

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2021 en riesgo vascular y rehabilitación cardiaca



Raquel Campuzano Ruiz^{a,*}, Vicente Arrarte Esteban^b, Rosa Fernández Olmo^c,
 Almudena Castro Conde^d, Pilar Mazón Ramos^{e,f}, Araceli Boraita Pérez^g,
 Patricia Palau Sampo^h y Miriam Sandín Rollán^b

^a Unidad de Rehabilitación Cardiaca, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

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

^c Unidad de Rehabilitación Cardiaca, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^d Unidad de Rehabilitación Cardiaca, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Centro de Investigación de Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^g Servicio de Cardiología, Centro de Medicina del Deporte, Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte, Madrid, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de septiembre de 2021

Aceptado el 5 de octubre de 2021

On-line el 23 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Factores de riesgo

Rehabilitación cardiaca

Diabetes

Hipertensión

Dislipidemia

Riesgo vascular

Ejercicio

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de mortalidad. La pandemia de COVID-19 ha empeorado el control de factores de riesgo y la atención a las patologías crónicas. Por ello urge optimizar la prevención y la rehabilitación cardiaca.

En el siguiente documento se repasa el impacto en morbilidad, las novedades en manejo del riesgo cardiovascular y la nueva era en diabetes. También la rehabilitación cardiaca intensificada y mucho más digital y las nuevas recomendaciones en la guía europea de 2021 sobre prevención cardiovascular.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel.campuzano@salud.madrid.org (R. Campuzano Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.10.001>

2605-1532/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2021 in vascular risk and cardiac rehabilitation

A B S T R A C T

Keywords:

Risk factors
Cardiac rehabilitation
Hypertension
Dyslipidaemia
Vascular risk
Exercise

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality. The COVID-19 pandemic has worsened the control of risk factors and has led to an increase in heart failure and infarction mortality.

There is an urgent need to optimize prevention and cardiac rehabilitation. Fortunately, we have more efficient solutions than ever before.

Prescribing lifestyle and physical exercise to all cardiovascular patients. Potent lipid-lowering drugs are already well established and others will be soon, there are new aspects to improve the control of arterial hypertension, and the new era in global diabetes protection is being consolidated.

Cardiac rehabilitation is much more digital and at home and the new 2021 European cardiovascular prevention guidelines insist on primary prevention and new emerging risk factors.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Impacto de la pandemia de COVID-19 en el control de factores de riesgo y mortalidad cardiovascular

Además de las graves consecuencias sanitarias causadas directamente por la enfermedad, la pandemia de COVID-19 ha provocado importantes daños «colaterales», entre los que destacan el incremento de la morbimortalidad debido a otras patologías, como la enfermedad cardiovascular. Intentando evitarlo, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) puso en marcha la campaña *You can't pause a heart*¹.

Ya en el inicio de la primera ola, durante el confinamiento para evitar la propagación del virus, una de las primeras señales de alarma fue la disminución en el número de casos de síndromes coronarios agudos comparado con el mismo periodo del año anterior. En España, en el primer mes, los casos con sospecha de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST disminuyeron el 27,6%; aunque no hubo diferencias en la estrategia de reperfusión, el tiempo de isquemia fue más largo por el retraso en el primer contacto médico y la mortalidad hospitalaria fue mayor². Resultados similares se han publicado con otras patologías agudas y en otros países³. Aunque la principal explicación fue el miedo de la población a acudir a los centros hospitalarios en el peor momento de la pandemia, también influyó que se paralizó la asistencia sanitaria habitual para enfocarla a la atención a COVID-19. En esta etapa sanitaria ha quedado demostrado el aumento de mortalidad en la enfermedad coronaria, de insuficiencia cardiaca posinfarto y de pérdida de oportunidad de establecer cuanto antes las medidas necesarias de prevención secundaria.

En cuanto al control de los factores de riesgo cardiovasculares, probablemente sea pronto para conocer las consecuencias de la pandemia, debidas no solo a los cambios en el estilo de vida obligados durante ciertos periodos, sino también por la interrupción de programas de seguimiento. El confinamiento provocó sedentarismo y modificaciones en la dieta con el consiguiente aumento de peso, probablemente favorecido también por factores psicológicos como ansiedad y

depresión⁴. Hay publicaciones que muestran las variaciones en el control de diabetes, hipertensión arterial e hiperlipemia, con datos heterogéneos, pero con la advertencia unánime de que debemos actuar cuanto antes para evitar en los próximos años asistir a un aumento de la patología cardiovascular, consecuencia de la situación actual⁵.

El ingreso por el evento cardiovascular es una verdadera oportunidad para optimizar el control global del riesgo, al alta se debe derivar activamente y en equidad a todos los pacientes a rehabilitación cardiaca.

Restaurar la continuidad asistencial es prioritario utilizando todos los recursos locales disponibles (historia clínica electrónica, prescripción única, e-consulta, enfermería de enlace...) (fig. 1).

Diabetes y obesidad

Hay estudios en el área de diabetes tipo 2 (DM2) publicados durante 2021 de gran impacto en la práctica clínica y que consolidan la nueva era en diabetes.

Sotagliflozina

En el estudio SOLOIST-WHF⁶ pacientes con DM2 y descompensación reciente de insuficiencia cardiaca (IC), la sotagliflozina iniciada antes o inmediatamente después del alta logró una reducción relativa del 33% en el objetivo primario de muerte cardiovascular, hospitalizaciones y visitas a urgencias por IC y la reducción relativa en hospitalizaciones por IC fue del 36%. No se observó reducción significativa en la mortalidad cardiovascular ni de otras causas.

En el estudio SCORED⁷ en pacientes con DM2 e insuficiencia renal crónica, con o sin albuminuria, sotagliflozina disminuyó un 26% el objetivo primario de muerte cardiovascular, hospitalización por IC o visita a urgencias por IC frente a placebo. La



Figura 1 – Optimización de la prevención secundaria desde el ingreso y en continuidad asistencial.
FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RC: rehabilitación cardíaca.

tasa de mortalidad cardiovascular por 100 pacientes por año fue de 2,2 para sotagliflozina y 2,4 para placebo.

Finerenona

El estudio FIDELITY⁸ es un metaanálisis preespecificado combinando datos individuales de pacientes de los estudios FIDELIO-DKD⁹ y FIGARO-DKD¹⁰ en los que se evaluó finerenona en insuficiencia renal crónica leve a grave y DM2. El objetivo primario cardiovascular ocurrió en el 12,7% de los pacientes tratados con finerenona y en el 14,4% de los tratados con placebo.

El criterio de valoración combinado renal ocurrió en 5,5% de los pacientes con finerenona frente al 7,1% del grupo placebo. Todos los componentes del criterio de valoración renal fueron significativamente menores con finerenona que con placebo.

Los efectos beneficiosos cardiovasculares del fármaco son consistentes en todas las categorías de tasa de filtrado glomerular estimado e índice de albúmina urinaria/creatinina, sugiriendo que el tratamiento debería ser iniciado en estadios tempranos de la enfermedad renal.

Empagliflozina en IC con fracción de eyección conservada

EMPEROR-Preseved¹¹ es uno de los resultados más esperados de 2021. Compara empagliflozina en pacientes con o sin DM2, con IC y fracción de eyección > 40% y un seguimiento de 26 meses. El objetivo primario de muerte cardiovascular u hospitalización por IC ocurrió en 13,8% en grupo de empagliflozina y 17,1% en placebo. Este beneficio alcanzó significación estadística ya a los 18 días tras la aleatorización. Menos pacientes asignados a empagliflozina necesitaron intensificación ambulatoria de diuréticos.

Los beneficios en las hospitalizaciones por IC fueron similares en todos los rangos de fracción de eyección > 40% a < 50% y 50% a < 60%, pero fue atenuado si la fracción de eyección era > 60%. La tasa de deterioro de la función glomerular fue más lenta en el grupo de empagliflozina frente a placebo (−1,25 frente a −2,62 ml/min/1,73 m²/año; p < 0,0001).

Lípidos

En el estudio Da Vinci¹², registro europeo multicéntrico de 5.888 pacientes, 3.000 en prevención primaria y 2.794 en prevención secundaria, se describe el uso de estatinas de alta intensidad en el 22% de personas en prevención primaria y en el 42% si enfermedad cardiovascular, mayor en enfermedad coronaria (51%) que enfermedad arterial periférica (39%) o enfermedad cerebrovascular (40%), la combinación con ezetimibe en 9% y con fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 solo en 1%. Solo el 18% de los pacientes en prevención secundaria alcanzan niveles < 55 mg/dl, siendo los pacientes que utilizan iPCK9 los que alcanzan niveles adecuados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en mayor proporción¹³ (58%).

Los estudios ORION-10 y 11¹⁴ han demostrado la eficacia de inclisiran, un ácido ribonucleico de interferencia, en la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en un 51,3 y 43,8%, respectivamente con una dosis semestral de 300 mg. El ácido bempedoico¹⁵, que inhibe la adenosina trifosfato-citrato liasa, reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en un 22% en los intolerantes a las estatinas y en un 12,7% en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en combinación con estatinas a las

52 semanas. Estos avances mejorarán el tratamiento de las dislipemias.

Las partículas remanentes cargadas de apolipoproteína B aumentan el riesgo de mortalidad y de infarto agudo de miocardio cuando el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad está bajo¹⁶, y cada vez es mayor la implicación de lipoproteína a en el riesgo de ictus¹⁷ y eventos cardiovasculares.

Tabaco en la pandemia

El Ministerio de Sanidad, el Gobierno de La Rioja, el de la Región de Murcia y el Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo realizaron una encuesta¹⁸ online para valorar el impacto del confinamiento por la pandemia de COVID-19 en el tabaquismo. La completaron 24.386 personas, de las cuales el 63% eran mujeres, con una edad media de 42,8 años. Entre los fumadores, el 73% declaraba haber mantenido el consumo, el 15,7% disminuyó su frecuencia, el 10,2% dejaron de fumar y el 10,8% aumentaron el consumo, fundamentalmente trabajadores fuera de casa y personas que vivían solas. El 5,4% de los no consumidores comenzaron a fumar en confinamiento. El 80% eran conscientes del riesgo de ser fumador y contraer la infección de COVID-19. En resumen, en confinamiento hubo más abandonos del hábito tabáquico que inicios del consumo.

Novedades en hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular emergentes

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente y sigue en aumento. También el de mayor presencia en pacientes con COVID-19. El estudio Brace Corona confirmó que no deben retirarse fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona¹⁹.

El control global de la hipertensión arterial es peor desde 2017²⁰ y numerosos estudios insisten en los hábitos de vida²¹ y el ejercicio, también el de fuerza²², como pilares para mejorar su control.

Existe un 20% de pacientes hipertensos con hiperaldosteronismo primario, factor para tener en cuenta sobre todo en casos con hipertensión refractaria²⁰.

Un metaanálisis²³ reciente sugiere que una reducción de 5 mmHg en la presión arterial sistólica reduce el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores un 10% y que cuanto mayor es la presión también mayor es el riesgo, por lo que debería considerarse el tratamiento en todas las personas en riesgo, lo que podría beneficiar también a pacientes cuya presión arterial se considera normal actualmente.

El estrés es un factor de riesgo cardiovascular emergente y gran número de investigaciones lo vinculan con aumento de enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular y otras enfermedades cardiovasculares. Una revisión reciente²⁴ lo compara con otros factores de riesgo cardiovascular más establecidos. Además de como factor de riesgo cardiovascular el estrés es un factor pronóstico. Acelera la progresión de la enfermedad cardiovascular, enlentece la recuperación y contribuye a la mortalidad.

Entrenamiento y ergoespirometría

Papel de la incompetencia cronotropa en la predicción del riesgo cardiovascular

La incompetencia cronotropa (ICr) se define como la incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca (FC) en proporción con el aumento de la demanda durante el ejercicio físico. La ICr es una entidad clínica frecuente en la población con patología cardiovascular establecida, un determinante de la intolerancia al ejercicio que presentan algunos pacientes, y un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos en esta población²⁵. A continuación se analizará la definición, el diagnóstico y las novedades acerca del papel de la ICr en la estratificación del riesgo cardiovascular en población sana.

La definición de ICr validada es aquella que introduce la FC en reposo en su fórmula y considera ICr cuando no se alcanza el 80% (0,62) en pacientes con tratamiento con bloqueadores beta) del índice cronotrópico²⁶, definido como: $100 \times [FC \text{ en máximo ejercicio} - FC \text{ en reposo}] / [220 - \text{edad} - FC \text{ en reposo}]$. Por otra parte, y teniendo en cuenta que la respuesta de la FC al ejercicio depende en gran medida del grado de esfuerzo realizado, es indiscutible la utilidad de la prueba ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar para la valoración de la capacidad aeróbica máxima (definida como cociente metabólico $> 1,05$).

Un elegante trabajo publicado por Laforgia et al.²⁷ nos revela la elevada prevalencia de la ICr (70%) evaluada mediante ergoespirometría y su potencial papel en la estratificación del riesgo cardiovascular en población general. Además, los autores evalúan la correlación entre la ICr y diversos parámetros ecocardiográficos y de ergoespirometría y observaron que la presencia de ICr en población general podría ser un marcador de riesgo precoz para el desarrollo de IC.

En conclusión, la ICr es una entidad clínica prevalente que es recomendable diagnosticar, ya que nos aporta información pronóstica y es potencialmente tratable mediante programas de entrenamiento físico^{26,27}. Así pues, diversos programas de entrenamiento físico han mostrado efectos muy favorables sobre la función cronotrópica²⁸. Dentro de estos programas de entrenamiento adaptados para población con patología cardiovascular establecida, también el entrenamiento de la musculatura inspiratoria, tanto de forma aislada²⁹ como óptimamente combinado con un programa de ejercicio aeróbico y de fuerza³⁰, ha demostrado mejorar la función cronotropa en estos pacientes.

Novedades en ejercicio y cardiología deportiva

La guía ESC 2021 sobre el ejercicio físico y actividad deportiva en pacientes con enfermedad cardiovascular³¹ da recomendaciones que sirven de guía al clínico en los métodos de evaluación y estratificación del riesgo para la práctica deportiva, y prescripción de ejercicio físico en deportistas/pacientes con patología cardiovascular. Enfatiza la toma de decisiones compartidas, el respeto a la autonomía del paciente y el consejo individualizado. Otros documentos de posicionamiento refrendan las recomendaciones de ejercicio y deporte

en los pacientes con cardiopatías congénitas, valvulopatías y canalopatías³²⁻³⁴. Pero sin duda el trabajo del grupo de Ackerman³⁵ es revolucionario al desafiar el *status quo* de la descalificación en los deportistas con síndrome de QT largo, y proporciona evidencia en el apoyo de la toma de decisión consensuada para la aptitud deportiva.

Con relación a la muerte súbita y el deporte, el estudio multicéntrico español de Morentin et al.³⁶ ha mostrado que tiene una incidencia muy baja y que afecta a varones de mediana edad que realizan deporte recreativo.

Aunque la tendencia actual va encaminada a limitar cada vez menos la actividad deportiva en pacientes con enfermedad cardiovascular, los datos clínicos y los hábitos tóxicos deben tenerse en cuenta para desarrollar estrategias de prevención.

Medicina digital en prevención y nueva rehabilitación cardíaca

La medicina digital ha permitido la atención sanitaria en etapas de confinamiento y ha demostrado enorme utilidad en la prevención cardiovascular. En Estados Unidos las principales teleconsultas durante los meses de confinamiento fueron las destinadas a hipertensión arterial, lípidos, ansiedad y diabetes. Los cardiólogos fueron los especialistas que más teleconsultas implementaron³⁷.

Los programas de rehabilitación cardíaca han cambiado drásticamente por la pandemia de COVID-19 a menor presencialidad y mucho más apoyo en la telemedicina. Programas acortados e intensificados han demostrado seguridad e iguales resultados³⁸.

Se ha conseguido por primera vez en España llevar la prevención a domicilio con medicina digital. En junio 2020 nace Aularc.es primer programa online de rehabilitación cardíaca y prevención, promovido por la Asociación de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca y avalado por la Sociedad Española de Cardiología. El 2021 ha sido su año de consolidación con 3.000 usuarios hasta la fecha³⁹.

Cambios y novedades en la guía ESC 2021 sobre prevención

La nueva guía de prevención cardiovascular⁴⁰ presentan la actualización de las recomendaciones preventivas tanto en personas con únicamente factores de riesgo, como en pacientes ya afectados de enfermedad cardiovascular. En lo referente a la hipertensión arterial, dislipemia o tratamiento antiagregante es casi en su totalidad un recordatorio de lo ya presentado sin generar cambios significativos. En diabetes, sin embargo, sí modifica las recomendaciones de la ESC, dándole mayor protagonismo a la metformina como primera línea de tratamiento en paciente sin enfermedad cardiovascular, pero recomendando siempre que no esté contraindicado su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular y, al mismo tiempo, reiterando la indicación de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) para disminuir la morbilidad cardiovascular, más en la línea de las recomendaciones

del grupo de trabajo de diabetes de la asociación de riesgo vascular de la Sociedad Española de Cardiología⁴¹.

Los principales cambios de la guía con respecto a recomendaciones previas se podrían resumir en estos tres puntos.

- a) La consideración de persona aparentemente sana, para definir a la persona con factores de riesgo que puede llegar a presentar afectaciones no detectadas o valorar el riesgo de tenerlas.
- b) Se actualizan las escalas de riesgo con la utilización de SCORE2 y SCORE2-OP en lugar del SCORE previo, que se acerca más al enfoque de Framingham al tener en cuenta no solo el riesgo de mortalidad si no también la presencia de eventos no fatales en el cálculo del riesgo. Aunque inicialmente puede resultar más confuso su aplicabilidad es mayor para poblaciones más jóvenes al no centrarse únicamente en mortalidad.
- c) Remarca el riesgo cardiovascular en algunas condiciones clínicas como la migraña, hipertensión y diabetes gestacional o enfermedades mentales con respecto a guías previas, aunque ello no conlleve un cambio significativo en las recomendaciones.

Sin embargo, falta un posicionamiento más práctico con respecto a las nuevas tecnologías y la rehabilitación cardíaca teniendo en cuenta la actual situación de pandemia que, sin duda, altera el funcionamiento de las unidades y, por tanto, el afrontamiento preventivo y la adherencia terapéutica.

Además, las recomendaciones son claras y actualizadas en prevención primaria y en el tratamiento de las personas aparentemente sanas, pero en prevención secundaria y control de algunos factores de riesgo repiten consejos ya vigentes que incluso pueden generar confusión y alargan en demasía el documento.

No obstante, la actual guía profundiza en todas las recomendaciones preventivas dejando actualizados los objetivos de forma pormenorizada y más necesarios que nunca.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Contribución de los autores

Los autores han contribuido proporcionalmente en las partes del manuscrito según su área de experiencia y todos ellos en la aprobación de la versión final del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Society of Cardiology. You can't pause a heart. 2021. Disponible en: <https://www.cantpauseaheart.org/>. Consultado 27 Sep 2021.

2. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, et al. Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:994-1002.
3. Banerjee A, Chen S, Pasea L, et al. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. *Eur J Prev Cardiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>.
4. Sánchez-Sánchez E, Ramírez-Vargas G, Avellaneda-López Y, et al. Eating habits and physical activity of the Spanish population during the COVID-19 pandemic period. *Nutrients.* 2020;12:2826.
5. Pina A, Castelletti S. COVID-19 and Cardiovascular Disease: a Global Perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:135.
6. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-128.
7. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-139.
8. Filippatos G. FIDELITY Analysis: finerenone in mild-to-severe chronic kidney disease and type 2 diabetes. ESC Congress 2021. The Digital Experience. 2021. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Finerenone-benefits-patients-with-diabetes-across-spectrum-of-kidney-disease>. Consultado 29 Sep 2021.
9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229.
10. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
11. Anker SD, Butler J, Butler J, et al. EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
12. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. VINCI. study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study 2020. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279-1289.
13. Stock JK. DA VINCI study: Change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis.* 2020;314:74-76.
14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-1519.
15. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1124-1135.
16. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1439-1450.
17. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J.* 2021;42:2186-2196.
18. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Tabaco, otras formas de consumo y confinamiento. Informe de los resultados de la encuesta. 2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe.de.las.resultados.de.la.encuesta.pdf>. Consultado 27 Sep 2021.
19. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325:254-264.
20. Carey RM, Wright JT Jr, Taler SJ, et al. Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update. *Circ Res.* 2021;128:827-846.
21. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:251-275.
22. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa141>.
23. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;397:1625-1636.
24. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:215-229.
25. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011;123:1010-1020.
26. Zweerink A, van der Lingen ACJ, Handoko ML, et al. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004969.
27. Laforgia P, Bandera F, Alfonzetti E, et al. Exercise chronotropic incompetence phenotypes the level of cardiovascular risk and exercise gas exchange impairment in the general population. An analysis of the Euro-EX prevention trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:526-535.
28. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, et al. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:233-240.
29. Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS, et al. Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa091>.
30. Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:1465-1473.
31. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42:548-549.
32. Budts W, Pielis GE, Roos-Hesselink JW, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease. *Eur Heart J.* 2020;41:4191-4199.
33. Van Buuren F, Gati S, Sharma S, et al. Athletes with valvular heart disease and competitive sports: a position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab058>.
34. Gasperetti A, James CA, Cerrone M, et al. Arrhythmias right ventricular cardiomyopathy and sports activity: from molecular pathways in diseased hearts to new insights into the athletic heart mimicry. *Eur Heart J.* 2021;31:1231-1243.

35. Tobert KE, Bos JM, Garmany R, et al. Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:594–604.
36. Morentin B, Suarez-Mier MP, Monzo A, et al. Sports-related sudden cardiac death in Spain. A multicenter, population-based, forensic study of 288 cases. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:225–232.
37. Fox B, Sizemore JO. Epic Health Research network. As office visits fall, telehealth takes hold. 2020. [Consultado 27 Sep 2021]. Disponible en: <https://ehrn.org/articles/as-office-visits-fall-telehealth-takes-hold>.
38. Castro-Conde A, Abeytua M, Arrarte Esteban V, et al. Factibilidad y resultados de un programa de rehabilitación cardíaca intensiva Perspectiva del estudio aleatorizado MxM (Más por Menos). *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:518–525.
39. Sociedad Española de Cardiología. Asociación de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca. Aula Abierta RC. 2021. Disponible en: <https://aularc.es/>. Consultado 27 Sep 2021.
40. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
41. Campuzano Ruiz R, Castro Conde A, Arrarte Esteban V, et al. Selección de lo mejor de 2020 en riesgo vascular y rehabilitación cardíaca. *REC CardioClinics*. 2021;56:27–34.