma del pulso con el objetivo de detectar irregularidad puede ser una práctica con bajo coste y alta rentabilidad clínica²³⁶. Debe tenerse

en cuenta que el uso cada vez mayor de los sistemas oscilométricos para la medición de la PA puede suponer una pérdida de oportunidad en la detección si no se toma el pulso adicionalmente.

No existe una evidencia directa de que la toma de pulso tenga un impacto en la reducción de episodios tromboembólicos, pero hay claros indicios de que esto debe ser así 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 clínica²²³.

Un estudio realizado en Holanda, 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 período 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 calidad²³⁶.

Fármacos

El tratamiento anticoagulante por vía oral puede realizarse con agentes antivitamina K (acenocumarol, warfarina), que tienen indicación en cualquier tipo de FA (valvular o no valvular), o bien con los nuevos anticoagulantes de acción directa (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán), que no precisan monitorización y han demostrado una similar eficacia a los agentes antivitamina K con menos complicaciones hemorrágicas graves, como la hemorragia intracraneal²³⁷. Estos agentes no están indicados en la FA valvular²²⁸⁻²³⁰.

La indicación del tratamiento anticoagulante se realiza sobre la base del riesgo embólico del paciente (estimado mediante escalas apropiadas como CHA2DS2-VASc Score cuando > 2), cuando se estima que este es superior al riesgo de hemorragia inherente a la propia anticoagulación.

Otras recomendaciones

La European Society of Cardiology²²⁸ y la AHA/American Stroke Association²³⁰ recomiendan el cribado oportunista mediante la toma de pulso en población de riesgo (mayores de 65 años, mujeres mayores de 75 años), con un grado de recomendación I-B.

Una revisión Cochrane publicada en 2016²³⁸ sigue reconociendo la eficacia del cribado para el diagnóstico precoz de la FA, aunque sugiere la necesidad de futuras investigaciones para evaluar el impacto sobre los resultados clínicos, así como nuevos posibles métodos de cribado.

En octubre del 2017 se publicó un documento de consenso de la European Heart Rhythm Association (EHRA), en el que participaron la Heart Rhythm Society (HRS), la Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) y la Sociedad Latino-americana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE)²³⁹. En dicho documento se establece la

Tabla 10 Recomendaciones sobre el cribado de la 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

recomendación de cribado oportunista con toma de pulso a mayores de 65 años y plantea que se podría considerar el cribado sistemático con ECG a mayores de 75 años o personas con factores de riesgo de accidente cerebrovascular agudo.

Conclusiones

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

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

En la [tabla 10](#) se recoge, de forma resumida, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación sobre el cribado de FA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [consultado 30 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/index.htm>.
2. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:171-90.

3. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12–85. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>.
4. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Hisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
5. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2015.11.034>.
6. Barrios V, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Pallares V. Evolution of clinical profile, treatment and blood pressure control in treated hypertensive patients according to the sex from 2002 to 2010 in Spain. *J Hypertens*. 2015;33:1098–107.
7. 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.
8. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Gijón-Conde T, Ruilope LM, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:453–61.
9. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295–304.
10. Martín-Rioboó E, García Criado E, Perula de Torres LA, Ceacalvo L, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. Prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda e fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHIVA. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:243–50.
11. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8.
12. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR, en Nombre del Grupo de Investigadores EDICONDIS-ULISEA. 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.
13. Soriguer H, 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;55:88–93.
14. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A, et al. Differences in the cardio-metabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: results from the econtrol study. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:131709. doi: 10.1155/2014/131709.
15. Hernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241–8.
16. Amor AJ, Masana L, Soriguer H, Goday A, Calle-Pascual A, Gaztambide S, et al., en nombre del grupo de estudio Di@bet.Es. Estimación del riesgo cardiovascular en España según la guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:417–25.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
18. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al., en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Publica*. 2016;90:e1–24.
19. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:181–205.
20. Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, et al. Evaluación de la validez de las funciones SCORE de bajo riesgo y calibrada para población española en las cohortes FRESCO. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:274–82.
21. Vega Alonso AT, Ordax Díez A, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S, García Palomar P. Validación del índice SCORE y el SCORE para personas mayores en la cohorte de riesgo de enfermedad cardiovascular en Castilla y León. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36:184–92.
22. Bertomeu-González V, Soriano Maldonado C, Bleda-Cano J, Carrascosa-Gonzalvo S, Navarro-Perez J, López-Pineda A, et al. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2019;290:80–6.
23. Marrugat J, Solanas P, d'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253–61.
24. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40–7.
25. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66–74.
26. 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 (Engl. Ed.)*. 2019;72:562–8.
27. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J*. 2020;41:1190–9.
28. Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2019;40:2899–906.
29. 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*. 2019;73:e13389.
30. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–646.
31. Lin JS, Evans CS, Johnson E, Redmon N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:281–97.

32. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Fondón León C, Lobos-Bejarano JM, Martín Riobó E, et al., Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018. Aten Primaria. 2018;50 Suppl 1:4–28.
33. 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.
34. Bakris GL, Sorrentino MJ. Hypertension. A companion to Braunwald's Heart Disease. 3rd ed Philadelphia: Elsevier; 2018, editores.
35. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation. 2005;111:697–716.
36. Stergiou G, Mengden T, Padfield PL, Parati G, O'Brien E, Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Self-monitoring of blood pressure at home. BMJ. 2004;329:870–1.
37. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32:1359–66.
38. 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;55:195–200.
39. 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;71:1269–324.
40. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al., SPRINT Research Group. Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373:2103–16.
41. 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;37:1393–400.
42. Schwalm JD, McCready T, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): A cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2020;394:1231–42.
43. 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, MD: Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services; 2020.
44. Clement DL, de Buyzere ML, de Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Office versus ambulatory pressure study investigators prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med. 2003;348:2407–15.
45. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation. 2005;111:1777–83.
46. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: A population-based study. Hypertension. 2005;45:499–504.
47. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non cardiovascular mortality: The Ohasama study. Hypertension. 2005;45:240–5.
48. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: A cohort study. Lancet. 2007;370:1219–29.
49. Staessen JA, Li Y, Hara A, Asayama K, Dolan E, O'Brien E. Blood pressure measurement. Anno 2016. Am J Hypertens. 2017;30:453–63.
50. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Gijón-Conde T, Ruilope LM, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17:453–61.
51. Beyhaghi H, Viera AJ. Comparative cost-effectiveness of clinic, home, or ambulatory blood pressure measurement for hypertension diagnosis in US adults. A modeling study. Hypertension. 2019;73:121–31.
52. Martín-Riobó E, Pérula de Torres LA, Lobos-Bejarano JM, Brotons Cuixart C, García Criado EI, et al., MAMPA, PAPPS Study Groups. Knowledge, availability, and use of ambulatory and home blood pressure monitoring in primary care in Spain: The MAMPA study. J Hypertens. 2018;36:1051–8.
53. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in adults: Diagnosis and management NICE guideline. Published: 28 August 2019 [consultado 30 Jul 2020] Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng136.
54. 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.
55. Ziv A, Vogel O, Keret D, Pintov S, Bodenstern E, Wolkomir K, et al. Comprehensive Approach to Lower Blood Pressure (CALM- BP): A randomized controlled trial of a multifactorial lifestyle intervention. J Hum Hypertens. 2013;27:594–600.
56. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315–81.
57. Lim GB. Hypertension: Low sodium and DASH diet to lower blood pressure. Nat Rev Cardiol. 2018;15:68.
58. 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;378:e34.
59. Domenech M, Román P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: One-year randomized, clinical trial. Hypertension. 2014;64:69–76.
60. Lana A, Banegas JR, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-García E. Association of dairy consumption and 24-hour blood pressure in older adults with hypertension. Am J Med. 2018;131:1238–49.
61. 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.
62. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957–67.
63. 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.
64. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al., Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:184–91.
 65. Lonn EM, Bosch J, Lopez-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;374:2009–20.
 66. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
 67. 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.
 68. Brotons Cuixart C. Mejoremos la predicción del riesgo coronario en España [Let's improve coronary risk prediction in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):225–7.
 69. 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.
 70. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: Results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389:2226–37.
 71. 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.
 72. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin*. 2010;28:609–22.
 73. Roas S, Bernhart F, Schwarz M, Kaiser W, Noll G. Antihypertensive combination therapy in primary care offices: Results of a cross-sectional survey in Switzerland. *Int J Gen Med*. 2014;7:549–56.
 74. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124–31.
 75. Volpe M, Gallo G. To whom recommend intensive treatment for hypertension? *Eur Heart J Supplements*. 2020;22 Suppl E:E167–72.
 76. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang Panjabi Sl. 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.
 77. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials*. 2014;11:532–46.
 78. Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, Evans GW, Capes S, Corson MA, et al. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:44i–i55.
 79. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, Turana Y, Chia YC, Park S, et al., Hypertension Cardiovascular Outcome Prevention Evidence in Asia (HOPE Asia) Network. COVID-19 and hypertension-evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;9, <http://dx.doi.org/10.1111/jch.13917>.
 80. 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.
 81. Ruilope LM, Tamargo J, Ruiz-Hurtado G. Renin-angiotensin system inhibitors in the COVID-19 pandemic: Consequences of antihypertensive drugs. *Eur Heart J*. 2020;41:2067–9.
 82. Grupo de Hipertensión de SEMFYC. Posicionamiento sobre hipertensión y coronavirus [consultado 10 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.semfyc.es/grupos/covid-19-y-tratamiento-con-ieca-ara-ii>.
 83. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Comunicado urgente de la SEH-LELHA sobre el manejo del paciente hipertenso en tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona y su relación con el covid-19 [consultado 10 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.seh-lelha.org/covid-19>.
 84. 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 TASMINE-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799–808.
 85. 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;14:e1002389.
 86. 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.
 87. Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E, López-García-Ramos L, Carlos Pastoriza Vilas J, Baladonedo Suárez A, et al., Compliance Group of Spanish Society of Hypertension (SEH-LELHA). Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:167–73.
 88. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
 89. Naci H, Brughts 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.
 90. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
 91. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al., 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;371:117–25.
 92. 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.
 93. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, d'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090–9. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1122.

94. 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.
95. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
96. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, 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;137:1571–82.
97. 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;376:1713–22.
98. 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;379:2097–107.
99. 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;137:338–50.
100. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1167–76.
101. 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.
102. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:133–44.
103. 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;316:2373–84.
104. 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.
105. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633–43.
106. 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;39:374–81.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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;7:CD003177. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 30;11:CD003177.
111. 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.
112. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006;296:1885–9.
113. 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;380:11–22.
114. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al., REDUCE-IT Investigators. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1159–61.
115. 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.
116. Alvarez-Guisasola F, Cebrián-Cuenca AM, Cos X, Ruiz-Quintero M, Millaruelo JM, Cahn A, et al. Calculating individualized glycaemic targets using an algorithm based on expert worldwide diabetologists: Implications in real-life clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34.
117. 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;55:88–93.
118. 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.
119. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
120. 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;10:2765, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>.
121. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012;35:774–9.
122. Rao Kondapally Seshasai S, 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.
123. 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.
124. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA.* 2014;311:1225–33.
125. 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.
126. 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.
 127. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): A cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1741–8.
 128. Knowler WC, Barrett-Connor E, Howler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
 129. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al., Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–50.
 130. 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.
 131. 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.
 132. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537–44.
 133. 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.
 134. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Nygren P, Hu R. Screening for type 2 diabetes: Update of 2003 systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence synthesis n.º 61. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
 135. Hemmingsen B, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Roqué I, Figuls M, Metzendorf MI, Richter B. 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;12:CD003054.
 136. 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.
 137. Costa B, Barrio H, Piñol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al., DE-PLAN-CAT/PREDICE Research Group. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med*. 2013;11:45.
 138. Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteve I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. Validación del FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:371–6.
 139. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): A cluster-randomised trial. *Lancet*. 2011;378:156–67.
 140. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Howler SE, Hamman RH, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenne-man AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–86.
 141. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*. 2012;35:731–7.
 142. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD005268.
 143. Cradock KA, ÓLaighin G, Hinucane HM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14:18.
 144. 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.
 145. 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.
 146. 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.
 147. Seong JM, Choi NK, Shin JY, Chang Y, Kim YJ, Lee J, et al. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10:e0124287.
 148. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, Chu H, Kuo SC, Lee YJ, et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2015;163:663–72, <http://dx.doi.org/10.7326/M15-0308>.
 149. 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.
 150. 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.
 151. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:740–51.
 152. 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.
 153. 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(19):1544–51.
 154. 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.
155. Zhuang XD, He X, Yang DY, Guo Y, He JG, Xiao HP, et al. 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.
 156. 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.
 157. 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.
 158. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al., CARMELINA Investigators. Effect of lina-glipitin 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;32:69–79.
 159. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al., for the CAROLINA Investigators. 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.
 160. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint 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.
 161. 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.
 162. 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(22):2516–27.
 163. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al., DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
 164. 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.
 165. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al., LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 166. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al., SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
 167. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al., Harmony Outcomes committees and investigators. 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.
 168. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al., ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
 169. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al., EXSCeL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
 170. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al., REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–30.
 171. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al., PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51.
 172. 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.
 173. 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.
 174. 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.
 175. 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 [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Mar;8(3):e2]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776–85.
 176. 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.
 177. 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.
 178. 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.
 179. Hemmings B, Luund S, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C. 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.
 180. Seidu S, Achana HA, Gray J, Davies MJ, Khunti K. Systematic review or meta-analysis. 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.
 181. Rodríguez-Poncelas A, Barrot-de la-Puente J, Coll de Tuero G, López-Arpí C, Vlachos 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.
 182. Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Cebrián-Cuenca AM, Álvarez-Guisola 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Prim Care Diabetes.* 2020;S1751-9918:30215–21.

183. 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.
184. 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.
185. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;580–91.
186. 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Prim Care Diabetes*. 2020;S1751-9918:30189–93.
187. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2019;51:442–51.
188. 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.
189. 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.
190. Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillen VF, Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Caballero-Martínez F, Álvarez-Guisasola F, et al., "Integrated Management of Type 2 Diabetes Mellitus" Research Group. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract*. 2013;67:888–94.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. Pepió Vilaubí JM, Orozco-Beltrán D, Gonçalves AQ, Rodríguez Cumplido D, Aguilar Martín C, Lopez-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.
196. 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.
197. 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.
198. Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al., EUROASPIRE Study Group. 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.
199. Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyorala K, Reiner Y, et al., EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530–40.
200. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al., 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.
201. 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.
202. Huentes B, Gallego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy H, Roquer J, et al., Committee of the Cerebrovascular Diseases Study Group of The Spanish Neurological. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurología*. 2014;29:168–83.
203. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess*. 2013;17(43):1-253.
204. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GH, Pellegrini H, 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. Erratum in: *BMJ*. 2010;340:c374.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25.
210. Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, Wayangankar S, Thadani U. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2011;341:1–9.
211. Younis N, Williams S, Ammori B, Soran H. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: A meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1459–66.
212. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:211–8.
213. HOT Study GroupHansson L, Yanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–62.

214. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull H, 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.
215. Palmer SC, di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini H, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445–59.
216. Windecker S, Kolh P, Alfonso H, Collet JP, Cremer J, Halk 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.
217. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti H, et al., ESC Scientific Document Group. 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.
218. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa H, Jeppsson A, et al., ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:213–60.
219. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al., ESC Scientific Document Group. 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*. 2017;39:119–77.
220. Navarese EP, Andreotti H, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
221. Bhatt DL, Hox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al., CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–17.
222. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5.
223. 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.
224. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al., OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2014;67:259–69.
225. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. en nombre de los Investigadores del Estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España). 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.
226. 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.
227. 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>.
228. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EUROPACE*. 2016;18:1609–78.
229. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: Management. NICE. 2014 [consultado 26 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180>.
230. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al., ACC/AHA Task Force Members. 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.
231. Wheeldon NM, Tayler DI, Anagnostou E, Cook D, Wales C, Oakley GDG. Screening for atrial fibrillation in primary care. *Heart*. 1998;79:50–5.
232. 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.
233. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, 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.
234. 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 people aged 65 and over: The SAFE study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2004;4:12.
235. González Blanco V, Pérula de Torres LA, Martín Rioboó E, Martínez Adell MÁ, Parras Rejano JM, González Lama J, et al., grupo de estudio colaborativo DOFA-AP. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Moran PS, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database System Rev*. 2016:CD009586.
239. Mairesse GH, Moran P, van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al., ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: A European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace*. 2017;19:1589–623.