

Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



GRUPOS DE EXPERTOS DEL PAPPS

Recomendaciones preventivas cardiovasculares

Antonio Maiques Galán, Carlos Brotons Cuixart, Fernando Villar Álvarez, Jorge Navarro Pérez, José María Lobos-Bejarano, Ricardo Ortega Sánchez-Pinilla, Enrique Martín Rioboó, José Ramón Banegas Banegas, Domingo Orozco-Beltrán y Vicente Gil Guillén

Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS

Introducción

El Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) presenta la séptima actualización de las recomendaciones preventivas cardiovasculares¹⁻⁷ que desde el año 1997 viene publicando. El objetivo de este trabajo es ofrecer recomendaciones de cribado, control y tratamiento de las actividades preventivas cardiovasculares.

También se presenta, como en anteriores ediciones, una guía clínica resumida de actuación sobre los factores de riesgo más importantes basada en la revisión previa y en la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica en su adaptación Española del CEIPC 2008⁸.

En esta edición de las recomendaciones preventivas cardiovasculares se han graduado las recomendaciones basadas en la clasificación de la US Preventive Services Task Force elaborada después de mayo de 2007⁹.

Cribado de la hipertensión arterial

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La importancia epidemiológica y clínica de los factores de riesgo cardiovascular (RCV), como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la diabetes se describen en el reciente estudio ENRICA¹⁰. Se trata de un estudio descriptivo, transversal, representativo de la población española mayor de 18 años, donde se describe la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de cada factor de riesgo. La tabla 1 mues-

tra que la HTA es el segundo factor de riesgo más prevalente, conocido, tratado en conocidos y controlado en tratados comparado con la hipercolesterolemia y la diabetes.

Prueba diagnóstica

La toma de la presión arterial (PA) en el consultorio (usando un manguito apropiado para el brazo con esfigmomanómetro de mercurio, aneroide calibrado o electrónico validado y con varias determinaciones en varias semanas), cuando se realiza correctamente, es la prueba de cribado de referencia. Este método diagnóstico está relacionado con el RCV y, además, es el que se utiliza en la mayoría de los ensayos clínicos de tratamiento con fármacos antihipertensivos.

Las otras pruebas diagnósticas que se utilizan actualmente son la automedida de la PA en domicilio o la monitorización ambulatoria de la PA. Estas pruebas parecen tener una mejor correlación con el RCV^{11,12} o con la afectación de órganos diana¹³ que la PA tomada por personal sanitario. Sin embargo, esta toma que se utiliza como comparadora generalmente corresponde a una o escasas determinaciones de la PA, o cumple parcialmente con los requisitos diagnósticos mencionados¹².

Revisión de la evidencia

Las intervenciones no farmacológicas como la pérdida de peso¹⁴, practicar ejercicio físico aeróbico, reducir el consumo de alcohol o la sal de la dieta consiguen un descenso moderado de las cifras de PA¹⁵. Sin embargo, ninguno de los múltiples ensayos clínicos que han evaluado la efectividad del tratamiento no farmacológico ha incluido objetivos finales de morbimortalidad. Un reciente metaanálisis que anali-

zó los estudios que utilizaban el consejo o la educación sanitaria para modificar más de un factor de RCV con el objetivo de reducción de la morbimortalidad coronaria, sólo encontró resultados positivos en pacientes de alto riesgo, hipertensos o diabéticos, y no en el total¹⁶.

El tratamiento farmacológico de la HTA es eficaz para reducir la enfermedad cerebrovascular, principalmente, la isquémica del corazón, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total¹⁷. Con respecto a estos resultados, no hay diferencias sustanciales entre los distintos fármacos utilizados como primer escalón terapéutico (diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II])^{18,19}. De esta forma, su efecto preventivo depende más de la reducción de la PA que de los efectos pleiotrópicos específicos de cada fármaco. La edad del paciente²⁰, incluso en mayores de 80 años²¹, o la comorbilidad asociada tampoco suponen claros elementos diferenciales para utilizar uno u otro fármaco^{19,22}.

En el momento actual, no hay evidencias firmes que avallen el uso de 2 o más fármacos en combinación como primer escalón terapéutico, ya que provienen de estudios de casos y controles²³ o de reducción de resultados intermedios, como es el descenso de la PA²⁴.

Tampoco disponemos de evidencias relevantes que aclaren cuál es la mejor combinación de fármacos. Por un lado, la combinación de un IECA con un fármaco antagonista del calcio reduce más los episodios cardiovasculares que la asociación de un diurético con un IECA²⁵; por otro, las evidencias no aconsejan la asociación de un IECA o ARA-II²⁶ o de estos fármacos con el aliskiren, por la ausencia de beneficios y por un aumento significativo del número de problemas cardiovasculares y renales^{27,28}.

Alcanzar un objetivo de PA más bajo (< 130/80 mmHg) frente al estándar (140-160/90-100 mmHg) no reduce la morbilidad o mortalidad. En diabéticos, el estudio ACCORD²⁹ y 2 metaanálisis recientes^{30,31}, no demostraron el beneficio de reducir la PA por debajo de 130/80 mmHg. Finalmente, tampoco en la insuficiencia renal las evidencias muestran la necesidad de alcanzar los objetivos más bajos de PA³².

Recomendación

Cribado de la hipertensión arterial	Grado de recomendación
La prueba diagnóstica recomendada para el diagnóstico de la HTA es la PA tomada en clínica	A
Se recomienda tomar la PA, al menos, una vez hasta los 14 años de edad; cada 4 o 5 años desde los 14 hasta los 40 años de edad, y cada 2 años a partir de los 40 años, sin límite superior de edad	A
Diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA o ARA-II se recomiendan como primer escalón terapéutico	A
La combinación de IECA con los ARA-II o de éstos con el aliskiren no se recomienda	D
El objetivo de control de la HTA es una PA < 140/90 mmHg	A

Tabla 1 Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial en el total de la población y por sexo en España¹⁰

Concepto	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Prevalencia (%)	33,1	38,5	27,8
Conocimiento (%)	59,4	53,8	67,1
Tratamiento en conocidos (%)	78,7	74,2	83,7
Control en tratados (%)	46,3	45,0	47,6

Prevalencia de hipertensión arterial: presión arterial (PA) sistólica > 140 mmHg y/o PA diastólica > 90 mmHg o en tratamiento farmacológico.
Hipertensión arterial (HTA) conocida: HTA y referida por el sujeto.
HTA tratada: HTA conocida y tratada farmacológicamente.
HTA controlada: HTA tratada y con cifras < 140/90 mmHg.
El conocimiento se calculó en los individuos considerados hipertensos por las cifras de PA o por estar con medicación antihipertensiva.

Cribado de la dislipemia (tabla 2)

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La hipercolesterolemia es el factor de riesgo más prevalente y afecta al 50% de la población española, sin embargo es el menos conocido (50%) y el menos tratado (41,7%)³³.

Prueba diagnóstica

El incremento del colesterol total (CT) sérico aumenta el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular³⁴ mientras que el incremento del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) lo reduce^{34,35}.

La prueba recomendada para el cribado de la dislipemia es la determinación del CT acompañado del cHDL, ya que permite calcular mejor el RCV³⁵. Se considera hipercolesterolemia límite cuando tiene cifras de CT sérico entre 200 y 249 mg/dl e hipercolesterolemia definida a partir de cifras \geq 250 mg/dl. Sin embargo, las cifras de CT tienen que contextualizarse en función del RCV.

Revisión de la evidencia

Una reciente revisión de los estudios de intervención dietética concluye que la reducción de las grasas saturadas sin reducir el total de grasas de la dieta consigue una disminución moderada de los episodios cardiovasculares (14%; riesgo relativo [RR]: 0,86; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,77-0,96)³⁶.

Con respecto al tratamiento farmacológico, las estatinas obtienen una reducción del RCV en forma de una relación lineal con el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL en mmol/l); de esta forma, descensos de 1 mmol/l (39 mg/dl) del cLDL determinan una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio e ictus mortal o no y recibir un tratamiento de revascularización) de un 21%. Este resultado se obtiene uti-

lizando dosis estándar de estatinas, es decir, las utilizadas en la mayoría de los ensayos clínicos que comparan las estatinas frente a placebo (pravastatina 40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, fluvastatina 80 mg/día y atorvastatina 10 mg/día)³⁷. Además de los episodios cardiovasculares mayores, las estatinas reducen la mortalidad total, cardiovascular, coronaria y los ictus isquémicos³⁷, pero sin efecto en los ictus hemorrágicos³⁸.

Los beneficios en prevención de la enfermedad cardiovascular con estatinas se obtienen en diferentes grupos de población. Entre estos se encuentran los pacientes con enfermedad cardiovascular³⁷ o cerebrovascular³⁸, los diabéticos³⁹, los que no tienen enfermedad cardiovascular pero presentan algún factor de riesgo^{40,41} y en varones o mujeres⁴².

Comparados con las dosis estándares de estatinas, descensos más intensos del cLDL utilizando dosis altas consiguen beneficios adicionales en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, la magnitud del beneficio es menor que el obtenido al comparar el tratamiento de una estatina frente al grupo sin tratamiento^{43,44}.

Entre los otros fármacos hipolipemiantes están las resinas y ezetimiba, que reducen fundamentalmente el cLDL, la niacina, que aumenta el cHDL, y los fibratos, que reducen los triglicéridos. En general, las estatinas constituyen la piedra angular del tratamiento de la dislipemia y los otros fármacos tienen su principal indicación cuando se asocian a una estatina. Sin embargo, los estudios que comparan el efecto de añadir otro fármaco hipolipemiente a una población tratada con estatinas obtienen beneficios escasos o nulos. Así, la ezetimiba reduce los episodios cardiovasculares isquémicos que eran considerados como un objetivo secundario del estudio⁴⁵, y la combinación con fibratos⁴⁶ o niacina⁴⁷ no incrementa el beneficio conseguido con la estatina sola.

Recomendación

Cribado de la dislipemia	Grado de recomendación
Se recomienda el cribado poblacional de la dislipemia al menos una vez en los varones antes de los 35 años y en las mujeres antes de los 45 años de edad; después, cada 5 o 6 años hasta los 75 años de edad, y en las personas mayores de 75 años se realizará una determinación si no se les había practicado ninguna anteriormente	A
Las estatinas a dosis estándar constituyen el tratamiento básico de la dislipemia	A
Las estatinas a altas dosis estarían recomendadas en pacientes con cardiopatía isquémica y, sobre todo, con un síndrome coronario agudo	A
La combinación con ezetimiba puede ser una alternativa al tratamiento con dosis altas de estatinas	B
No existen suficientes evidencias para recomendar la asociación de una estatina con un fibrato o niacina	C

Tabla 2 Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipercolesterolemia en el total de la población y por sexo en España³³

Concepto	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Prevalencia (%)	50,3	48,4	52,1
Conocimiento (%)	50,0	51,5	48,6
Tratamiento en conocidos (%)	41,7	40,7	42,8
Control en tratados (%)	52,9	59,5	46,8

Prevalencia de hipercolesterolemia: colesterol total (CT) elevado en sangre (> 200 mg/dl) o en tratamiento farmacológico.
 Hipercolesterolemia conocida: CT elevado medido y referido por el sujeto.
 Hipercolesterolemia tratada: CT elevado conocido y tratado farmacológicamente.
 Hipercolesterolemia controlada: CT tratado con cifras < 200 mg/dl.
 El conocimiento se calculó en los individuos considerados hipercolesterolémicos por las cifras de CT o por estar con medicación hipolipemiente.

Cribado de la diabetes mellitus

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La prevalencia de diabetes en España es de un 6,9%, mayoritariamente conocida (79,5%), tratada (85,5%) y controlada (69%), tal como se muestra en la tabla 3⁴⁸.

Un potente estudio poblacional (Cataluña)⁴⁹ describe a la población con diabetes tipo 2 con unos valores medios de 68,2 años de edad, 6,5 años de evolución de la enfermedad, glucohemoglobina (HbA1c) de 7,15%, PA de 137,2/76,4 mmHg, cLDL de 112,5 mg/dl e índice de masa corporal de 29,6 kg/m²; tenía antecedentes de enfermedad isquémica de miocardio un 11,3%, de enfermedad cerebrovascular un 6,5% y de enfermedad arterial periférica un 2,9%; de los que estaban en prevención primaria tenía buen control (A1c ≤ 7%, PA ≤ 130/80 mmHg y cLDL < 130 mg/dl) un 12,9%, y de los que estaban en prevención secundaria tenía buen control (A1c ≤ 7%, PA ≤ 130/80 mmHg y cLDL < 100 mg/dl) un 12,1%.

Prueba diagnóstica

La prediabetes (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) y la diabetes se diagnostican mediante la medición de la glucemia basal en ayunas, la medición a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa o mediante la medición de la HbA1c (tabla 4).

Dependiendo del conjunto de estudios analizados, la glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa se asocian con muy modestos incrementos en el riesgo de enfermedad cardiovascular⁵⁰. La glucemia basal alterada 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 intolerancia a la glucosa un RR de 1,20 (IC del 95%, 1,07-1,34).

Revisión de la evidencia

Las intervenciones en estilo de vida⁵¹ y, en menor medida, con metformina producen pérdida de peso y previenen o retrasan la diabetes⁵².

Los análisis en población con diabetes tipo 2 señalan un mayor RCV y una clara reducción de éste con estrategias terapéuticas basadas en el control de los lípidos y de la PA, a las que se sumaría, en menor medida, la del control glucémico⁵³. Tras diversas revisiones sistemáticas sobre la prevención cardiovascular mediante un control intensivo de la glucemia con resultados dispares⁵⁴⁻⁵⁶, un último metaanálisis⁵⁷ muestra beneficios limitados del tratamiento hipoglucemiante intensivo en la mortalidad por cualquier causa y en las muertes por causa cardiovascular. La relación beneficio-riesgo del tratamiento hipoglucemiante intensivo en la prevención de episodios macrovasculares y microvasculares resulta incierta. El daño asociado con hipoglucemia severa puede contrarrestar el beneficio potencial del tratamiento hipoglucemiante intensivo. De 34.533 pacientes, 18.315 recibieron tratamiento hipoglucemiante intensivo y 16.218 tratamiento estándar; el tratamiento intensivo no afectó significativamente la mortalidad por cualquier causa (RR: 1,04; IC del 99%, 0,91-1,19) o la muerte cardiovascular (RR: 1,11; IC del 99%, 0,86-1,43); el tratamiento intensivo, sin embargo, se asoció con reducciones en el riesgo de infarto de miocardio no fatal (RR: 0,85; IC del 99%, 0,74-0,96; $p < 0,001$) y microalbuminuria (RR: 0,90; IC del 99%, 0,85-0,96; $p < 0,001$), pero con un incremento en el riesgo de hipoglucemia severa (RR: 2,33; IC del 99%, 1,62-3,36; $p < 0,001$). En esta revisión, en un periodo de 5 años, 117 de cada 150 pacientes necesitarían ser tratados para evitar un infarto de miocardio, y 32 de 142 pacientes para evitar un episodio de microalbuminuria, mientras que un episodio de hipoglucemia severa ocurriría en 15 de cada 52 pacientes. Si el análisis sólo se restringe a los estudios de alta calidad (escala Jadad > 3), el tratamiento intensivo no se asoció con reducciones de riesgo significativas, pero resultó en un incremento de riesgo del 47% de insuficiencia cardíaca congestiva.

Son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, controlados doble ciego, para establecer el mejor abordaje terapéutico en población con diabetes tipo 2. El beneficio del tratamiento hipoglucemiante intensivo dependerá de las características de los pacientes, los objetivos que se quiera conseguir y los riesgos inherentes a los fármacos necesarios para conseguirlo.

En personas con diabetes, el control de la glucemia ayuda en la prevención cardiovascular, sobre todo si éste se realiza dentro de una estrategia terapéutica multifactorial (STENO-2)⁵⁸. Un objetivo de control glucémico razonable pero no intensivo ($HbA1c < 7\%$, excepto en personas con antecedentes de hipoglucemia severa, comorbilidades, complicaciones o limitada expectativa de vida) previene en personas con diabetes mellitus (DM) tipo 2 las complicaciones neuropáticas, microvasculares y macrovasculares.

Recomendación

Diabetes	Grado de recomendación
No se recomienda la realización de cribado poblacional para la diabetes tipo 2	C
Se recomienda la determinación de la glucemia en personas con riesgo alto de padecer diabetes: antecedentes familiares de primer grado, obesidad, HTA, dislipemia, diabetes gestacional, trastornos de la regulación de la glucosa, como glucemia basal alterada o tolerancia alterada de la glucosa, o miembros de etnias de alta prevalencia	A
La prueba de cribado recomendada es la glucemia basal, que se realizará a la vez que el resto de las otras actividades preventivas que requieran un análisis de sangre	B
Se recomienda incrementar la actividad física y modificaciones dietéticas como medidas para controlar el peso en los pacientes con riesgo aumentado de padecer diabetes tipo 2	B
No se recomienda el control glucémico intensivo en la prevención cardiovascular a toda la población con diabetes	D

Tabla 3 Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la diabetes mellitus en el total de la población y por sexo en España⁴⁸

Concepto	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Prevalencia (%)	6,9	8,0	5,7
Conocimiento (%)	79,5	79,9	78,6
Tratamiento en conocidos (%)	85,5	83,0	88,7
Control en tratados (%)	69,0	68,4	69,5

Prevalencia de diabetes mellitus: glucemia > 126 mg/dl o en tratamiento farmacológico (oral y/o insulina).

Diabetes conocida: diabetes medida y referida por el sujeto.

Diabetes tratada: diabetes conocida y tratada farmacológicamente (oral y/o insulina).

Diabetes controlada: diabetes tratada con $HbA1c < 7\%$.

El conocimiento se calculó en los individuos considerados diabéticos por las cifras de glucemia basal o por estar con medicación antidiabética.

Tabla 4 Criterios diagnósticos de prediabetes y diabetes

Criterios diagnósticos	GB (mg/dl)	SOG-2h (mg/dl)	HbA1c (%)
Prediabetes	100-125	140-199	5,7-6,4
Diabetes	≥ 126	≥ 200	$\geq 6,5$

GB: glucemia basal en ayunas; HbA1c: glucohemoglobina A1c;

SOG: sobrecarga oral de glucosa.

GB, la medición a las 2 h tras SOG-2h o HbA1c.

Cribado de obesidad

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La obesidad, y especialmente la abdominal, se han convertido en uno de los problemas actuales más importantes de salud que tienen los países desarrollados, por su prevalencia, su contribución a la morbilidad y su coste sanitario.

La prevalencia del sobrepeso y obesidad alcanza en España un 39,4% y un 22,9%, respectivamente (tabla 5)⁵⁹. Desde 1987 hasta 2007, y según los datos de la Encuesta Nacional de Salud (tabla 6), se ha producido un incremento del porcentaje ajustado por edad de obesidad pasando de un 7,7 hasta un 15,3%⁶⁰.

Prueba de cribado

Índice de masa corporal

Se considera que existe obesidad si el índice de masa corporal (IMC) es ≥ 30 kg/m² y sobrepeso si IMC ≥ 25 y < 30 kg/m².

Aunque la obesidad se refiere al exceso de grasa corporal, la prueba utilizada para el diagnóstico en los estudios epidemiológicos^{61,62} es la relación entre el peso total en kilos y la talla en metros elevada al cuadrado o $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$, que no distingue entre el exceso de grasa y el de masa magra, ni el lugar donde se acumula la grasa, pero tiene una buena correlación con las medidas más precisas de la grasa⁶³.

Los pacientes obesos tienen 2 veces más riesgo de mortalidad, 11 veces más riesgo de diabetes tipo 2 (DM2), 4 veces más riesgo de cardiopatía isquémica, 4 veces más riesgo de HTA, 5,5 veces más riesgo de colecistopatías, entre 1,3 y 2,5 veces más riesgo de diversos cánceres y 2,1 veces más riesgo de artrosis, que los pacientes con normopeso⁶⁴.

Obesidad abdominal

La definición de obesidad abdominal más comúnmente utilizada en la literatura científica es la de un perímetro abdominal > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres^{65,66}.

La obesidad abdominal se refiere a la acumulación de grasa en el abdomen: en forma de grasa subcutánea y grasa visceral. La prueba más utilizada para el diagnóstico es la medición del perímetro abdominal, cuya forma más recomendada de medirlo es rodeando el abdomen con una cinta métrica inextensible, a nivel del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. El perímetro abdominal se ha validado frente a otros medios de determinación de la grasa visceral abdominal, como la tomografía computarizada (TC), y se han encontrado correlaciones de 0,84 con la grasa abdominal total, 0,71 con la grasa abdominal subcutánea y 0,73 con la grasa abdominal visceral⁶⁷.

Por cada centímetro de aumento en el perímetro abdominal, a partir de 102 cm en varones y 98 cm en mujeres, se asocia con un aumento del 3% en el riesgo de mortalidad y del 6% cuando se incluye también el IMC en el modelo⁶⁸.

Eficacia de la intervención

Entre los tratamientos eficaces para reducir peso se encuentra la terapia conductual⁶⁹, la dieta hipocalórica⁷⁰ y el incremento de la actividad física. El tratamiento que más peso reduce, entre 7,9 y 13 kg, es la combinación de una dieta hipocalórica con la actividad física^{70,71}.

El fármaco actualmente aprobado para el tratamiento de la obesidad es el orlistat, que consigue reducciones de peso entre 2,7 y 8,2 kg al año cuando se añade a las medidas de modificación del estilo de vida^{70,72}.

La cirugía bariátrica⁷³ ha conseguido reducciones de hasta un 26% del peso inicial a las 40 semanas en sujetos con IMC entre 40 y 56 kg/m², y hasta un 68% a los 4 años en sujetos con un IMC medio de 47 kg/m².

El aumento de los niveles de actividad física a través de la práctica de ejercicio aeróbico es la intervención que ha demostrado reducir la grasa visceral⁷⁴, incluso en ausencia de cambios aparentes en el IMC o el perímetro abdominal⁷⁵.

Aunque no hay evidencia del efecto de la reducción del peso o del perímetro abdominal en el riesgo de mortalidad total o cardiovascular, ni en el de morbilidad cardiovascular, salvo un metaanálisis que no encontró evidencia de que la pérdida de peso confiriera beneficio o riesgo de mortalidad en obesos sin comorbilidad⁷⁶, sí que se ha demostrado que reduce los factores de riesgo. Así, a los 6 meses o al año se han conseguido reducciones de la PA (3,4/2,4 mmHg), CT (1,54 mg/dl), triglicéridos (0,18 mmol/l), hemoglobina glucosilada (1,48%) y aumento del cHDL (0,1 mmol/l)⁷⁷.

En atención primaria (AP), la evidencia disponible no apoya el uso del consejo del médico de intensidad baja a moderada para la obesidad, por sí mismo, para conseguir una pérdida de peso clínicamente significativa⁷⁸. El consejo del médico de AP junto con la farmacoterapia, o el consejo intensivo (de un dietista o enfermera) más la sustitución de alimentos puede ayudar a los pacientes a conseguir esta meta respecto de la dieta⁷⁸. Respecto del ejercicio, el médico de AP puede conseguir un éxito moderado con un consejo intensivo en consulta programada⁷⁹, seguida en el tiempo con refuerzo⁸⁰.

Recomendación

Obesidad	Grado de recomendación
Se recomienda el cribado poblacional de la obesidad en población general	B
Las pruebas de cribado recomendadas son el IMC y la medición del perímetro abdominal. Se considera obesidad si el IMC es ≥ 30 y sobrepeso entre 25 y 29. Obesidad abdominal se considera cuando el perímetro abdominal es > 102 cm en varones y 88 cm en mujeres.	A
Las recomendaciones sobre el estilo de vida, dietéticas y el incremento de la actividad física son las intervenciones recomendadas	A

Tabla 5 Prevalencia del exceso de peso en el total de la población y por sexo en España

	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Sobrepeso (%)	39,4	46,4	32,5
Obesidad (%)	22,9	24,4	21,4

Sobrepeso: índice de masa corporal (IMC): 25-29,9 kg/m².
Obesidad: IMC > 30 kg/m².

Tabla 6 Porcentaje ajustado por edad de la población española con obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²) según el sexo en 1987, 1997, 2003 y 2006-2007

	Ambos sexos	Varones	Mujeres
1987	7,7	7,5	9,4
1997	13,3	12,8	13,8
2003	13,7	13,6	13,6
2006-2007	15,3	15,6	15,0

Cribado de la enfermedad renal crónica

Importancia epidemiológica y clínica del problema

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública en el mundo occidental, con una prevalencia cercana al 10% de la población adulta y de más del 20 % de las personas atendidas en AP⁸¹. La importancia epidemiológica de la detección precoz de la enfermedad renal estriba en su posible evolución de estadios precoces a finales de la enfermedad renal y al aumento del RCV y mortalidad⁸².

Un aspecto importante del cribado es que una proporción importante de pacientes con ERC está sin diagnosticar, porque no se realizan controles de función renal o bien porque no se diagnostican adecuadamente (ERC oculta) debido a que presentan una creatinina sérica en rango normal con un filtrado glomerular (FG) reducido. Adicionalmente, debe considerarse que la ERC permanece asintomática hasta estadios avanzados, lo que también apoyaría su cribado⁸³.

Prueba diagnóstica

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un FG < 60 ml/min/1,73 m² y/o presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses⁸⁴. El daño renal generalmente se detecta a través de marcadores como la albuminuria. Los distintos grados de la ERC se recogen en la tabla 7.

El cribado consiste en evaluar el FG y la albuminuria. El diagnóstico de ERC no debe basarse en una única medición, exigiendo siempre al menos una confirmación adicional. La prueba recomendada es la estimación del FG mediante ecuaciones estandarizadas como la del MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) de acuerdo con las recomendacio-

nes de las principales sociedades⁸⁵. Se aconseja que dicha estimación se incorpore desde el laboratorio clínico a los resultados de la analítica, junto a la cifra de creatinina sérica, siempre que el FG sea < 60 ml/min. Como alternativa puede utilizarse la fórmula de Cockcroft-Gault (anexo 1). La medición de la albuminuria debe obtenerse mediante el cociente albúmina/creatinina en muestra simple de orina (valor normal < 30 mg/g). Los cálculos efectuados en muestra simple de orina (cociente albúmina/creatinina) se correlacionan bien con la albuminuria en 24 h^{84,85}.

La ERC representa un factor de RCV, tanto a través del descenso del FG como por la presencia de albuminuria, de forma independiente y aditiva^{86,87}. El riesgo de morbimortalidad cardiovascular aumenta con el estadio evolutivo de la ERC y es mayor que el riesgo de progresión a ERC terminal. De hecho, la mayoría de pacientes con ERC fallece por complicaciones cardiovasculares antes de llegar a ser candidatos a tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante)⁸⁸.

Revisión de la evidencia

La prevención de la ERC es en gran medida superponible a la prevención de la enfermedad cardiovascular, ya que comparten la mayoría de los factores de riesgo. Debe recomendarse en estos pacientes disminuir la ingesta de sodio (< 2-3 g/día), reducir el sobrepeso u obesidad, realizar ejercicio físico apropiado, así como el abandono del hábito tabáquico⁸⁷⁻⁸⁹.

En estos pacientes es importante evitar, siempre que sea posible, el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que pueden empeorar la función renal y aumentan el RCV^{87,90}.

La detección precoz y el control de los factores de RCV permiten disminuir la progresión de la ERC, reducir la morbimortalidad cardiovascular y, eventualmente, preparar al paciente para diálisis^{82,88}. La remisión tardía a nefrología se asocia con un significativo incremento de la mortalidad en esta población⁹¹.

El tratamiento de la HTA se considera la base principal para enlentecer la progresión de la ERC y reducir el RCV. Estudios observacionales sugieren que el riesgo de enfermedad cardiovascular y la progresión de la ERC aumentan a partir de 130/80 mmHg⁹². Sin embargo, la evidencia en ensayos clínicos que alcanzan este objetivo terapéutico es aún limitada, con la excepción de algunos subgrupos concretos de pacientes, como los que presentan proteinuria franca⁸⁹.

Los IECA (o los ARA-II en caso de intolerancia) son el tratamiento de elección para la reducción de la PA en pacientes con ERC desde estadios iniciales, si bien es difícil separar el efecto debido a la reducción de la PA o a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁹⁰. El beneficio clínico, tanto en la reducción de complicaciones cardiovasculares como en la disminución de la albuminuria y de la progresión de la ERC, se ha documentado ampliamente sobre todo en pacientes diabéticos o con microalbuminuria o proteinuria franca⁹².

Los IECA y ARA-II no deben utilizarse juntos, ya que no aportan un beneficio adicional y sí una mayor tasa de efectos adversos, incluyendo la insuficiencia renal y la hipertensión grave⁹³.

Recomendación

Cribado enfermedad renal crónica	Grado de recomendación
No se recomienda el cribado de la ERC de forma generalizada y en población asintomática	C
El cribado de la enfermedad renal debe realizarse anualmente en pacientes que presentan factores de RCV (diabetes, HTA u obesidad) o una enfermedad cardiovascular establecida	C
La prueba de cribado recomendada es la estimación del FG mediante la fórmula del MDRD, un sedimento de orina y la determinación de la albuminuria en una muestra simple de orina	A
Los IECA o los ARA II son los fármacos de elección para reducir la PA en pacientes con ERC	A

Tabla 7 Clasificación de la enfermedad renal crónica

Estadio	FG	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso FG
3A	45-59	Descenso moderado FG
3B	30-44	
4	15-29	Descenso grave FG
5	< 15 o diálisis	Predialísis/diálisis

FG: filtrado glomerular medio (en ml/min/1,73 m²). Se considera insuficiencia renal los estadios 3-5 (FG < 60 ml/min).

Cribado de la enfermedad arterial periférica

Importancia epidemiológica y clínica del problema

El objetivo de este apartado es valorar la recomendación del cribado de la enfermedad arterial periférica en pacientes asintomáticos. La enfermedad arterial periférica es una importante manifestación de la arteriosclerosis sistémica, estimándose su prevalencia en población general ≥ 40 años en un 4%, aumentando hasta un 15% con la edad⁹⁴. En España, la prevalencia poblacional de un valor bajo en la prueba de índice tobillo-brazo (ITB) (< 0,9) fue de un 4,5%, aumentando hasta un 11,9% en el grupo de edad de entre 75 y 79 años⁹⁵.

Prueba diagnóstica

El ITB es un método simple, reproducible, que permite el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica en la consulta médica. El ITB ≤ 0,9 tiene una sensibilidad > 95% y una especificidad próxima al 100% en comparación con la arteriografía⁹⁶.

En pacientes asintomáticos, la detección de ITB bajo (≤ 0,9) incrementa el riesgo cardiovascular y la mortalidad total a más del doble comparado con los que tienen un ITB

normal (> 0,9 y 1,4); además, el progresivo descenso del índice ocasiona, también, un mayor incremento del riesgo⁹⁷.

Revisión de la evidencia

En estudios de cohortes, un ITB bajo se asoció con una incidencia mayor de episodios cardiovasculares comparado con las personas con un índice normal^{97,98}. También hay pruebas de que ITB puede mejorar la estimación del RCV realizada con tablas de predicción del riesgo, sobre todo en personas con RCV intermedio para reclasificarlos en alto^{97,99}.

Hay datos de que los fármacos hipolipemiantes y IECA son beneficiosos en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática; sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que el cribado de la enfermedad arterial periférica en población asintomática y la posterior intervención reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular. Así, el cribado con la prueba del ITB en población general o diabética, y el tratamiento a las personas con cribado positivo con aspirina o placebo no resultó en una reducción significativa de los episodios cardiovasculares^{100,101}.

Las recomendaciones de cribado de la enfermedad arterial periférica varían entre las guías de práctica clínica más conocidas, reflejando la ausencia de estudios sobre el posible valor añadido de la detección precoz de la enfermedad arterial periférica¹⁰².

Recomendación

Cribado de la enfermedad arterial periférica	Grado de recomendación
No se recomienda el cribado de la enfermedad arterial periférica de forma generalizada y en población asintomática mediante la prueba del ITB	D
La realización del ITB se recomienda de forma individualizada en pacientes con riesgo intermedio para mejorar la estimación del riesgo obtenido mediante las tablas	C

Tratamiento antiagregante

Importancia epidemiológica y clínica del problema

En diferentes estudios observacionales se ha observado que la utilización profiláctica de aspirina en prevención secundaria alcanza un grado de utilización razonablemente alto, alrededor del 91%¹⁰³ en consonancia con la abundante evidencia existente. Sin embargo, en prevención primaria existen incertidumbres y las guías de práctica clínica han ido cambiando según han ido apareciendo nuevas evidencias, lo que hace que exista mucha heterogeneidad en el uso de aspirina en prevención primaria, incluidos los pacientes de alto RCV y los pacientes diabéticos.

Los antiagregantes actualmente disponibles por vía oral en España son: aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, dipiridamol y trifusal, siendo la aspirina el antiagregante de elección.

Revisión de la evidencia

El tratamiento antiagregante con aspirina a una dosis de entre 75 y 150 mg/día en pacientes con enfermedad cardiovascular previa produce una reducción significativa de todos los episodios vasculares mayores y de la mortalidad cardiovascular y total¹⁰⁴. En prevención primaria, el tratamiento con aspirina reduce los episodios vasculares totales, sobre todo a expensas del infarto de miocardio no fatal en varones y del ictus isquémico en mujeres¹⁰⁵, sin afectar a la mortalidad cardiovascular o total¹⁰⁴. Por otro lado se ha encontrado que el tratamiento antiagregante incrementa el riesgo de hemorragias importantes, que en algunos casos puede superar al beneficio obtenido en la reducción del RCV¹⁰⁶.

Utilización en prevención primaria y riesgo alto

Los estudios realizados en pacientes diabéticos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ o con un ITB < 0,95¹¹⁰ no han demostrado que la aspirina frente a placebo sea eficaz en reducir la morbimortalidad cardiovascular.

Un metaanálisis reciente sobre el uso de antiagregantes en pacientes con ERC, con y sin enfermedad cardiovascular¹¹¹, mostró que los antiagregantes producen una reducción significativa del infarto de miocardio con un efecto incierto sobre la mortalidad y con un aumento de las hemorragias menores.

Respecto a la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel es la más utilizada), ésta está indicada en pacientes con un síndrome coronario agudo y/o tras una revascularización coronaria con implantación de stent, generalmente durante 1 año tras el episodio agudo¹¹². No hay evidencia de que mantener la doble antiagregación más de 1 año aporte beneficio alguno y sí un significativo mayor riesgo de sangrado¹¹³, además del sobrecoste económico que podría evitarse. La doble antiagregación en los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica y estable, ya sea coronaria o de otra localización, no es más eficaz que la aspirina sola en la reducción de nuevos episodios cardiovasculares¹¹⁴. En pacientes con alergia o intolerancia formal a la aspirina, el clopidogrel es la alternativa de elección¹¹⁵.

Recomendación

Guía de actuación

La estratificación del RCV es actuación principal para abordar el cribado, control y tratamiento de los factores de RCV. Hay situaciones clínicas que facilitan la estratificación como puede ser el haber padecido una enfermedad cardiovascular o una diabetes, pero en pacientes sin estas características es más difícil elaborar una adecuada valoración del riesgo. En este sentido, existen diferentes métodos para calcular el riesgo en prevención primaria.

Método para calcular el riesgo cardiovascular

El Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) recomienda como método para calcular el riesgo el sistema del SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) contenida en el Third Joint Task Force para países de bajo riesgo y utilizando el CT¹¹⁶ (fig. 1). La tabla del SCORE^{117,118} proporciona el riesgo de mortalidad cardiovascular, es decir, la probabilidad de morir por una enfermedad cardiovascular, coronaria y no coronaria, en los próximos 10 años.

Prioridades en prevención cardiovascular

El establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular ayuda a ordenar las actuaciones en razón de la eficacia y la magnitud del beneficio.

Concepto de riesgo cardiovascular alto, moderado y bajo

El paciente con enfermedad cardiovascular constituye la máxima prioridad en prevención cardiovascular, ya que el riesgo es más elevado, las intervenciones son más eficientes y la magnitud del beneficio mayor. Un riesgo de muerte cardiovascular $\geq 5\%$ obtenido con la tabla del SCORE determina un RCV alto. La diabetes se considera dentro de este grupo con unas particularidades de tratamiento y objetivos. Una HTA, dislipemia o tabaquismo y un riesgo < 5% definen los criterios de RCV moderado. El concepto de RCV bajo implica la ausencia de factores de riesgo (tabaquismo, HTA, dislipemia o diabetes).

Antiagregación	Grado de recomendación
El tratamiento preventivo con aspirina no se recomienda de forma generalizada en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, en diabéticos o en pacientes asintomáticos con un ITB < 0,95. De forma individualizada y valorando la preferencia del paciente se podría valorar su utilización si el riesgo SCORE $\geq 10\%$	C
El tratamiento con aspirina a dosis bajas (75-150 mg diarios) se debe utilizar en todos los pacientes con enfermedad cardiovascular	A
El tratamiento con clopidogrel está indicado en casos de alergia o intolerancia formal a la aspirina	C
La doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) se debe utilizar después de un síndrome coronario agudo y/o revascularización coronaria e implantación de stent durante 1 año	A
La doble antiagregación no está indicada en los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica y estable, ya sea coronaria o de otra localización	D
En el caso de infarto agudo de miocardio con ascenso de ST sin implantación de stent o con stent convencional (bare metal stent) el tiempo de doble antiagregación es más reducido (4 a 6 semanas)	A

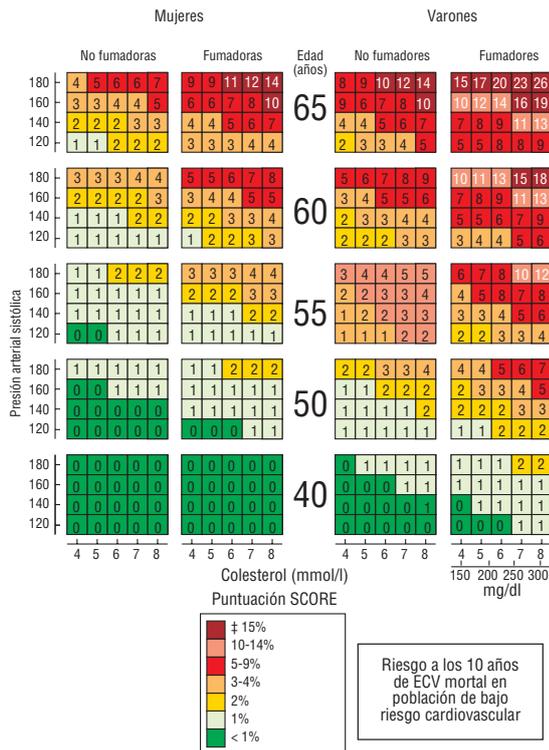


Figura 1. Riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en las regiones de Europa de riesgo bajo por sexo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaco (tabla SCORE de países de bajo riesgo).

Modificadores del riesgo cardiovascular

El RCV puede ser mayor del mostrado en la figura 1 en diversas situaciones:

- Personas que se aproximan a la siguiente categoría de edad.
- Evidencia preclínica de arteriosclerosis: por ejemplo mediante ecografía, TC u otras técnicas de imagen.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura: antecedentes de enfermedad cardiovascular en familiares de primer grado, padres o hermanos, antes de los 55 años de edad en familiares varones y antes de los 65 años en familiares mujeres.
- Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica o ecográfica.
- Cifras bajas de HDL: < 40 mg/dl en varones y de 46 mg/dl en mujeres.
- Glucemia basal alterada.
- Obesidad abdominal o sedentarismo.
- Proteína C-reactiva (ultrasensible).
- Síndrome metabólico (criterios según la clasificación de la ATP III)¹¹⁹: obesidad abdominal (definida por un perímetro de la cintura > 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres); hipertrigliciremia (triglicéridos > 150 mg/dl); cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres); HTA (> 130/85 mmHg) o uso de fármacos antihipertensivos, y glucemia basal alterada, definida por una concentración de glucosa ≥ 100 mg/dl, o uso de fármacos antidiabéticos.

Actuación en el paciente con enfermedad cardiovascular

Las actuaciones en el paciente con enfermedad cardiovascular incluyen medidas de educación sanitaria intensas y, casi siempre, tratamiento con fármacos.

Control de la hipertensión arterial

El tratamiento con fármacos antihipertensivos se indica con cifras de PA ≥ 140/90 mmHg en los pacientes con enfermedad cardiovascular. La introducción del fármaco debe hacerse desde el mismo momento en que se realiza el diagnóstico y el objetivo terapéutico consiste en bajar los valores de PA por debajo de 140/90 mmHg (tabla 8).

Control de la hipercolesterolemia

Las cifras para el inicio del tratamiento con fármacos y el objetivo del cLDL son los mismos: < 100 mg/dl (tabla 8).

Fármacos profilácticos

Los fármacos profilácticos han demostrado que reducen la morbilidad o mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica u otra enfermedad cardiovascular:

Antiagregantes. La antiagregación con aspirina a dosis baja está indicada en pacientes con cualquier manifestación de enfermedad cardiovascular, para mejorar el pronóstico y reducir la aparición de nuevos episodios cardiovasculares en distintos territorios¹²⁰. En caso de existir una contraindicación formal (alergia o intolerancia, asma inducido por ácido acetilsalicílico) debe utilizarse clopidogrel.

Bloqueadores beta. La indicación fundamental de los bloqueadores beta comprende a las personas que han padecido un infarto agudo de miocardio con el objetivo de reducir la mortalidad¹²¹. A mayor gravedad del infarto agudo de miocardio se ha objetivado un mayor beneficio clínico.

IECA. Estos fármacos están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática, siendo su beneficio clínico y pronóstico aditivo al de los bloqueadores beta. A los pacientes con intolerancia o alergia a los IECA se les puede ofrecer un ARA II.

Tabla 8 Indicación de tratamiento con fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos

Estratificación del riesgo	cLDL (mg/dl)	PA (mmHg)
ECV	≥ 100	≥ 140/90
Riesgo alto	≥ 130	≥ 140/90
Riesgo moderado	≥ 240	≥ 150/95

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial.

Actuación en el paciente con riesgo cardiovascular alto y moderado

Control de la hipertensión arterial

El tratamiento farmacológico antihipertensivo se indicará en los pacientes con un RCV alto o diabéticos y una PA \geq 140/90 mm Hg. El objetivo de tratamiento consistirá en mantener cifras de PA $<$ 140/90 mmHg (tabla 8).

La indicación del tratamiento con fármacos antihipertensivos en pacientes con un RCV $<$ 5% se establecerá cuando la PA sea \geq 150/95 mmHg. En este caso, las medidas de modificación de los estilos de vida deben mantenerse durante varios meses antes de introducir los fármacos. Sin embargo, si la PA es \geq 180/110 mmHg, confirmada con varias determinaciones, el tratamiento se instaurará desde el inicio (tabla 8).

El diagnóstico de una lesión de órganos diana incluye la hipertrofia ventricular izquierda ecográfica o electrocardiográfica, una creatinina plasmática entre 1,2 y 1,5 mg/dl en varones y entre 1,2 y 1,4 mg/dl en mujeres, o un FG calculado $<$ 60 ml/min, microalbuminuria (30-300 mg/día), hemorragias retinianas o exudados con o sin papiledema, aconseja iniciar el tratamiento con fármacos sin dilatación cuando los valores de PA sean \geq 140/90 mmHg.

Control de la hipercolesterolemia

Si el paciente tiene un RCV alto, el cLDL para iniciar el tratamiento sería de 130 mg/dl y el objetivo alcanzar valores inferiores a esa cifra. Si el cLDL supera los 240 mg/dl se recomienda iniciar tratamiento independientemente del RCV.

Actuación en las personas con riesgo cardiovascular bajo

La actuación en las personas con RCV bajo consiste en acciones integradas en el marco de un programa de examen periódico de salud, que incluye vigilancia sobre tabaco, HTA, hipercolesterolemia, alimentación, obesidad, diabetes mellitus, actividad física y consumo de alcohol. En relación con las actividades de cribado, las recomendaciones catalogadas con un grado A o B en población general serían las indicadas en este grupo: cribado HTA, dislipemia y obesidad.

Anexo 1

Para la estimación del filtrado glomerular (FG) recomendamos la fórmula del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) de acuerdo con los documentos de consenso de las sociedades científicas, en particular la Sociedad Española de Nefrología, la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y semFYC. Como alternativa, puede utilizarse la fórmula de Cockcroft-Gault

MDRD:

FG estimado $_$ 186 $_$ (creatinina [mg/dl]) $_$ 1,154 $_$ (edad) $_$ 0,203 $_$ (0,742 si mujer) $_$ (1,210 si raza negra)

Cockcroft-Gault:

Ccr $_$ ((140 - edad) $_$ peso [kg]) / (Crs [mg/dl] $_$ 72) $_$ 0,85 en mujeres

Ccr: aclaramiento de creatinina; Crs: creatinina sérica.

Bibliografía

- Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Aleixandre Martí ME, Banegas Banegas JR, Forés García D, et al. Guía de prevención cardiovascular. Madrid: Sersa; 1997.
- Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares: aplicaciones prácticas del riesgo cardiovascular. Aten Primaria. 1999;24 Supl 1:66-75.
- Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. Aten Primaria. 2003;32 Supl 2:27-41.
- Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Banegas Banegas JR, Lorenzo Piqueres A, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. Aten Primaria. 2005;36 Supl 2:11-26.
- Maiques A, Villar F, Brotons C, Torcal J, Orozco D, Navarro J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Aten Primaria. 2007;39 Supl 3:15-26.
- Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueres J, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. Aten Primaria. 2001;28 Supl 2:13-27.
- Maiques A, Brotons C, Villar F, Lobos JM, Torcal J, Orozco D, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPs 2009. Actualización PAPPs '09. Madrid: SEMFYC; 2009. p. 101-12.
- Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. Rev Esp Salud Publica. 2008;82:581-616.
- US Preventive Services Task Force. Grade definitions. 2012. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grades.htm>
- Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública; 2011.
- De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM; on behalf of the CEI. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. J Hypertens. 2012;30:713-9.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. J Hypertens. 1998;16:971-5.
- Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2012. [Epub ahead of print].
- Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Walthering A, Hemkens LG, Semlitsch T, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. Cochrane Database Syst Rev. 2011(9):CD008274.
- Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens. 2006;24:215-33.
- Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011(1):CD001561.
- Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD005182.

18. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
19. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
20. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
22. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD001841.
23. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58:566-72.
24. Byrd JB, Zeng C, Tavel HM, Magid DJ, O'Connor PJ, Margolis KL, et al. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am Heart J*. 2011;162:340-6.
25. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi Y, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
26. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
27. Agency EM. Questions and answers on ongoing review of aliskiren-containing medicines. 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/12/WC500119983.pdf
28. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e42.
29. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
30. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1253-69.
31. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-810, 9 p following 810.
32. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154:541-8.
33. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
34. Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
35. Cooney MT, Dudina A, De BD, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611-6.
36. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD002137.
37. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
38. 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.
39. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
40. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD004816.
42. 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.
43. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
44. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-15.
45. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-56.
46. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
47. Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
48. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, Otero-Rodríguez A, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
49. 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.
50. 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.
51. Diabetes Prevention Program Research G, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86.
52. The Diabetes Prevention Program Research G. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35:731-7.
53. Preiss D, Ray KK. Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes. *BMJ*. 2011;343:d4243.
54. 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.

55. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:394-403.
56. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2010;7:119-30.
57. 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.
58. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
59. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res.* 2004;12:710-5.
60. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005; 2007.
61. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88.
62. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307:491-7.
63. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol.* 1996;143:228-39.
64. Colditz GA. Economic costs of obesity and inactivity. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31 11 Suppl:S663-7.
65. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28:850-6.
66. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 2007;116:1942-51.
67. Sampaio LR, Simoes EJ, Assis AM, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:980-6.
68. Bajaj HS, Brennan DM, Hoogwerf BJ, Doshi KB, Kashyap SR. Clinical utility of waist circumference in predicting all-cause mortality in a preventive cardiology clinic population: a PreCIS Database Study. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1615-20.
69. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD003818.
70. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1755-67.
71. Curioni CC, Lourenco PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2005;29:1168-74.
72. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD004094.
73. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Hazel M, Birch D, Karmali S, et al. Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence. *J Gen Intern Med.* 2011;26:1183-94.
74. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev.* 2012;13:68-91.
75. Kay SJ, Fatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2006;7:183-200.
76. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev.* 2009;22:93-108.
77. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:293-316.
78. Tsai AG, Wadden TA. Treatment of obesity in primary care practice in the United States: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2009;24:1073-9.
79. Grandes G, Sánchez A, Sánchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, et al. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med.* 2009;169:694-701.
80. Grandes G, Sánchez A, Montoya I, Ortega Sánchez-Pinilla R, Torcal J, Group P. Two-year longitudinal analysis of a cluster randomized trial of physical activity promotion by general practitioners. *PLoS One.* 2011;6:e18363.
81. De Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Gorriz JI, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Nefrología.* 2007;27:300-12.
82. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
83. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010;375:1296-309.
84. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
85. Egocheaga MI, Álvarez F, Alcázar R, Orte L, González-Parra E, Górriz JL, et al. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Barcelona: SEMFYC; 2007.
86. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med.* 2007;167:1122-9.
87. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002;106:1777-82.
88. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:1130-6.
89. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press.* 2009;18:308-47.
90. Sever PS, Poulter NR, Elliott WJ, Jonsson MC, Black HR, Sever PS, et al. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation.* 2006;113:2754-72; discussion 73-4.
91. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120:1063-70.
92. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:2026-33.

93. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
94. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-43.
95. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
96. Adam DJ, Bradbury AW. TASC II document on the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:1-2.
97. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
98. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1506-12.
99. Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:647-9.
100. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-8.
101. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
102. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MG. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med*. 2012;125:198-208 e3.
103. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
104. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
105. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306-13.
106. 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.
107. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
108. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
109. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
110. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-8.
111. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445-59.
112. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
113. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362:1374-82.
114. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
115. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
116. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
117. Brotons C, Royo-Bordonad M, Armario P, Artigao R, Conthe P, De Álvaro F, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (I). *Aten Primaria*. 2004;34:427-36.
118. Brotons C, Royo-Bordonad M, Armario P, Artigao R, Conthe P, De Álvaro F, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (y II). *Aten Primaria*. 2004;34:484-92.
119. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
120. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
121. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.