

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2019 en riesgo vascular y rehabilitación cardiaca



Vicente Arrarte^{a,*}, Raquel Campuzano^b, Amelia Carro^c, Almudena Castro^d,
Regina Dalmau^d, Miriam Sandín^a, Elisa Velasco^e y Alfonso Valle^f

^a Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^c Instituto Corvilud, Candás, Asturias, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 20 de diciembre de 2019

Palabras clave:

Factores de riesgo

Rehabilitación cardiaca

Diabetes

Hipertensión

Dislipidemia

Riesgo vascular

RESUMEN

El riesgo vascular es en la actualidad uno de los temas con ensayos clínicos de mayor trascendencia. En la diabetes, estudios con 2 familias diferentes de fármacos demuestran la reducción de eventos cardiovasculares e incluso la posibilidad abierta por dapagliflozina de convertirse en un tratamiento para la insuficiencia cardiaca incluso en no diabéticos. Otros campos, como dislipidemias, hipertensión, tabaquismo o rehabilitación cardiaca, han publicado ensayos, documentos de consenso y guías de enorme interés para cambiar la práctica clínica.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Selection of the best of 2019 in vascular risk and cardiac rehabilitation

ABSTRACT

Vascular risk is currently one of the topics with many of the most important clinical trials. In diabetes, studies with 2 different families of drugs demonstrate the reduction of cardiovascular events and even the open possibility for dapagliflozin to become a treatment for heart failure even in non-diabetic patients. Other topics such as dyslipidaemias, hypertension, smoking, or cardiac rehabilitation have published trials, consensus documents, and guides of great interest and the potential to change clinical practice.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Keywords:

Risk factors

Cardiac rehabilitation

Diabetes

Hypertension

Dyslipidaemia

Vascular risk

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: varrarte@gmail.com (V. Arrarte).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.10.015>

2605-1532/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Introducción

En 2019 se publicaron los resultados definitivos del estudio EUROASPIRE V¹, en el que es llamativa la discrepancia entre el régimen farmacológico (hasta el 80% de los pacientes tenían un tratamiento adecuado) y el bajo control de factores de riesgo, con un 38% de obesidad, un 40% de sedentarismo, un 42% de hipertensión arterial no controlada, persistencia de tabaquismo en más de la mitad de los fumadores a pesar de un evento y casi un tercio de pacientes con diabetes tipo 2 (DM2).

Con respecto a la obesidad y la DM2, cabe reseñar la indicación de nuevos tratamientos con un buen perfil riesgo/beneficio para el paciente cardíaca, con disminución de la insuficiencia cardíaca (IC), control de las cifras de glucosa, hemoglobina y disminución del peso, y la repercusión de los nuevos tratamientos en el control lipídico.

En el campo del tabaquismo destaca la aparición de nuevos productos derivados del tabaco cuya eficacia para el cese del hábito no está demostrada, al igual que tampoco lo está la ausencia de riesgos para la salud que entraña su uso.

El problema del sedentarismo continúa siendo grave y el papel de la prevención secundaria dentro de los programas de rehabilitación cardíaca (RC) se presenta como un recurso eficiente en los pacientes de mayor riesgo.

Diabetes mellitus tipo 2

Dos grupos de fármacos para el tratamiento de la DM2, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP1), se han afianzado en su rol como fármacos cardio y nefroprotectores, más allá del control metabólico de estos pacientes.

Con respecto a los iSGLT2, en marzo se publicó el estudio CREDENCE², que evaluó el efecto de la canagliflozina frente a placebo en una población de pacientes con DM2 y filtrado glomerular (FG) de entre 90 y 30 ml/min/1,73 m². El objetivo principal de este estudio fueron los resultados renales: progresión de la enfermedad renal, duplicación de la cifra de creatinina o muerte de causa renal o cardiovascular (CV). Un total de 4.401 pacientes fueron incluidos en el estudio. La canagliflozina demostró disminuir el objetivo primario en un 30% (hazard ratio [HR] 0,70; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,59-0,82; p=0,00001). También demostró beneficio en los objetivos secundarios, reduciendo la muerte CV u hospitalización por IC en un 31% (HR=0,69; IC95%, 0,57-0,83; p<0,001); los eventos CV en un 20% (HR=0,80; IC95%, 0,67-0,95; p=0,01) y la hospitalización por IC en un 39% (HR=0,61; IC95%, 0,47-0,80; p<0,001). No se observaron diferencias entre ambos grupos en la aparición de fracturas o amputaciones. Por tanto, la canagliflozina demuestra por primera vez beneficio renal y CV en una población de pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica de moderada a grave.

Respecto a los ar-GLP1, se publicaron 2 estudios con beneficio CV. El primero es el estudio REWIND³, que evaluó la seguridad CV de la dulaglutida en 9.901 pacientes con DM2

asociada al tratamiento estándar. Solo el 31% de los pacientes incluidos tenía antecedente de enfermedad CV, por tanto, había más proporción de pacientes en prevención primaria. El objetivo primario, compuesto de infarto de miocardio (IAM) no mortal, accidente cerebrovascular (ACV) no mortal o muerte por causa CV, ocurrió en 594 pacientes (12%) en el grupo de dulaglutida y en 663 pacientes (13,4%) en el de placebo, con una reducción del riesgo relativo del 22% (HR=0,88; IC95%, 0,79-0,99; p=0,026) con un seguimiento medio de 5,4 años; fue consistente en todos los subgrupos.

El segundo estudio es el PIONEER 6⁴, un estudio precomercialización diseñado para evaluar la seguridad CV de la semaglutida oral en comparación con el placebo en una población de pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos CV. El 84,7% tenía 50 años o más, enfermedad CV o enfermedad renal crónica. El objetivo primario fue la no inferioridad en el objetivo de valoración combinado de muerte CV, IAM o ACV no mortal. Los eventos cardiovasculares ocurrieron en 61 de 1.591 pacientes (3,8%) en el grupo de semaglutida oral y en 76 de 1.592 (4,8%) en el grupo de placebo (HR=0,79; IC95%, 0,57-1,11; p<0,001 para no inferioridad), pero en el análisis de superioridad, la reducción del objetivo primario de un 21% observada con semaglutida no alcanzó significación estadística (p=0,17). Solo los objetivos secundarios de muerte CV y mortalidad por cualquier causa mostraron reducciones que evidencian un beneficio potencial para la semaglutida oral en comparación con el placebo, pero debido al análisis jerárquico del estudio, no es posible hablar de diferencias significativas. Los pacientes asignados al grupo de semaglutida oral tuvieron alrededor de un 50% menos de riesgo de morir por un evento CV que los que tomaron placebo (HR=0,49; IC95%, 0,27-0,92), con una cifra similar para la mortalidad por cualquier causa (HR=0,51; IC95%, 0,31-0,84).

Acertadamente, la Sociedad Española de Cardiología y el Grupo de Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Nefrología publicaron a principios de 2019 un documento⁵ previo a la presentación de los resultados de estos estudios, donde se plasma la recomendación de posicionar a estos 2 grupos de fármacos como primera línea en el abordaje de los pacientes con DM2 tanto en prevención secundaria como en primaria de muy alto riesgo CV, y bajar el rango de recomendación de FG a 30 ml/min/1,73 m². Además, se refuerza que estos fármacos deben indicarse para la reducción del riesgo CV, independientemente del control metabólico de los pacientes con DM2. La nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en septiembre de 2019 defienden esta misma idea como primera línea terapéutica *de novo*⁶.

En el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 se presentaron los resultados del estudio DAPA HF (NCT03036124), donde la dapagliflozina demuestra que, al añadirse al tratamiento convencional en pacientes con o sin DM2 pero con IC con fracción de eyección disminuida, reduce el compuesto de muerte CV u hospitalización por IC en un 26% (p<0,0001), disminuyendo, además, en un 30% (p<0,0001) el riesgo de experimentar un primer ingreso por IC y en un 18% (p=0,0294) el riesgo de muerte CV. Por tanto, la dapagliflozina pasa a formar parte del arsenal terapéutico de la IC.

Lípidos

Un subanálisis actual⁷ del estudio FOURIER ha mostrado que de los pacientes incluidos en el estudio dentro de los 2 primeros años de haber sufrido un infarto, en aquellos con múltiples infartos o que presentan enfermedad coronaria residual, el evolocumab ofrece un mayor beneficio al añadirlo a las estatinas.

Respecto al estudio ODYSSEY OUTCOMES, un análisis del efecto del tratamiento con alirocumab según el nivel basal de colesterol LDL (c-LDL) en el momento de la inclusión en el estudio clasificó a los enfermos en 3 grupos (<80, 80-99 y ≥ 100 mg/dl) y encontró que la reducción en el objetivo primario (muerte CV, IAM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable) fue mayor en pacientes con c-LDL basal ≥ 100 mg/dl, así como una reducción en el objetivo secundario de mortalidad global (4,1 frente al 5,7%)⁸. En marzo de 2019 se conocieron los resultados de un nuevo análisis del ODYSSEY OUTCOMES centrado en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso⁹, que observaron un beneficio absoluto muy relevante en los pacientes con mayor número de vasos afectados tras un síndrome coronario agudo. Otro de los subgrupos del ODYSSEY OUTCOMES era el de los pacientes diabéticos¹⁰. La incidencia de eventos CV durante el estudio fue superior en los diabéticos (16,4%) frente al 9,2 y 8,5 en prediabetes y normoglucemia, respectivamente; y por ese motivo los diabéticos tratados con alirocumab presentaron mayor beneficio en términos absolutos, aunque no se encontraron diferencias en el beneficio en términos de riesgo relativo. Por último, también en relación con el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se estudió el efecto del alirocumab sobre la lipoproteína(a)¹¹, ya que se observó que la reducción de esta con alirocumab se correlacionó con una reducción de eventos cardiovasculares e IAM no mortal, independientemente del c-LDL basal y de la reducción del c-LDL durante el estudio, lo que apunta a que la lipoproteína(a) podría ser un objetivo terapéutico en algunos subgrupos de pacientes tras un síndrome coronario agudo.

Con respecto a otros tratamientos hipolipidémicos, el estudio REDUCE-IT¹² incluyó 8.179 pacientes con enfermedad coronaria (70%) o diabetes y un factor de riesgo adicional en tratamiento con estatinas, aleatorizados a recibir 4 g de ácido eicosapentaenoico o placebo durante unos 4,9 años. El objetivo principal fueron los eventos CV mayores (muerte CV, IAM no mortal, ACV no mortal, revascularización coronaria o angina inestable), y se observó una reducción del riesgo relativo del 25% y del riesgo absoluto del 4,8% en el grupo de pacientes que recibió tratamiento, además de una reducción del 20% del riesgo relativo en la muerte CV. Como efectos adversos se detectó un aumento no significativo en el riesgo de sangrado y un discreto aumento en las hospitalizaciones por fibrilación auricular (FA) o flutter auricular (3,1 frente al 2,1%). Sobre el ácido bempedoico se ha demostrado que reduce significativamente el c-LDL (18,1%), además del colesterol no HDL, el colesterol total, la apolipoproteína B y los niveles de proteína C reactiva¹³.

Además, se han introducido novedades en los valores de control de c-LDL mucho más estrictos, como en las últimas recomendaciones de la guía norteamericana

de endocrinología¹⁴, que establece valores <55 mg/dl en los pacientes de mayor riesgo, como los que presentan DM2, enfermedad renal crónica, IC o eventos de repetición. Más recientemente se ha actualizado la guía de lípidos de la Sociedad Europea de Cardiología, que recomienda ese mismo valor para todos los pacientes con riesgo muy alto, dejando el valor previo (<70 mg/dl) para aquellos de alto riesgo¹⁵.

Recientemente, un grupo de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis ha actualizado el documento sobre las indicaciones de los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Se centra en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homo y heterocigota, enfermedad CV aterosclerótica y, en prevención primaria, en pacientes de muy alto riesgo CV teniendo en cuenta la concentración de c-LDL, la situación clínica del paciente, los condicionantes de riesgo adicionales y la relación coste-efectividad. En ellas se refleja que es necesario seleccionar a los candidatos que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse de este tratamiento para mejorar la eficiencia terapéutica, dado que son terapias costosas y que se deben mantener a largo plazo¹⁶. La SEC presentó en 2019 un consenso del manejo lipídico y ahonda en la necesidad de ser más exigentes en los niveles si se tienen en cuenta tanto los tratamientos disponibles actualmente como los riesgos de los pacientes¹⁷.

Hipertensión arterial e inflamación

La definición idónea de hipertensión arterial para plasmar un nivel de presión arterial en que los beneficios de iniciar un tratamiento superen los riesgos basado en la evidencia aún está en discusión. Sin embargo, los umbrales varían en función de las comorbilidades (enfermedad CV, DM2, enfermedad renal crónica), la edad y la medición en consulta o ambulatoria. Además, existen importantes connotaciones geográficas y la mayoría de los ensayos clínicos incluyen poblaciones de países industrializados. La medición de la presión arterial fuera de la consulta, la monitorización ambulatoria y la automedición de la presión arterial adquieren un valor relevante en el diagnóstico y el abordaje del paciente hipertenso, aunque con valores de normalidad distintos para cada uno de los documentos^{18,19}, en parte por la diferente interpretación de la metodología (toma de presión arterial) y los resultados del estudio SPRINT²⁰. Los valores objetivos recomendados (europeas: <140/90 mmHg frente a norteamericanas: <130/80 mmHg) han suscitado polémica tanto por el umbral que se utiliza como por la posible contribución independiente del componente sistólico/diastólico al riesgo de eventos. Recientes análisis a partir de datos de ensayos clínicos (ONTARGET/TRASCEND)²¹ y de la vida real^{22,23} demuestran que el riesgo de eventos se incrementa proporcionalmente con las cifras de presión arterial para ambas definiciones de hipertensión arterial, y que es mayor para el incremento en cifras sistólicas, con un riesgo independiente en el aumento de la presión arterial diastólica. Además, se confirma el efecto de curva en J, más marcado en la población diabética²². El tratamiento antihipertensivo en ancianos con eventos CV previos no debe reducir las cifras de presión

arterial por debajo de 140/90 mmHg, ya que por debajo de este umbral se incrementa el riesgo de mortalidad²³.

El abordaje de ciertas condiciones clínicas se ha protocolizado en posicionamientos específicos durante 2019: en deportistas²⁴, en emergencias hipertensivas²⁵ y en el embarazo²⁶.

El papel del tratamiento de la inflamación sigue en estudio. En el ensayo CIRT, el metotrexato no logró reducir los niveles de marcadores inflamatorios (IL-1 β , IL-6, PCRus) ni los eventos CV en la población con enfermedad CV establecida²⁷. Estos resultados contrastan con la disminución del objetivo combinado (además de la reducción de riesgo de mortalidad y cáncer) por canakinumab en el ensayo CANTOS, que sí logró reducir los niveles de IL-1 β . Sin embargo, los aspectos relacionados con la coste-efectividad de este tratamiento han frenado los procesos de aprobación de la indicación CV del canakinumab²⁸. Aunque es posible que un tratamiento dirigido (por ejemplo, la inhibición selectiva de IL-1 β por canakinumab) tenga mejor equilibrio CV, de momento siguen investigándose tratamientos antiinflamatorios como la colchicina, el metotrexato o la hidroxilcloroquina.

Tabaquismo

Hay abierto un intenso debate en torno al cigarrillo electrónico y los nuevos productos de tabaco, especialmente el tabaco calentado o el tabaco sin combustión. La comunidad científica ha quedado dividida entre los que vislumbran una oportunidad de reducir los daños producidos por el consumo de tabaco en el cigarrillo electrónico y los que consideran que estos nuevos productos son una amenaza para la salud pública y no una estrategia eficaz ni segura para dejar de fumar. En paralelo, hay una importante campaña de *marketing* en torno a estos productos, promovida en gran parte por la industria del tabaco, que ha hecho una enorme inversión en promocionar este cambio en la forma de fumar y ha sabido aprovechar la confusión generada y el retraso en la regulación óptima de estos productos. Hay diferencias reseñables: los productos de tabaco calentado incorporan una lámina de tabaco con todas sus sustancias tóxicas, aunque su concentración sea menor al no mediar combustión. Al ser un producto de tabaco, se le debe aplicar la misma ley que al resto de los productos del tabaco y que regula su uso en espacios cerrados. El cigarrillo electrónico, por el contrario, no contiene tabaco, aunque la mayoría sí contienen nicotina (principal sustancia adictiva del tabaco), a veces en concentraciones elevadas, y otras sustancias tóxicas, aditivos y aromas que favorecen la adicción a estos productos.

Desde la perspectiva de la salud pública, el riesgo de estos productos es su rápida popularización entre los adolescentes, que los convierten en una puerta de entrada a la adicción a la nicotina y al consumo de otros productos de tabaco, así como a derivados del cannabis. Alertada por este fenómeno creciente, la *Food and Drug Administration* elaboró una campaña para reducir el consumo de cigarrillos electrónicos entre adolescentes, así como para reforzar su regulación con el fin de evitar el acceso a menores.

A pesar de la corriente de defensores del cigarrillo electrónico como estrategia de reducción de daños en fumadores,

especialmente liderada por los médicos de salud pública británicos²⁹, la evidencia sobre su seguridad y eficacia para dejar de fumar todavía es controvertida. Un freno a la desnormalización del tabaquismo es una de las preocupaciones actuales que se agrava en nuestro entorno al constatar en las últimas encuestas un repunte en la prevalencia de tabaquismo en España³⁰.

Rehabilitación cardíaca y ejercicio

Las nuevas guías norteamericanas de ejercicio³¹ recomiendan que los niños de 3-5 años estén activos todo el día y que sus cuidadores lo promuevan; para niños de 6-17 años, recomiendan ejercicio 60 min al día con al menos 3 días de ejercicio aeróbico, 3 días de fortalecimiento muscular y 3 de fortalecimiento óseo. En adultos y ancianos, recomiendan promover 150-300 min de actividad moderada a la semana o 75-150 min de actividad vigorosa o, al menos, mantenerse lo más activo posible si existen dificultades.

Tras el cáncer de mama, colon o recto, el ejercicio reduce la muerte por dichas neoplasias. Resaltan también que en diabetes el ejercicio reduce un 40% la mortalidad. Según la *American Diabetes Association*, el adulto con DM2 no debe permanecer más de 30-60 min sin moverse y debería realizar 30 min al día de ejercicio aeróbico y de fuerza; en niños diabéticos, al menos 60 min/día que incluyan aeróbico, fuerza y fortalecimiento óseo³². En la enfermedad arterial periférica, trabajos norteamericanos y europeos de 2019 insisten en la necesidad del ejercicio para la mejora clínica y pronóstica, no solo con marchas, sino también con bicicleta, ejercicios de miembros superiores, de fuerza y programas no presenciales^{33,34}.

Estos objetivos contrastan con el cumplimiento en la vida real. En el EUROASPIRE V¹, el 66% de los pacientes en prevención secundaria no cumplen objetivos.

Respecto a la RC, en 2019 la *British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* actualizó los estándares y componentes principales de los programas³⁵: equipo multidisciplinar, identificación precoz y activa de los pacientes, objetivos individualizados para cada paciente, provisión precoz de un programa, evaluación de objetivos conseguidos y registros nacionales. Los componentes principales de RC son: educación y promoción en salud, factores de riesgo CV y estilo de vida, salud psicosocial, optimización del tratamiento, medición de resultados. Sin embargo, aún pocos pacientes acceden a RC y existe una gran diversidad entre países. El 55% de los países disponen de RC³⁶, pero solo el 40% de los que se encuentran en desarrollo disponen de ella³⁷.

Los programas no presenciales tampoco están generalizados, solo están implementados en el 31% de las unidades. El documento de la *American Heart Association* de 2019 defiende que constituyen una alternativa en pacientes estables que no sean de alto riesgo, permiten mayor acceso de pacientes que, por transporte, tiempo o lejanía no puedan acudir a un programa presencial y persiguen los mismos objetivos y resultados que los presenciales³⁸.

Son pacientes prioritarios para RC aquellos tras un síndrome coronario agudo, revascularización coronaria e IC. Respecto a la IC, hay evidencia actual según una Cochrane

que muestra una reducción del 12% de la mortalidad al año y una mejora de la calidad de vida³⁹. Asimismo, un registro italiano de 140.552 pacientes con IC demostró una reducción del 43% en la mortalidad y del 21% en la hospitalización⁴⁰, mientras que el estudio REACH-HF demostró una mejora del autocuidado y de la calidad de vida, así como la seguridad y la eficiencia de un programa no presencial con respecto al presencial, con resultados al año⁴¹.

También se benefician de la RC pacientes con síndrome coronario crónico, enfermedad arterial periférica, ACV, dispositivos y cirugía valvular o congénita.

Anticoagulación y antiagregación

Destaca la publicación del estudio AUGUSTUS⁴² (comentado más extensamente en el capítulo dedicado a la sección de cardiopatía isquémica), ensayo clínico que comparó el tratamiento con apixabán frente al antagonista de la vitamina K, y ácido acetilsalicílico frente a placebo, en 4.614 pacientes con FA y síndrome coronario agudo o angioplastia electiva que iban a ser tratados con un inhibidor de la P2Y12, aumentando la evidencia disponible sobre el uso del tratamiento doble frente al triple en FA e intervencionismo. Los resultados evidencian que en estos pacientes, el régimen de tratamiento con apixabán a dosis plenas y clopidogrel sin ácido acetilsalicílico se asocia a una menor tasa de sangrado y hospitalización sin aumento significativo de eventos isquémicos. Con la necesaria individualización de cada caso, usar un anticoagulante directo junto a un inhibidor de la P2Y12 se sitúa como el régimen más seguro, ahora ya con suficiente evidencia, después del intervencionismo coronario para el paciente con FA. En general, debe evitarse un régimen de antagonistas de la vitamina K más doble antiagregación⁴³.

En el campo de la antiagregación, tras la publicación de los estudios ASPREE⁴⁴, ASCEND⁴⁵ y ARRIVE⁴⁶, el beneficio de la antiagregación en la prevención primaria, incluso en diabéticos, es controvertido, al igual que la doble antiagregación preventiva en diabéticos con síndrome coronario crónico (THEMIS)⁴⁷. Destaca el estudio ISAR-REACT 5, en pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, donde la muerte, el IAM o el ACV eran significativamente menores en el grupo tratado con prasugrel frente a ticagrelor, sin diferencias en sangrados mayores⁴⁸.

Conflicto de intereses

V. Arrarte declara haber recibido honorarios de Boehringer Ingelheim-Lilly, Novo Nordisk, MSD, Amgen, Sanofi, Pfizer-BMS, Bayer, Daiichi Sankyo, Novartis, Rovi, Astra, Janssen, Ferrer, Esteve y Servier. A. Valle y R. Campuzano declaran haber recibido honorarios de Boehringer Ingelheim-Lilly, Novo Nordisk, MSD, Amgen, Sanofi, Pfizer-BMS, Bayer, Daiichi Sankyo, Novartis, Rovi, Astra y Janssen. A. Castro declara haber recibido honorarios de Boehringer Ingelheim-Lilly, Novo Nordisk, Esteve, Astra Zeneca y Janssen. R. Dalmau declara haber recibido honorarios de Novo Nordisk, Amgen,

Pfizer-BMS, Bayer, Daiichi Sankyo, Novartis, Astra Zeneca y Servier. M. Sandín declara haber recibido honorarios de Boehringer Ingelheim-Lilly, Novo Nordisk, MSD, Amgen, Bayer, Novartis y Astra Zeneca. A. Carro declara haber recibido honorarios de Boehringer Ingelheim-Lilly, Ferrer, Recordati y Bayer, así como colaboraciones por parte de Rovi, Novartis y Daiichi-Sankyo. E. Velasco declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:824-835.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121-130.
4. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841-851.
5. Castro A, Marzal D, Arrarte V, et al. Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o de muy alto riesgo cardiovascular. *Cardioclínica.* 2019;54:183-192.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al., 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek KM, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.
9. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1167-1176.
10. Ray KK, Colhoun H, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes—Prespecified analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes.* 2018;67(Suppl 1). <http://dx.doi.org/10.2337/db18-6-LB>.
11. Bittner V, Szarek M, Aylward PE, et al. Lp(a) and cardiovascular outcomes: An analysis from the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Atheroscler Suppl.* 2018;32:24-25.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al., REDUCE-IT investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
13. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al., CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380:1022-1032.
14. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25:69-100.

15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
16. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, et al. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(Suppl 1):1-43.
17. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.024>.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e484-e594.
20. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
21. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Cardiovascular outcomes and achieved blood pressure in patients with and without diabetes at high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2032-2043.
22. Flint AC, Connell C, Ren X, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381:243-251.
23. Douros A, Tölle M, Ebert N, et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: The Berlin Initiative Study. *Eur Heart J*. 2019;40:2021-2028.
24. Niebauer J, Börjesson M, Carre F, et al. Brief recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: Summary of a Position Statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1549-1555.
25. Van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:37-46.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management. NICE guidelines [NG133]. June 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>. Consultado 20 Jul 2019.
27. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al., CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380:752-762.
28. Sehested TSG, Bjerre J, Ku S, et al. Cost-effectiveness of canakinumab for prevention of recurrent cardiovascular events. *JAMA Cardiol*. 2019;4:128-135.
29. McNeill A, Brose LS, Calder R, et al. E-cigarettes: An evidence update. A report commissioned by Public Health England. London: Public Health England. 2015. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733022/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf. Consultado 15 Sep 2019.
30. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. EDADES 2017. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, 1995-2017. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2017_Informe.pdf. Consultado 15 Sep 2019.
31. U. S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans. 2nd edition. Washington, D. C.: U. S. Department of Health and Human Services; 2018.
32. American Diabetes Association. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
33. Treat-Jacobson D, McDermott M, Bronas U, et al. Optimal exercise programs for patients with peripheral artery disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e10-e33.
34. Lin E, Nguyen C, Thomas S. Completion and adherence rates to exercise interventions in intermitente claudication: Traditional exercise versus alternative exercise. A systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1625-1633.
35. Cowie A, Buckley J, Doherty P, et al. Standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Heart*. 2019;105:510-515.
36. Supervia K, Turk-Adawi F, Lopez-Jimenez, et al. Nature of cardiac rehabilitation around the globe. *EClinicalMedicine*. 2019;13:46-56.
37. Pesah E, Turk-Adawi K, Supervia M, et al. Cardiac rehabilitation delivery in low/middle-income countries. *Heart*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314486>.
38. Thomas R, Beatty A, Beckie T, et al. Home-based cardiac rehabilitation: A scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140:e69-e89.
39. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD003331, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub5>.
40. Scalvini S, Grossetti F, Paganoni AM, et al. Impact of in-hospital cardiac rehabilitation on mortality and readmissions in heart failure: A population study in Lombardy, Italy, from 2005 to 2012. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:808-817.
41. Frost J, Wingham J, Britten N, et al. Home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction: Mixed methods process evaluation of the REACH-HF multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9:e026039.
42. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-1524.
43. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol*. 2019;4:747-755.
44. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al., ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-1528.
45. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al., ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-1539.
46. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al., ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial

- vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036–1046.
47. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): A phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394:1169–1180.
48. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524–1534.