

## Guías de Práctica Clínica

## Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica

Con la contribución especial de la *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC)

**Autores/miembros del Grupo de Trabajo:** Frank L.J. Visseren\* (coordinador) (Países Bajos), François Mach\* (coordinador) (Suiza), Yvo M. Smulders<sup>◇</sup> (coordinador del Grupo de Trabajo) (Países Bajos), David Carballo<sup>◇</sup> (coordinador del Grupo de Trabajo) (Suiza), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Maria Bäck (Suecia), Athanase Benetos<sup>8</sup> (Francia), Alessandro Biffi<sup>1,10</sup> (Italia), José Manuel Boavida<sup>9</sup> (Portugal), Davide Capodanno (Italia), Bernard Cosyns (Bélgica), Carolyn Crawford (Irlanda del Norte), Constantinos H. Davos (Grecia), Ileana Desormais (Francia), Emanuele Di Angelantonio (Reino Unido), Oscar H. Franco (Suiza), Sigrun Halvorsen (Noruega), F.D. Richard Hobbs<sup>13</sup> (Reino Unido), Monika Hollander (Países Bajos), Ewa A. Jankowska (Polonia), Matthias Michal<sup>11</sup> (Alemania), Simona Sacco<sup>6</sup> (Italia), Naveed Sattar (Reino Unido), Lale Tokgozoglul<sup>2</sup> (Turquía), Serena Tonstad (Noruega), Konstantinos P. Tsioufis<sup>5</sup> (Grecia), Ineke van Dis<sup>3</sup> (Países Bajos), Isabelle C. van Gelder (Países Bajos) and Christoph Wanner<sup>4</sup> (Alemania), Bryan Williams (Reino Unido), y Grupo de Documentos Científicos de la ESC

**Revisores del documento:** Guy De Backer (coordinador de revisión de las GPC) (Bélgica), Vera Regitz-Zagrosek (coordinadora de revisión de las GPC) (Alemania), Anne Hege Aamodt<sup>6</sup> (Noruega), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Christian Albus<sup>11</sup> (Alemania), Riccardo Asteggiano (Italia), Magnus Bäck (Suecia), Michael A. Borger (Alemania), Carlos Brotons<sup>13</sup> (España), Jelena Celutkienė (Lituania), Renata Cifkova (República Checa), Maja Cikes (Croacia), Francesco Cosentino (Italia), Nikolaos Dagres (Alemania), Tine De Backer (Bélgica), Dirk De Bacquer (Bélgica), Victoria Delgado (Países Bajos), Hester Den Ruijter (Países Bajos), Paul Dendale (Bélgica), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Brian A. Ference (Reino Unido), Jean Ferrières (Francia), Marc Ferrini (Francia), Miles Fisher<sup>1</sup> (Reino Unido), Danilo Fliser<sup>4</sup> (Alemania), Zlatko Fras (Eslovenia), Dan Gaita<sup>3</sup> (Rumanía), Simona Giampaoli (Italia), Stephan Gielen (Alemania), Ian Graham (Irlanda), Catriona Jennings (Irlanda), Torben Jorgensen (Dinamarca), Alexandra Kautzky-Willer<sup>12</sup> (Austria), Maryam Kavousi (Países Bajos), Wolfgang Koenig (Alemania), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Madalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Aleš Linhart (República Checa), Maja-Lisa Lochen (Noruega), Konstantinos Makrilakis<sup>9</sup> (Grecia), Giuseppe Mancini<sup>5</sup> (Italia), Pedro Marques-Vidal (Suiza), John William McEvoy (Irlanda), Paul McGreavy (Reino Unido), Bela Merkely (Hungría), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Joep Perk (Suecia), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Piepoli (Italia), Nana Goar Pogosova (Rusia), Eva Irene Bossano Prescott (Dinamarca), Kausik K. Ray<sup>2</sup> (Reino Unido), Zeljko Reiner (Croacia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Lars Rydén (Suecia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Marta Sitges (España), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Isabella Sudano (Suiza), Monica Tiberi<sup>7,10</sup> (Italia), Rhian M. Touyz (Reino Unido), Andrea Ungar<sup>8</sup> (Italia), W.M. Monique Verschuren (Países Bajos) Olov Wiklund (Suecia), David Wood (Reino Unido/Irlanda) y José Luis Zamorano (España)

**Versión en español:** documento traducido por Elena Avanzas Álvarez. Traducción revisada por Vicente Arrarte y Raquel Campuzano, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología para esta guía, y por Laura Sanchis, editora asociado de Revista Española de Cardiología.

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

10.1016/j.recesp.2021.10.015

\* Autores para correspondencia: Department of Vascular Medicine, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Países Bajos.

Correo electrónico: [F.L.J.Visseren@umcutrecht.nl](mailto:F.L.J.Visseren@umcutrecht.nl) (F. Visseren).

Cardiology Department, Geneva University Hospital, Perret-Gentil 4, 1211 Ginebra, Suiza.

Correo electrónico: [francois.mach@hcuge.ch](mailto:francois.mach@hcuge.ch) (F. Mach). Ambos coordinadores contribuyeron por igual en el documento.

◇ Ambos representantes del Grupo de Trabajo contribuyeron por igual en el documento.

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y los revisores de las sociedades nacionales se recogen en el anexo.

## Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions* (ACNAP), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Valvular Heart Disease*.

Grupos de Trabajo: *Aorta and Peripheral Vascular Diseases*, *Atherosclerosis and Vascular Biology* y *Cardiovascular Pharmacotherapy*.

El contenido de esta guía de práctica clínica (GPC) de la ESC se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC ([journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)).

**Descargo de responsabilidad.** Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso del conocimiento científico y médico y la evidencia disponible hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y las GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Todos los expertos que han participado en el desarrollo de esta guía han firmado declaraciones de conflicto de intereses. Estas se han recogido y publicado en un documento adicional a la guía. El documento también está disponible en la página web de la ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

© The European Society of Cardiology 2021. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

Sociedades colaboradoras y que respaldan el documento: <sup>1</sup>*European Association for the Study of Diabetes* (EASD); <sup>2</sup>*European Atherosclerosis Society* (EAS); <sup>3</sup>*European Heart Network* (EHN); <sup>4</sup>*European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA); <sup>5</sup>*European Society of Hypertension* (ESH); <sup>6</sup>*European Stroke Organization* (ESO); <sup>7</sup>*European Federation of Sports Medicine Association* (EFSMA); <sup>8</sup>*European Geriatric Medicine Society* (EuGMS); <sup>9</sup>*International Diabetes Federation Europe* (IDF Europe); <sup>10</sup>*International Federation of Sport Medicine* (FIMS); <sup>11</sup>*International Society of Behavioural Medicine* (ISBM); <sup>12</sup>*International Society of Gender Medicine* (IGM); <sup>13</sup>*World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians* (WONCA) - Europa

## Palabras clave:

Guías de práctica clínica • Prevención • Personalizado • Población • Estimación del riesgo • Riesgo a lo largo de la vida • Beneficios a lo largo de la vida • Gestión del riesgo • Toma de decisiones conjunta • Enfoque gradual • Nutrición • Tabaquismo • Estilo de vida saludable • Factores psicosociales • Presión arterial • Lípidos • Diabetes • Tabaquismo • Contaminación atmosférica • Cambio climático.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.015>

0300-8932/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de la Sociedad Española de Cardiología.



4.6.	Lípidos	4.5.2.1. Cigarrillos electrónicos	e46	4.7.4.	Evaluación clínica y estratificación del riesgo de los pacientes con hipertensión	e56
4.6.1.	Determinación de lípidos y lipoproteínas		e48	4.7.5.	Tratamiento de la hipertensión	e57
4.6.1.1.	Determinaciones en ayunas frente a sin ayuno		e48	4.7.5.1.	Intervenciones en el estilo de vida para disminuir la presión cardiovascular	e57
4.6.1.2.	Determinación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad		e48	4.7.5.2.	Inicio del tratamiento farmacológico	e57
4.6.1.3.	Determinación del colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad		e48	4.7.5.3.	Objetivos de presión arterial terapéuticos	e57
4.6.1.4.	Apolipoproteína B		e48	4.7.5.3.1.	Objetivos de presión arterial por MAPA y AMPA	e59
4.6.2.	Definición de objetivos lipídicos		e48	4.7.5.4.	Tratamiento farmacológico de la hipertensión	e59
4.6.2.1.	Objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad		e48	4.7.6.	Hipertensión resistente	e60
4.6.2.2.	Lipoproteínas ricas en triglicéridos y restos		e50	4.7.7.	Tratamiento de la hipertensión en mujeres	e60
4.6.2.3.	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad		e50	4.7.8.	Duración del tratamiento y el seguimiento	e60
4.6.3.	Estrategias para el control de las dislipemias		e50	4.8.	Diabetes mellitus	e60
4.6.3.1.	Estrategias para el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad		e50	4.8.1.	Conceptos clave sobre los factores de riesgo y nuevos paradigmas	e61
4.6.3.1.1.	Modificaciones de la dieta y del estilo de vida		e50	4.8.1.1.	Intervenciones en el estilo de vida	e61
4.6.3.1.2.	Fármacos para el tratamiento de las dislipemias		e50	4.8.1.2.	Control glucémico	e61
4.6.3.1.3.	Estatinas		e51	4.8.1.3.	Nuevas clases de fármacos para la diabetes mellitus: beneficios cardiovasculares	e61
4.6.3.1.3.1.	Reacciones adversas, interacciones y adherencia al tratamiento con estatinas		e51	4.8.2.	Diabetes mellitus tipo 1	e62
4.6.3.1.4.	Inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba)		e51	4.9.	Tratamiento antitrombótico	e62
4.6.3.1.5.	Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9		e51	4.9.1.	Tratamiento antitrombótico para pacientes sin enfermedad aterosclerótica	e62
4.6.3.2.	Estrategias para el control de los triglicéridos plasmáticos		e52	4.9.2.	Tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida	e63
4.6.3.2.1.	Fibratos		e52	4.9.3.	Inhibidores de la bomba de protones	e63
4.6.4.	Grupos importantes		e52	4.10.	Tratamiento antiinflamatorio	e63
4.6.4.1.	Mujeres		e52	4.11.	Rehabilitación cardíaca y programas de prevención	e63
4.6.4.2.	Pacientes ancianos ( $\geq 70$ años)		e52	5.	Políticas de intervención poblacional	e64
4.6.4.3.	Diabetes mellitus		e53	5.1.	Estrategias poblacionales para la prevención de la enfermedad cardiovascular	e64
4.6.4.4.	Enfermedad renal crónica		e53	5.2.	Intervenciones poblacionales en factores de riesgo específicos	e65
4.6.4.5.	Hipercolesterolemia familiar		e53	5.2.1.	Actividad física	e65
4.7.	Presión arterial		e53	5.2.2.	Dieta	e65
4.7.1.	Definición y clasificación de la hipertensión		e54	5.2.3.	Tabaquismo y consumo de tabaco	e65
4.7.2.	Determinación de la presión arterial		e54	5.2.4.	Alcohol	e65
4.7.2.1.	Determinación de la presión arterial en consulta		e54	5.3.	Medio ambiente, contaminación atmosférica y cambio climático	e65
4.7.2.2.	Determinación de la presión arterial en consulta sin supervisión		e55	5.3.1.	Cambio climático	e66
4.7.2.3.	Monitorización ambulatoria de la presión arterial		e55	5.4.	Implicaciones para las políticas y la promoción de la salud pública gubernamentales y no gubernamentales	e66
4.7.2.4.	Automedición domiciliar de la presión arterial		e55	6.	Gestión del riesgo de enfermedad cardiovascular específico por enfermedad	e66
4.7.3.	Cribado y diagnóstico de la hipertensión		e55	6.1.	Enfermedad coronaria	e66
4.7.3.1.	Hipertensión clínica aislada e hipertensión enmascarada		e55	6.2.	Insuficiencia cardíaca	e67
				6.3.	Enfermedades cerebrovasculares	e68
				6.4.	Enfermedad arterial de las extremidades inferiores	e69
				6.5.	Enfermedad renal crónica	e69
				6.6.	Fibrilación auricular	e70
				6.7.	Multimorbilidad	e70
				7.	Mensajes clave	e71
				8.	Lagunas en la evidencia	e74
				9.	Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	e77
				10.	Indicadores de calidad	e81
				11.	Material adicional	e81
				12.	Información sobre los autores	e81
				13.	Anexo	e82
				14.	Bibliografía	e83

**RECOMENDACIONES**

Recomendaciones sobre la evaluación de la ECV . . . . .	e14
Recomendaciones sobre la estimación del riesgo de ECV . . . . .	e29
Recomendaciones sobre la comunicación del riesgo de ECV . . . . .	e29
Recomendaciones sobre modificadores del riesgo de ECV . . . . .	e30
Recomendaciones sobre el riesgo cardiovascular relacionado con la contaminación atmosférica. . . . .	e33
Recomendaciones sobre la evaluación cardiovascular en cuadros clínicos específicos . . . . .	e33
Recomendaciones sobre actividad física . . . . .	e41
Recomendaciones sobre nutrición y consumo de alcohol. . . . .	e42
Recomendaciones sobre el peso corporal . . . . .	e44
Recomendaciones sobre la salud mental e intervenciones psicosociales individuales. . . . .	e45
Recomendaciones sobre estrategias para intervención en el tabaquismo . . . . .	e46
Recomendaciones sobre los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad . . . . .	e48
Recomendaciones sobre la reducción farmacológica del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes menores de 70 años (para personas de edad $\geq$ 70 años, consulte las respectivas tablas de recomendaciones) . . . . .	e51
Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con hipertrigliceridemia. . . . .	e52
Recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias de personas ancianas ( $\geq$ 70 años) . . . . .	e52
Recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias de la diabetes mellitus. . . . .	e53
Recomendaciones sobre el tratamiento lipídico para pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, estadios 3-5) . . . . .	e53
Resumen de recomendaciones sobre el tratamiento clínico de la hipertensión. . . . .	e54
Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. . . . .	e60
Recomendaciones sobre tratamiento antitrombótico . . . . .	e62
Recomendaciones sobre el tratamiento antiinflamatorio . . . . .	e63
Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca . . . . .	e63
Recomendaciones sobre políticas de intervención poblacional. . . . .	e64
Recomendaciones para pacientes con enfermedad coronaria. . . . .	e66
Recomendaciones sobre las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para pacientes sintomáticos (clase funcional de la <i>New York Heart Association</i> II-IV) con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida ( $<$ 40%) con beneficios demostrados en desenlaces clínicos como la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. . . . .	e67
Recomendaciones para pacientes con enfermedad cerebrovascular. . . . .	e68
Recomendaciones para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores: el mejor tratamiento médico. . . . .	e69
Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica: el mejor tratamiento médico . . . . .	e70
Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo y las comorbilidades para pacientes con fibrilación auricular. . . . .	e70

**TABLAS**

Tabla 1. Clases de recomendación . . . . .	e6
Tabla 2. Niveles de evidencia . . . . .	e7
Tabla 3. Qué hay de nuevo en la edición de 2021. . . . .	e9
Tabla 4. Categorías de pacientes y riesgo cardiovascular asociado. . . . .	e15
Tabla 5. Categorías de riesgo cardiovascular de las personas aparentemente sanas para su edad según SCORE2 y SCORE-OP. . . . .	e21
Tabla 6. Objetivos terapéuticos para distintas categorías de pacientes . . . . .	e39
Tabla 7. Clasificación de la intensidad de la actividad física y ejemplos de niveles de intensidad absolutos y relativos . . . . .	e42

Tabla 8. Características de una dieta saludable. . . . .	e42
Tabla 9. «Asesoramiento muy breve» para la deshabituación tabáquica. . . . .	e48
Tabla 10. Valores respectivos de colesterol no HDL y apolipoproteína B habituales para los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. . . . .	e48
Tabla 11. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar de la <i>Dutch Lipid Clinic Network</i> . . . . .	e53
Tabla 12. Categorías de presión arterial en sedestación determinada en consulta . . . . .	e55
Tabla 13. Definiciones de hipertensión según la presión arterial en consulta, ambulatoria y domiciliaria. . . . .	e55
Tabla 14. Consideraciones sobre la determinación de la presión arterial . . . . .	e55
Tabla 15. Indicaciones para la monitorización de la presión arterial domiciliaria o en consulta ambulatoria . . . . .	e56
Tabla 16. Pruebas sistemáticas para pacientes con hipertensión . . . . .	e57
Tabla 17. Características de los pacientes que incrementan la sospecha de hipertensión secundaria. . . . .	e57
Tabla 18. Intervalos de presión arterial en consulta objetivo recomendados. El primer paso para todos los grupos es reducir la presión arterial sistólica a $<$ 140 mmHg . . . . .	e59

**FIGURAS**

Figura 1. Ilustración central . . . . .	e8
Figura 2. Ejemplos de un enfoque por pasos para la estratificación del riesgo y las opciones terapéuticas . . . . .	e16
Figura 3. Systematic Coronary Risk Estimation 2 y Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons: tablas de riesgo de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal (infarto de miocardio, ictus) . . . . .	e17
Figura 4. Regiones de riesgo según las tasas de mortalidad cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud . . . . .	e21
Figura 5. Representación esquemática del aumento a 10 años de los umbrales de riesgo cardiovascular por grupo de edad. . . . .	e22
Figura 6. Diagrama de flujo del riesgo de enfermedad cardiovascular y tratamiento de los factores de riesgo de personas aparentemente sanas . . . . .	e24
Figura 7. Diagrama de flujo del riesgo de enfermedad cardiovascular y tratamiento de los factores de riesgo de personas con enfermedad aterosclerótica establecida. . . . .	e25
Figura 8. Diagrama de flujo del riesgo cardiovascular y tratamiento de los factores de riesgo de personas con diabetes mellitus tipo 2. . . . .	e28
Figura 9. Papel de los factores de riesgo y las comorbilidades en la fibrilación auricular . . . . .	e35
Figura 10. Porcentaje de cambio estimado del riesgo de enfermedad coronaria asociado con sustituciones isocalóricas de grasas saturadas por otros tipos de grasas o carbohidratos. . . . .	e43
Figura 11. Beneficios vitalicios en la enfermedad aterosclerótica con la deshabituación tabáquica de personas aparentemente sanas según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, presión arterial y colesterol no HDL . . . . .	e47
Figura 12. Media de años sin enfermedad cardiovascular ganados por cada reducción de 1 mmol/l (40 mg/dl) del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en personas aparentemente sanas . . . . .	e49
Figura 13. Reducciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad esperadas con la politerapia . . . . .	e50
Figura 14. Cribado y diagnóstico de la hipertensión . . . . .	e56
Figura 15. Beneficios a lo largo de la vida de reducir la presión arterial 10 mmHg para personas aparentemente sanas según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad . . . . .	e58
Figura 16. Estrategia farmacológica básica para la hipertensión . . . . .	e59



## Abreviaturas y acrónimos

%FC<sub>máx</sub>: porcentaje de frecuencia cardíaca máxima  
 ADA: *American Diabetes Association*  
 AF: actividad física  
 aGLP-1: agonistas del péptido análogo al glucagón tipo 1 (GLP-1)  
 AGM: ácidos grasos monoinsaturados  
 AGP: ácidos grasos poliinsaturados  
 AIT: accidente isquémico transitorio  
 AMPA: automedición domiciliar de la presión arterial  
 Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada  
 AOS: apnea obstructiva del sueño  
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
 ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides  
 BCC: bloqueadores de los canales del calcio  
 CAC: calcio coronario  
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
 CV: cardiovascular  
 DE: disfunción eréctil  
 DIAL: *Diabetes lifetime-perspective prediction*  
 DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*  
 DM: diabetes mellitus  
 DOD: daño de órgano diana  
 EA: enfermedad aterosclerótica  
 EAEL: enfermedad arterial de las extremidades inferiores  
 EAP: enfermedad arterial periférica  
 EAPC: *European Association of Preventive Cardiology*  
 EAS: *European Atherosclerosis Society*  
 EASD: *European Association for the Study of Diabetes*  
 EC: enfermedad coronaria  
 ECA: ensayo controlado aleatorizado  
 ECG: electrocardiograma  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 EHNA: esteatosis hepática no alcohólica  
 EORP: *EURObservational Research Programme*  
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología  
 ESH: *European Society of Hypertension*  
 Estrategia ABC: *Atrial fibrillation Better Care*  
 ESVS: *European Society for Vascular Surgery*  
 FA: fibrilación auricular  
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
 FITT: frecuencia, intensidad, tiempo y tipo  
 GIM: grosor intimomedial  
 HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina  
 HF: hipercolesterolemia familiar  
 HR: *hazard ratio*  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 IC: insuficiencia cardíaca  
 IC95%: intervalo de confianza del 95%  
 IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida  
 ICP: intervención coronaria percutánea  
 IL: interleucina  
 IMC: índice de masa corporal  
 INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina  
 IRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina  
 iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa  
 ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina  
 ITB: índice tobillo-brazo  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad  
 MACE: eventos adversos cardíacos mayores  
 MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial  
 MET: equivalente metabólico  
 Modelo OARS: preguntas abiertas, afirmación, escucha reflexiva y resumen  
 NP: no procede  
 NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*  
 OMS: Organización Mundial de la Salud  
 OR: *odds ratio*  
 PA: presión arterial  
 PAD: presión arterial diastólica  
 PAP: presión positiva de la vía aérea  
 PAS: presión arterial sistólica  
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9  
 PM2.5: partículas de hasta 2,5 µm de diámetro  
 RC: rehabilitación cardíaca  
 RLDL: receptor de lipoproteínas de baja densidad  
 RCBE: rehabilitación cardíaca basada en ejercicio  
 RR: riesgo relativo  
 SCA: síndrome coronario agudo  
 SCORE: *Systemic Coronary Risk Estimation*  
 SGLT2: cotransportador 2 de sodio y glucosa  
 SHARP: *Study of Heart and Renal Protection*  
 SCC: síndrome coronario crónico  
 SMART: *Secondary Manifestations of Arterial Disease*  
 SMART (objetivo): específico, medible, alcanzable realista y limitado en el tiempo  
 SMART-REACH: *Secondary Manifestations of Arterial Disease-Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*  
 SRA: sistema renina-angiotensina  
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona  
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble  
 TEP: tasa de esfuerzo percibido  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada  
 TNF: factor de necrosis tumoral  
 TSN: terapia de sustitución de la nicotina  
 UE: Unión Europea  
 VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo  
 VI: ventrículo izquierdo  
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana  
 VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno

## 1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible para ayudar a los profesionales de la salud a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada. Las GPC y sus recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el profesional responsable de la salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de las GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Además de publicar las GPC, la ESC lleva a cabo el *EurObservational Research Programme* de registros internacionales de enfermedades cardiovasculares e intervenciones que resultan imprescindibles para la evaluación, los diagnósticos/tratamientos, el uso de fuentes y seguimiento de las GPC. El objetivo de estos registros es una mejor comprensión de la práctica clínica en Europa y el mundo basada solo en información de alta calidad recogida durante la práctica clínica habitual.

Más aún, la ESC ha desarrollado e incluido en sus GPC un conjunto de indicadores de calidad como medio para evaluar el grado de implementación de las GPC que pueden servir a la ESC, los

hospitales, los profesionales clínicos y los sanitarios para evaluar la práctica clínica y también serían útiles en programas educativos, junto con mensajes clave de las GPC, para mejorar los cuidados y los desenlaces clínicos.

Los miembros de este Grupo de Trabajo, entre los que se incluyen representantes de los grupos de subespecialidades, fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica más adelante.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del presente documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) y además se han recopilado en un informe y se han publicado en un documento suplementario paralelo a estas GPC.

Este proceso asegura la transparencia y previene sesgos potenciales en los procesos de redacción y revisión. Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudiera considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisó y coordinó la preparación de esta nueva edición. El Comité también es responsable del proceso de aprobación de las GPC. Expertos

**Tabla 1**  
Clases de recomendación.

	Definición	Expresión propuesta	
Clases de recomendación	<b>Clase I</b>	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda o está indicado
	<b>Clase II</b>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un tratamiento o procedimiento	
	<b>Clase IIa</b>	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
	<b>Clase IIb</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	<b>Clase III</b>	Evidencia o acuerdo general en que un tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

**Tabla 2**  
Niveles de evidencia.

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2021

externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración.

La tarea de desarrollar las GPC de la ESC también incluye la creación de instrumentos educativos y la implementación de las recomendaciones a través de programas, entre los que se incluye la versión de bolsillo de las GPC, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave para un público no especialista y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones están resumidas y, para obtener información más detallada, el usuario siempre debe acceder al texto completo de las GPC, que está disponible gratuitamente en las páginas *web* de la ESC y *European Heart Journal*. Los programas de implementación son necesarios porque se ha comprobado que la aplicación de recomendaciones clínicas puede influenciar favorablemente en el pronóstico de las enfermedades.

Se anima a los profesionales de la salud a considerar de forma plena las GPC durante el ejercicio profesional según su criterio clínico, así como en la determinación e implantación de estrategias preventivas, diagnósticas o terapéuticas. Sin embargo, las GPC no invalidan de ninguna manera la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar las decisiones apropiadas y precisas teniendo en consideración el estado de salud de cada paciente, en consulta con este o con su tutor o representante legal cuando sea apropiado o necesario. También es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

## 2. INTRODUCCIÓN

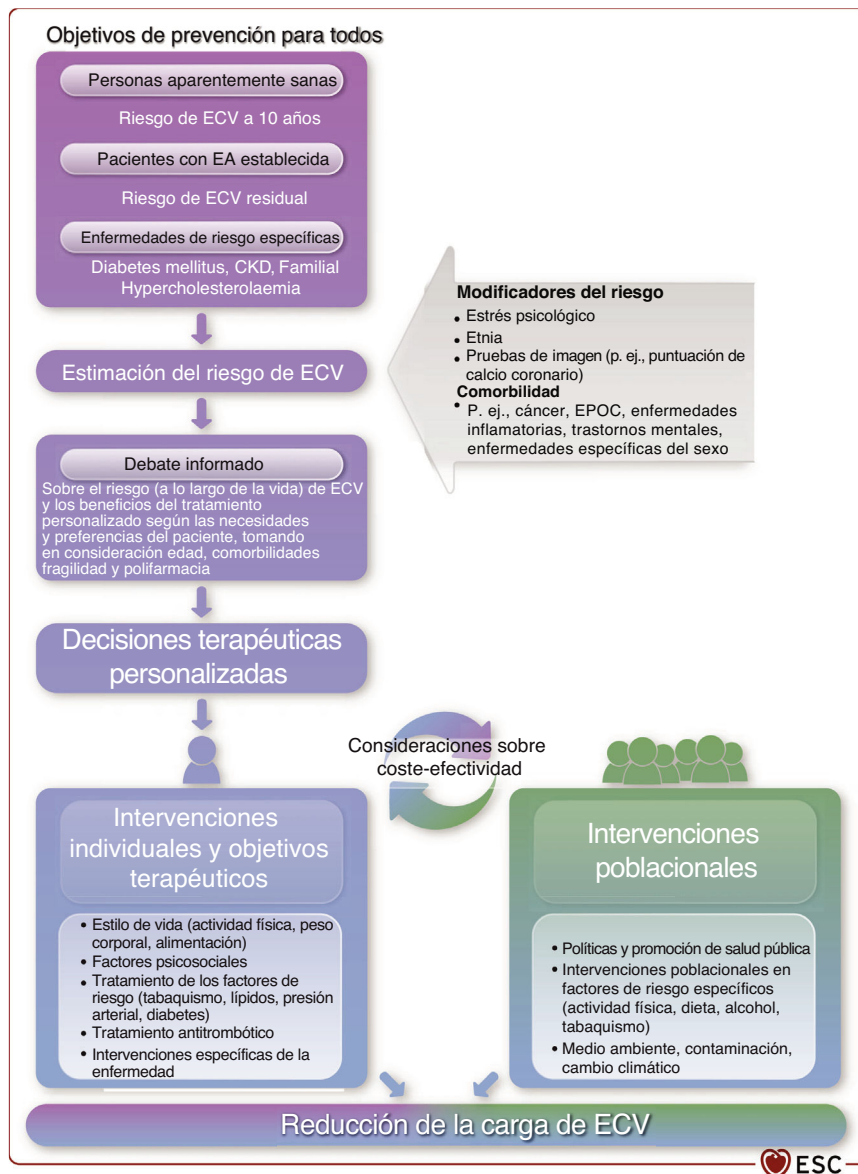
La incidencia y la tasa de mortalidad de la enfermedad aterosclerótica (EA) se encuentran en declive en muchos países europeos, pero todavía son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los principales factores de riesgo de EA se han identificado en las últimas décadas. La manera más importante de prevenir la EA es la promoción de un estilo de vida saludable a lo largo de la vida, en especial evitando el tabaquismo. Se han

desarrollado tratamientos efectivos y seguros de los factores de riesgo y la mayoría de los fármacos son actualmente genéricos y están disponibles a un bajo precio. Sin embargo, la prevalencia de estilos de vida poco saludables es todavía alta y los factores de riesgo de EA están generalmente mal tratados, incluso en pacientes considerados con alto riesgo residual para enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>1</sup>. Esta guía versa sobre la prevención de eventos cardiovasculares mediante la reducción del riesgo de ECV.

### 2.1. Definición y justificación

La presente GPC se ha desarrollado para apoyar los esfuerzos de los profesionales de la salud para reducir la carga de EA tanto a nivel individual como poblacional. La anterior guía europea sobre prevención de ECV en la práctica clínica se publicó en 2016<sup>2</sup>. Los últimos avances en la predicción de los factores de riesgo y los beneficios del tratamiento de las ECV y los nuevos tratamientos y objetivos terapéuticos precisaban de una guía nueva y actualizada. La presente guía sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica se centra, aunque no exclusivamente, en los factores de riesgo, la clasificación del riesgo y la prevención de la EA.

La presente guía facilita recomendaciones sobre la prevención de la EA que apoyan la toma de decisiones conjunta entre paciente y profesional de la salud según las características individuales de cada paciente. Se ha prestado especial atención a las diferencias de edad, sexo y género, expectativa de vida, perfiles de factores de riesgo, etnia y localización geográfica. La estimación del riesgo cardiovascular no solo de personas aparentemente sanas, sino también de edad avanzada o con EA establecida o diabetes mellitus (DM), aporta información para la adaptación de intervenciones individuales. Los objetivos terapéuticos pueden personalizarse en cada caso con un enfoque gradual. El riesgo cardiovascular «residual» se define como la estimación del riesgo tras los cambios iniciales en el estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo, y se aplica principalmente a pacientes con EA establecida. Para pacientes jóvenes y aparentemente sanos, la estimación del riesgo cardiovascular a lo largo de la vida está disponible para respaldar decisiones terapéuticas y reemplaza a los algoritmos de estimación a 10 años, que sistemáticamente estiman un riesgo bajo a 10 años aun en presencia de factores de alto riesgo. Para una población envejecida, las decisiones terapéuticas requieren



**Figura 1.** Ilustración central. EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedades cardiovasculares; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica.

una escala de riesgo cardiovascular específica, que tenga en consideración el riesgo competitivo no cardiovascular, así como consideraciones terapéuticas sobre el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la presión arterial (PA). La estimación en pacientes individuales de los beneficios a lo largo de la vida con la deshabituación tabáquica y la disminución del cLDL y la PA es una oportunidad para comunicar los beneficios del tratamiento de forma que sea fácil de entender. Las decisiones terapéuticas personalizadas que utilizan las estimaciones de riesgo de ECV y un enfoque gradual del tratamiento son más complejas que una estrategia única y uniforme, pero reflejan la diversidad de pacientes y características individuales de la práctica clínica.

Sobre el control del cLDL, la PA y la glucemia en pacientes con DM, los objetivos se mantienen como los recomendados en las recientes guías de práctica clínica de la ESC<sup>3-5</sup>. Estas GPC sobre prevención proponen un nuevo enfoque gradual para la intensificación del tratamiento como medio para que pacientes y profesionales de la salud puedan trabajar para la consecución de los objetivos con una estrategia que se adapte a cada paciente y sus

preferencias. Sin embargo, cabe destacar que nuevas evidencias y consensos pueden haber dado lugar a diferencias con las recientes guías específicas de la ESC. También se incluyen las nuevas evidencias sobre las pautas de tratamiento antitrombótico para la prevención de la EA, así como aspectos específicos del sexo.

La prevención de la EA requiere un enfoque integrado e interdisciplinario que incluya aportaciones de distintas disciplinas y áreas de especialización. Se debe trabajar conjuntamente centrándose en los pacientes y sus familias para tratar cada uno de los componentes básicos para la prevención y la rehabilitación, como la modificación del estilo de vida, los factores psicosociales, el tratamiento de los factores de riesgo y los determinantes sociales (ilustración central).

## 2.2. Desarrollo

El Comité de la ESC para la elaboración de GPC designó a los coordinadores y los miembros del Grupo de Trabajo. A cada

miembro del Grupo de Trabajo se le asignó una tarea de redacción específica, que revisaron otros escritores de (sub)secciones, los coordinadores de la sección y los coordinadores de las GPC. El texto se desarrolló a lo largo de 11 meses, durante los cuales los miembros del Grupo de Trabajo se reunieron en 3 ocasiones y mantuvieron una correspondencia constante entre reuniones. El panel de revisores estuvo compuesto por expertos seleccionados de todas las sociedades científicas que participaron en el desarrollo de estas GPC, no solo de la ESC.

### 2.3. Rentabilidad

El Grupo de Trabajo reconoce que los presupuestos para sanidad muchas veces están limitados y, por lo tanto, ciertas recomendaciones y objetivos no siempre son factibles. Sin embargo, la presente GPC no aporta análisis de rentabilidad. Las enormes diferencias nacionales y regionales en los presupuestos y gastos asociados tanto con intervenciones como con enfermedades/

eventos imposibilitan análisis de rentabilidad universales. Pero algunas recomendaciones claramente tienen un impacto económico, ya sea en coste individual para los pacientes o en el presupuesto. Algunas de estas recomendaciones están relacionadas con diagnósticos (p. ej., uso a gran escala de pruebas de imagen caras, como la tomografía computarizada [TC]) y otras, a intervenciones (p. ej., fármacos caros, como los nuevos hipolipemiantes o antidiabéticos). No es apropiado implementar «incondicionalmente» susodichas recomendaciones sin considerar primero su rentabilidad a escala nacional o regional o, mejor aún, llevar a cabo análisis reales sobre rentabilidad con datos específicos por país y límites de rentabilidad.

### 2.4. ¿Qué hay de nuevo en la edición de 2021?

Las nuevas recomendaciones y los conceptos revisados se presentan en la [tabla 3](#).

**Tabla 3**

Qué hay de nuevo en la edición de 2021.

Nuevo o revisado	Recomendaciones de la versión de 2013	Clase	Recomendaciones en la versión de 2021	Clase
<i>Factores de riesgo y cuadros clínicos—sección 3</i>				
Nuevo			Para toda persona aparentemente sana menor de 70 años sin EA establecida, DM, ERC o trastornos raros/genéticos de la PA, se recomienda la estimación del riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años con las tablas SCORE2	I
Nuevo			Se recomienda la estimación del riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años con las tablas SCORE2-OP para toda persona aparentemente sana de 70 o más años sin EA establecida, DM, ERC o trastornos raros/genéticos de la PA	I
Nuevo			Se debe considerar en alto o muy alto riesgo a los pacientes con EA establecida, DM, nefropatía de moderada a grave, trastornos raros/genéticos de la PA	I
Nuevo			Para las personas aparentemente sanas con riesgo alto o muy alto de EA o con EA establecida o DM, se recomienda la intensificación del tratamiento con un enfoque por pasos que busque el tratamiento intensivo de los factores de riesgo tomando en consideración el riesgo de ECV, el beneficio del tratamiento de los factores de riesgo, los modificadores del riesgo, las comorbilidades y las preferencias del paciente	I
Nuevo			Para las personas aparentemente sanas sin DM, ERC, trastornos genéticos/raros de la PA o los lípidos que tengan una puntuación de riesgo de ECV muy alta (SCORE2 $\geq$ 7,5% para menores de 50 años, SCORE2 $\geq$ 10% para los de 50-69 años y SCORE2-OP $\geq$ 15% para los de 70 o más), se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de EA	I
Nuevo			Se recomienda un debate informado y ajustado a las necesidades del paciente sobre el riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento	I
Nuevo			Se recomienda considerar la influencia de los trastornos mentales tanto con deterioro funcional significativo como disminución del uso de los servicios de salud	I
Nuevo			Para las personas aparentemente sanas sin DM, ERC, trastornos genéticos/raros de la PA o los lípidos que tengan un riesgo de ECV alto (SCORE2 2,5- < 7,5% para los menores de 50 años; SCORE2 5- < 10% para los de 50-69; SCORE2-OP 7,5- < 15% para los 70 o más), se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo de EA tomando en consideración los factores de riesgo de EA modificables, el beneficio del tratamiento y las preferencias del paciente	Ila



**Tabla 3** (Continuación)

Qué hay de nuevo en la edición de 2021.

Nuevo		Para personas aparentemente sanas, se debe considerar el riesgo a lo largo de la vida y el beneficio terapéutico, los factores de riesgo modificables, la fragilidad, la polifarmacia y las preferencias del paciente tras una estimación del riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años	Ila
Nuevo		Se debe considerar la migraña con aura en la evaluación del riesgo de ECV	Ila
Nuevo		Se debe considerar la evaluación del riesgo de ECV de los varones con DE	Ila
Nuevo		Para las mujeres con antecedentes de parto prematuro o muerte fetal, se puede considerar el cribado periódico de hipertensión y DM	Ilb
Nuevo		Para los adultos con enfermedades inflamatorias, se puede considerar la evaluación completa de riesgo de ECV	Ilb
Nuevo		Para las mujeres con migraña con aura, se puede considerar la evitación de anticonceptivos hormonales combinados	Ilb
<i>Factores de riesgo e intervenciones individuales—sección 4</i>			
Nuevo		Se recomienda reducir el sedentarismo y practicar una actividad física al menos ligera durante el día para reducir la mortalidad general y la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares	I
Nuevo		Se recomienda adoptar una dieta mediterránea o similar para reducir el riesgo de ECV	I
Nuevo		Se recomienda restringir el consumo de alcohol a un máximo de 100 g a la semana	I
Nuevo		Se recomienda el consumo de pescado, especialmente graso, al menos 1 vez a la semana y restringir el consumo de carne (procesada)	I
Nuevo		Los pacientes con trastornos mentales necesitan una intensificación de la atención y del apoyo para mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y al tratamiento farmacológico	I
Nuevo		Se recomienda la deshabituación tabáquica independientemente de la ganancia de peso, ya que esta no disminuye los beneficios en la EA con la deshabituación tabáquica	I
Nuevo		Para los pacientes con EA establecida, se recomienda un tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental <1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción del cLDL $\geq$ 50% en comparación con los valores basales	I
Nuevo		Se recomienda tratamiento combinado con un inhibidor de PCSK9 en prevención secundaria para los pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos con estatinas y ezetimiba	I
Nuevo		Para los pacientes con DM2 y muy alto riesgo (p. ej., EA establecida, DOD), se recomienda el tratamiento hipolipemiente intensivo, con un objetivo fundamental de reducción del cLDL $\geq$ 50% y cLDL <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I
Nuevo		Para los pacientes con DM2 mayores de 40 años en alto riesgo, se recomienda un tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental de reducción del cLDL $\geq$ 50% y cLDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl)	I
Nuevo		Para todos los pacientes, se recomienda que el primer objetivo terapéutico sea reducir la PA a <140/90 mmHg y luego adaptar los objetivos a la edad y las comorbilidades específicas	I
Nuevo		Para los pacientes de 18-69 años en tratamiento, se recomienda un objetivo fundamental de PAS de 120-130 mmHg	I
Nuevo		Para todo paciente de 70 o más años en general, se recomienda reducir la PAS a <140 e incluso 130 mmHg si se tolera	I
Nuevo		Para todo paciente en tratamiento, se recomienda reducir la PAD a <80 mmHg	I
Nuevo		Para las personas con DM2 y EA, se recomienda el tratamiento con un aGLP-1 o un iSGLT2 con beneficios probados para reducir los eventos cardiovasculares y cardiorenales	I

**Tabla 3** (Continuación)

Qué hay de nuevo en la edición de 2021.

Nuevo			Para las personas con DM2 y EA, se recomienda el tratamiento con un iSGLT2 para reducir los eventos cardiovasculares y cardiorrenales	I
Nuevo			Para las personas con DM2 e IC-Fer, se recomienda el tratamiento con un iSGLT2 con beneficios probados para disminuir las hospitalizaciones por IC y la muerte cardiovascular	I
Nuevo			Para los pacientes que han sufrido eventos de EA o revascularización y los pacientes con IC (principalmente IC-Fer), se recomienda la inclusión en programas de rehabilitación cardíaca y prevención basada en ejercicio estructurados, completos y con supervisión médica para mejorar los resultados	I
Nuevo			Se debe considerar las intervenciones en el estilo de vida, con educación grupal o individual, estrategias de cambio de la conducta, asesoramiento telefónico y uso de dispositivos de registro de actividad para mejorar la práctica de AF	Ila
Nuevo			Para los pacientes obesos con alto riesgo, se debe considerar la cirugía bariátrica cuando los cambios en el estilo de vida no resulten en pérdida de peso	Ila
Nuevo			Se debe derivar a los pacientes con EA y estrés a psicoterapia para el tratamiento del estrés para mejorar los desenlaces de la ECV y reducir los síntomas del estrés	Ila
Nuevo			Para los pacientes con SCC y depresión mayor de moderada a grave, se debe considerar el tratamiento antidepresivo con ISRS	Ila
Nuevo			Para las personas aparentemente sanas menores de 70 años con muy alto riesgo, se debe considerar un objetivo fundamental de cLDL <1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales de cLDL	Ila
Nuevo			Para personas aparentemente sanas menores de 70 años con muy alto riesgo, se debe considerar un objetivo fundamental de cLDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales de cLDL	Ila
Nuevo			Para las personas motivadas a intentarlo, se debe considerar una gran pérdida de peso con dietas hipocalóricas seguidas de reincorporación de alimentos y fases de mantenimiento del peso, ya que puede llevar a la remisión de la DM	Ila
Nuevo			Para los pacientes con DM2 y DOD, se puede considerar el tratamiento con un iSGLT2 o un aGLP-1 con beneficios probados en los desenlaces para la reducción de la mortalidad total por ECV	Ilb
Nuevo			Para los pacientes con muy alto riesgo sin HF, se puede considerar un tratamiento combinado que incluya un inhibidor de PCSK9 en prevención primaria si el objetivo de cLDL no se alcanza con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	Ilb
Nuevo			Para los pacientes con riesgo alto (o superior) y triglicéridos > 1,5 mmol/l (135 mg/dl) independientemente del tratamiento con estatinas y las medidas tomadas en el estilo de vida, se pueden considerar los AGP omega 3 (2 icosapento de etilo 2 g/día)	Ilb
Nuevo			Para los pacientes de 70 más años, se puede considerar el inicio de tratamiento con estatinas en prevención primaria si están en riesgo alto (o superior)	Ilb
Nuevo			Para los menores de 40 años con DM1 o DM2 y evidencia de DOD o cLDL > 2,6 mmol/l (100 mg/dl), se puede considerar el tratamiento con estatinas, a menos que se prevea una gestación	Ilb
Nuevo			Para pacientes con DM y riesgo alto o muy alto, se puede considerar una dosis baja de ácido acetilsalicílico en prevención primaria en ausencia de contraindicaciones claras	Ilb
Nuevo			Se puede considerar la rehabilitación cardíaca en el hogar, la telemedicina y las intervenciones con dispositivos móviles para la salud para aumentar la participación de los pacientes y la adherencia a conductas saludables a largo plazo	Ilb

**Tabla 3** (Continuación)

Qué hay de nuevo en la edición de 2021.

Nuevo			Para los pacientes con IC y depresión mayor, no se recomiendan los ISRS, IRSN ni los antidepresivos tricíclicos	III
Nuevo			Para los pacientes con ERC dependiente de diálisis sin EA, no se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas	III
<i>Políticas de intervención poblacional–sección 5</i>				
Nuevo			Se recomienda implementar medidas para reducir la contaminación atmosférica, como la emisión de partículas y el uso de combustibles fósiles, y limitar las emisiones de dióxido de carbono para reducir la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares	I
<i>Gestión del riesgo cardiovascular específico por enfermedad–sección 6</i>				
Nuevo			Para los pacientes con IC, se recomienda la inclusión en un programa de RC integral para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC	I
Nuevo			Para los pacientes con IC, se recomienda el cribado de comorbilidades cardiovasculares como no cardiovasculares; de hallarse, se debe tratarlas siempre que existan intervenciones seguras y efectivas, no solo para paliar los síntomas, sino también para mejorar el pronóstico	I
Nuevo			Para los pacientes con eventos cerebrovasculares, se recomiendan mejoras en el estilo de vida junto con el tratamiento farmacológico apropiado	I
Nuevo			Se recomienda identificar y tratar los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con FA	I
Nuevo			Para los pacientes con un riesgo isquémico alto y sin riesgo hemorrágico, se debe considerar la adición de un segundo antitrombótico (un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> o una dosis baja de rivaroxabán) al ácido acetilsalicílico en prevención secundaria a largo plazo	Ila
Nuevo			Para los pacientes con DM y EAEL sintomática crónica sin riesgo hemorrágico, se puede considerar la combinación de una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg 2 veces al día) y ácido acetilsalicílico (100 mg 1 vez al día)	Ilb
Nuevo			Para los pacientes con riesgo moderado de eventos isquémicos y sin riesgo hemorrágico, se puede considerar la adición de un segundo antitrombótico al ácido acetilsalicílico en prevención secundaria a largo plazo	Ilb
<i>Factores de riesgo y cuadros clínicos–sección 3</i>				
Revisado	En la evaluación del riesgo cardiovascular, se puede considerar el ITB como un factor modificador del riesgo	Ilb	No se recomienda determinar sistemáticamente modificadores del riesgo como puntuaciones de riesgo, biomarcadores en sangre u orina, pruebas vasculares o pruebas de imagen (más allá de la puntuación de CAC o la ecografía carotídea para la detección de placas)	III
<i>Factores de riesgo e intervenciones individuales–sección 4</i>				
Revisado	Para todo paciente con hipertensión de grado 1 o 2 y riesgo cardiovascular, se debe considerar el tratamiento farmacológico	Ila	Se recomienda iniciar el tratamiento basado en el riesgo de ECV absoluto, la estimación de los beneficios a lo largo de la vida y la presencia de daño orgánico mediado por hipertensión para la hipertensión de grado 1	I
Revisado	Para los pacientes con DM2 y ECV, se debe considerar el tratamiento con un iSGLT2 al inicio de la enfermedad para reducir el riesgo de ECV y la mortalidad total	Ila	Para los pacientes con DM2 y EA, se recomienda el tratamiento con un aGLP-1 o un iSGLT2 con beneficios probados en los desenlaces para reducir el riesgo cardiovascular o los eventos cardiorrenales	I

AF: actividad física; aGLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1); CAC: calcio coronario; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: disfunción eréctil; DM: diabetes mellitus; DOD: daño o lesión en órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; EAEL: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HF: hipercolesterolemia familiar; IC: insuficiencia cardíaca; IC-PEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ITB: índice tobillo-brazo; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; RC: rehabilitación cardíaca; SCC: síndrome coronario crónico; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons*.

<b>Nuevas secciones</b>
<i>Sección 3</i>
3.2.2. Sexo, género y sus efectos en la salud
3.2.3. Clasificación del riesgo de enfermedad aterosclerótica
3.2.3.1. Enfoque gradual para el tratamiento de los factores de riesgo y la intensificación del tratamiento
3.2.3.2. Estimación del riesgo en personas aparentemente sanas
3.2.3.3. Traslado del riesgo cardiovascular a los umbrales de tratamiento
3.2.3.4. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas aparentemente sanas de 50-69 años
3.2.3.5. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas aparentemente sanas de 70 o más años
3.2.3.6. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas aparentemente sanas menores de 50 años
3.2.3.7. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas con enfermedad aterosclerótica establecida
3.2.4. Comunicación del riesgo cardiovascular
3.3.1. Factores psicosociales
3.3.4. Fragilidad
3.3.8. Exposición medioambiental
3.4. Cuadros clínicos
3.4.2. Fibrilación auricular
3.4.3. Insuficiencia cardíaca
3.4.5. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.4.6. Enfermedades inflamatorias
3.4.7. Infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana, gripe, periodontitis)
3.4.8. Migrañas
3.4.9. Trastornos del sueño y apnea obstructiva del sueño
3.4.10. Trastornos mentales
3.4.11. Esteatosis hepática no alcohólica
3.4.12. Enfermedades específicas del sexo
<i>Sección 4</i>
4.10. Tratamiento antiinflamatorio
<b>Conceptos nuevos/revisados</b>
<i>Sección 3</i>
Tablas de riesgo SCORE-2 y SCORE2-OP para la EA mortal y no mortal (infarto de miocardio, ictus)
Estimación total del riesgo de ECV a 10 años en personas aparentemente sanas de 50-69 años
Estimación del riesgo a lo largo de la vida en personas aparentemente sanas menores de 50 años
Estimación del riesgo de ECV a 10 años en personas aparentemente sanas de 70 o más años
Umbrales de riesgo de ECV a 10 años, según SCORE-2 y SCORE2-OP, para definir el riesgo de bajo a moderado, alto y muy alto en personas aparentemente sanas de distintos grupos etarios (< 50, 50-69 y ≥ 70 años)
Estimación del riesgo de ECV a 10 años en pacientes con ECV establecida o DM
Beneficios a lo largo de la vida de la deshabituación tabáquica y la reducción del cLDL y la PAS (secciones 3 y 4)
Enfoque gradual para la consecución de los objetivos terapéuticos fundamentales (secciones 3 y 4)
Comunicar al paciente los riesgos de ECV y los beneficios del tratamiento de manera comprensible
Enfoque gradual para el tratamiento de los factores de riesgo y la intensificación del tratamiento
<i>Sección 4</i>
Abordaje explícito de la rentabilidad (a escala local, regional o nacional) antes de la implementación de ciertas recomendaciones
Determinación del perfil lipídico no en ayunas (sección 4.6.1.1)
Enfoque gradual para la consecución de los objetivos terapéuticos (secciones 3 y 4)
Tratamientos antiinflamatorios para pacientes en muy alto riesgo
<i>Sección 5</i>
Consideración de las intervenciones poblacionales para mitigar los efectos de la contaminación en la salud cardiovascular

(Continuación)

Sección 6
Tratamiento del riesgo de ECV específicas. Esta sección trata la prevención cardiovascular en presencia de ciertas enfermedades y busca prevenir la aparición o empeoramiento de comorbilidades preexistentes que podrían aumentar el riesgo de ECV general
Las subsecciones son: 6.1. Enfermedad coronaria; 6.2. Insuficiencia cardiaca; 6.3. Enfermedades cerebrovasculares; 6.4. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores; 6.5. Enfermedad renal crónica; 6.6. Fibrilación auricular, y 6.7. Multimorbilidad

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; PAS: presión arterial sistólica; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons*; SCORE2: *Systemic Coronary Risk Estimation 2*.

### 3. FACTORES DE RIESGO Y CUADROS CLÍNICOS

#### 3.1. Población de interés para la evaluación del riesgo cardiovascular

La evaluación o el cribado del riesgo cardiovascular pueden ser oportunistas o sistemáticos. El cribado oportunista, es decir, el cribado sin una estrategia predefinida, se lleva a cabo cuando la persona acude a consulta por otro motivo. El cribado sistemático puede ser de la población general como parte de un programa de cribado, citando y volviendo a citar a los pacientes, o de subpoblaciones diana, como pacientes con DM2 o antecedentes familiares de ECV prematura. El cribado sistemático tiene como resultado mejoras en los factores de riesgo, pero no en los desenlaces de la ECV<sup>6–9</sup>. El cribado oportunista de factores de riesgo de EA, como la PA o los lípidos, es efectivo para aumentar las tasas de detección y se recomienda, aunque su beneficio en los desenlaces clínicos no está claro<sup>10</sup>.

Los programas estructurados de cribado a escala nacional para identificar y tratar los factores de riesgo de EA no documentada en adultos de más de 40 años sin DM o EA han demostrado un mejor control de los factores de riesgo, pero los resultados clínicos son contradictorios<sup>11,12</sup>. Una estrategia de alto riesgo basada en invitar a la población considerada de mayor riesgo según una escala del riesgo integrada podría ser igualmente efectiva en la prevención de nuevos casos de ECV y reduciría los costes<sup>13</sup>. Un gran ensayo con ecografía portátil para el cribado de aneurismas aórticos, enfermedad arterial periférica (EAP) e hipertensión en varones de 65–74 años mostró una reducción de la mortalidad del 7% a los 5 años<sup>14</sup>.

Una crítica generalizada a los cribados es el potencial efecto dañino de los falsos positivos y los falsos negativos. Sin embargo, la evidencia sobre los cribados de ECV muestran que los pacientes incluidos no informan de malestar psíquico<sup>15–18</sup>.

La evaluación sistemática del riesgo de ECV entre la población general (varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50) sin factores de riesgo cardiovascular conocidos no parece ser rentable para reducir los futuros eventos vasculares y las muertes prematuras, al menos en el seguimiento a corto plazo, pero aumenta la detección de factores de riesgo cardiovascular. La evaluación del riesgo no se lleva a cabo una única vez y debería repetirse, por ejemplo, cada 5 años, aunque no existen datos empíricos para determinar los intervalos.

#### 3.2. Factores de riesgo y clasificación del riesgo

##### 3.2.1. Factores de riesgo

Los principales factores causales y modificables de EA son la apolipoproteína B que contiene lipoproteínas (de las cuales las lipoproteínas de baja densidad [LDL] son las más abundantes), la PA elevada, el tabaquismo y la DM.

#### Recomendaciones sobre la evaluación de la ECV

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la evaluación CV sistemática completa para personas con cualquier factor de riesgo vascular mayor (p. ej., antecedentes familiares de ECV prematura, HF, factores de riesgo de ECV como tabaquismo, hipertensión arterial, DM, hiperlipemia, obesidad o comorbilidades que aumenten el riesgo de ECV)	I	C
Se puede considerar la evaluación sistemática u oportunista del riesgo CV en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas de la población general sin factores de riesgo de EA conocidos <sup>9</sup>	IIb	C
Se puede considerar una reevaluación tras 5 años (o antes si el riesgo se acerca a los umbrales de tratamiento) para todas persona que haya pasado un cribado de riesgo de ECV durante un cribado oportunista	IIb	C
Se debe considerar el cribado oportunista de la PA en adultos con riesgo de hipertensión, como aquellos con sobrepeso o antecedentes familiares de hipertensión conocidos <sup>19</sup>	IIa	B
No se recomienda la evaluación sistemática del riesgo CV en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años sin factores de riesgo CV conocidos <sup>9</sup>	III	C

©ESC 2021

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; PA: presión arterial.

<sup>a</sup> Clase.

<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

Otro importante factor de riesgo es la obesidad, que aumenta el riesgo de ECV a través de los factores de riesgo convencionales y otros mecanismos. Además, existen otros factores de riesgo relevantes, factores modificadores y cuadros clínicos que se abordan junto con los factores modificadores del riesgo cardiovascular y los cuadros clínicos (secciones 3.3 y 3.4).

**3.2.1.1. Colesterol.** El papel causal del cLDL y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B en el desarrollo de la EA se ha demostrado indudablemente con estudios genéticos, observacionales y clínicos de intervención<sup>20</sup>. Los principales atributos del cLDL como factor de riesgo de EA son:

- Los valores de cLDL más bajos de manera prolongada se asocian con menor riesgo de EA en toda la franja estudiada y los resultados de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) indican que reducir el cLDL reduce de forma segura el riesgo de ECV incluso con valores de cLDL bajos (p. ej., cLDL < 1,4 mmol/l [55 mg/dl])<sup>20</sup>.
- La reducción relativa del riesgo de ECV es proporcional al valor absoluto del cambio en el cLDL, independientemente del tratamiento farmacológico para conseguir tal cambio<sup>21</sup>.

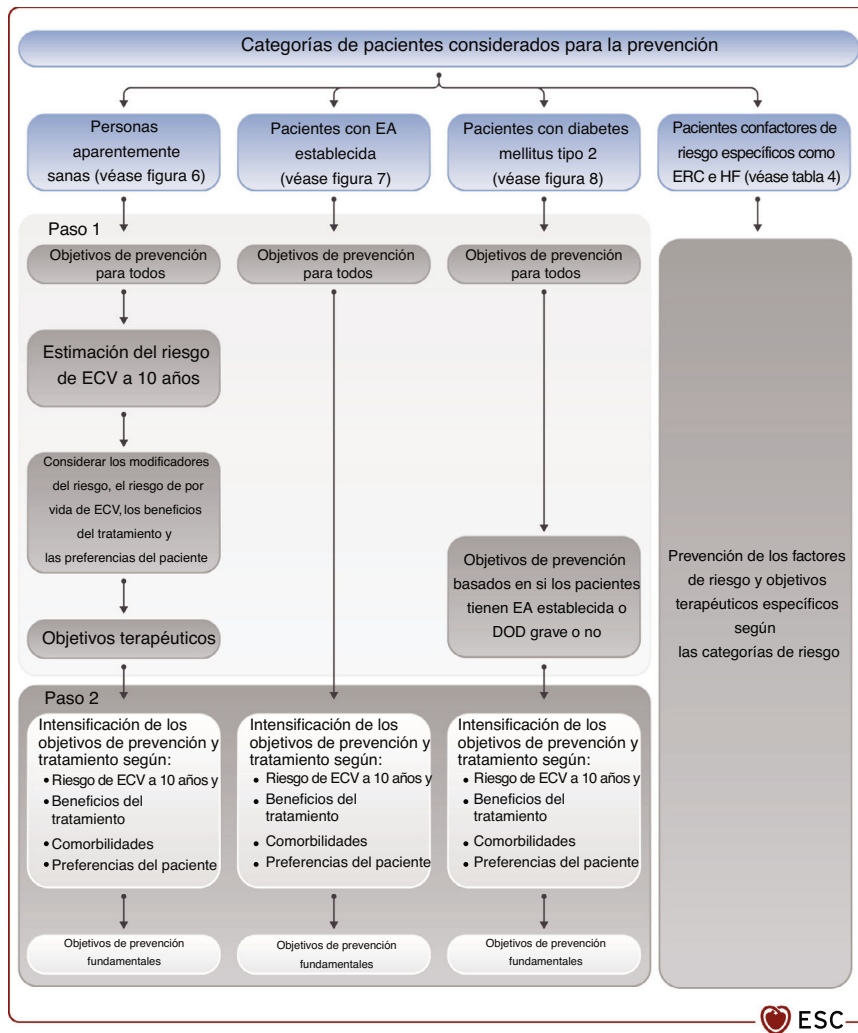


**Tabla 4**

Categorías de pacientes y riesgo cardiovascular asociado.

Categorías de pacientes	Subgrupos	Categorías de riesgo	Estimación del riesgo de ECV y el beneficio terapéutico
<i>Personas aparentemente sanas</i>			
Personas sin EA establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o hipercolesterolemia familiar	<50 años	Riesgo de bajo a alto	Estimación del riesgo de ECV a 10 años (SCORE 2). Estimación del riesgo a lo largo de la vida y el beneficio del tratamiento (p. ej., con el modelo LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento
	50-69 años	Riesgo de bajo a muy alto	Estimación del riesgo de ECV a 10 años (SCORE 2). Estimación del riesgo a lo largo de la vida y el beneficio del tratamiento (p. ej., con el modelo LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento
	≥70 años	Riesgo de bajo a muy alto	Estimación del riesgo de ECV a 10 años (SCORE 2). Estimación del riesgo a lo largo de la vida y el beneficio del tratamiento (p. ej., con el modelo LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento
<i>Pacientes con ERC</i>			
ERC sin diabetes o EA	ERC moderada (TFGe 30-40 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y cociente albúmina/creatinina <30 o TFGe 45-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y cociente albúmina/creatinina 30-300 o TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y cociente albúmina/creatinina > 300)	Riesgo alto	No se aplica
	ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o TFGe 30-44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y cociente albúmina/creatinina > 30)	Riesgo muy alto	No se aplica
<i>Hipercolesterolemia familiar</i>			
Asociada con cifras de colesterol extremadamente altas	No se aplica	Riesgo alto	No se aplica
<i>Pacientes con DM2</i>			
Los pacientes con DM1 mayores de 40 años también se pueden clasificar según estos criterios	Pacientes con DM bien controlada de corta duración (p. ej., <10 años) sin evidencia de DOD ni otros factores de riesgo de EA	Riesgo moderado	No se aplica
	Pacientes con DM sin EA o DOD grave que no cumplan los criterios de factores de riesgo moderado	Riesgo alto	Estimación del riesgo residual a 10 años tras objetivos de prevención generales (p. ej., con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL). Se debe considerar la estimación del riesgo cardiovascular y los beneficios a lo largo de la vida (p. ej., modelo DIAL).
	Pacientes diabéticos con EA establecida o DOD grave <sup>87,93-95</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFGe &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> independientemente de la albuminuria</li> <li>• TFGe 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g)</li> <li>• Proteinuria (cociente albúmina/creatinina &gt; 300 mg/g)</li> <li>• Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 localizaciones (p. ej., microalbuminuria y retinopatía más neuropatía)</li> </ul>	Riesgo muy alto	Estimación del riesgo de ECV residual a 10 años tras objetivos de prevención generales (p. ej., con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL). Se debe considerar la estimación del riesgo cardiovascular y los beneficios a lo largo de la vida del tratamiento de los factores de riesgo (p. ej., modelo DIAL)
<i>Pacientes con EA establecida</i>			
EA documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas. La EA documentada por clínica incluye anteriores IAM, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La EA documentada inequívocamente en pruebas de imagen incluye placas en la angiografía o la ecografía carotídea o en la angio-TC. No incluye algunos aumentos en técnicas de imagen continua tales como el grosor intímo-medial carotídeo	No se aplica	Riesgo muy alto	Estimación del riesgo de ECV residual tras objetivos de prevención (p. ej., riesgo a 10 años con la puntuación de riesgo SMART para pacientes con EA establecida o con riesgo a 1 o 2 años en la puntuación EUROASPIRE para pacientes con EA). Se debe considerar la estimación del riesgo de ECV a lo largo de la vida y los beneficios del tratamiento de los factores de riesgo (p. ej., modelo SMART-REACH; o modelo DIAL en presencia de DM)

ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*; AIT: accidente isquémico transitorio; angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; DIAL: *Diabetes lifetime-perspective prediction*; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; IAM: infarto agudo de miocardio; LIFE-CVD: *LIFETIME-perspective CardioVascular Disease*; PAS: presión arterial sistólica; REACH: *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; SMART: *Secondary Manifestations of Arterial Disease*; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.



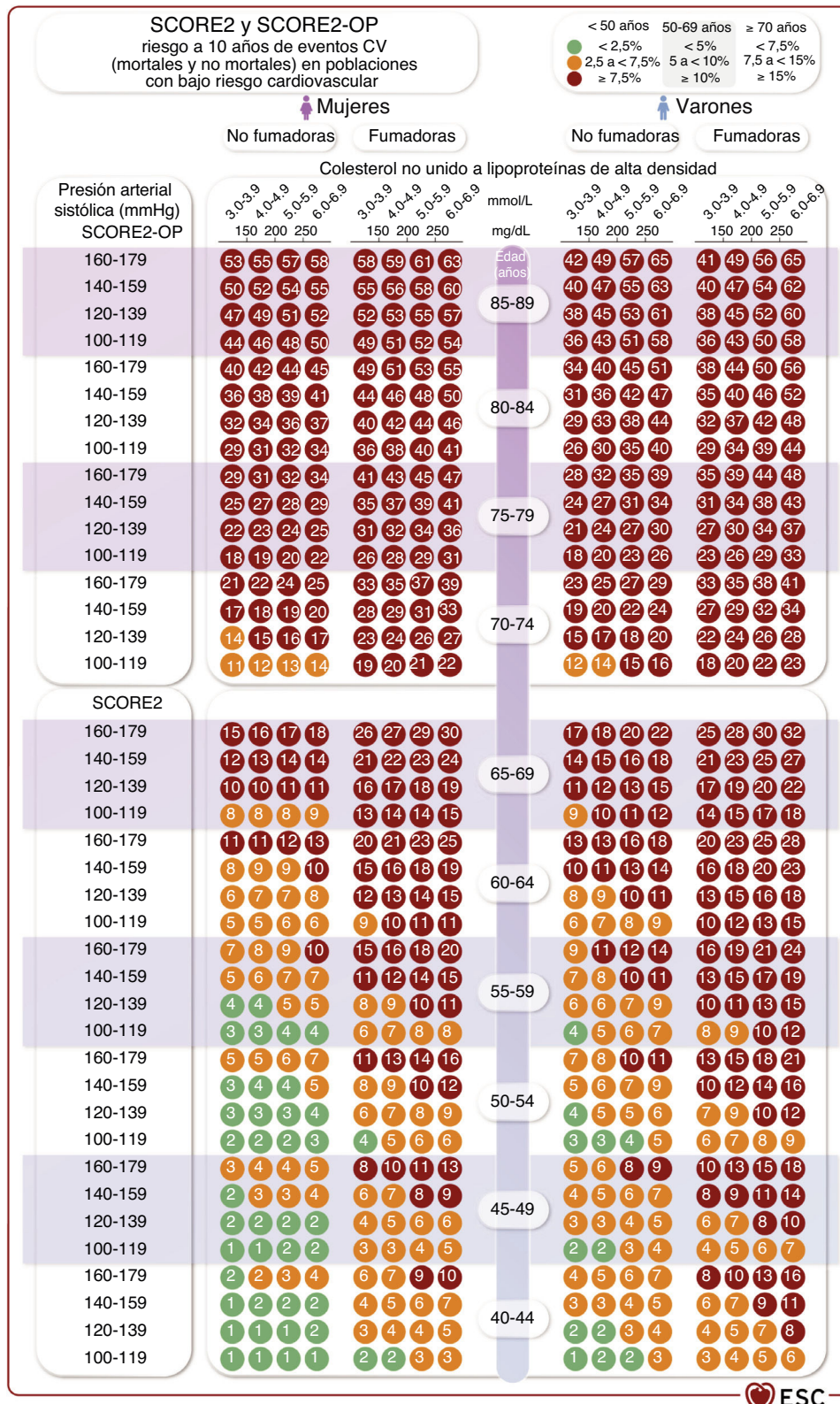
**Figura 2.** Ejemplos de un enfoque por pasos para la estratificación del riesgo y las opciones terapéuticas. DM: diabetes mellitus; DOD: daño a órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar.

- El beneficio absoluto de reducir el cLDL depende del riesgo absoluto de EA y la reducción absoluta de cLDL, por lo que incluso una pequeña reducción absoluta en el cLDL puede ser beneficiosa para un paciente con riesgo alto o muy alto<sup>22</sup>.
- El colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) incluye todas las lipoproteínas aterogénicas (que contienen apolipoproteína B) y se calcula de la siguiente forma: colesterol total–cHDL = colesterol no HDL. La relación entre el colesterol no HDL y el riesgo de ECV es al menos tan fuerte como la relación con el cLDL. La concentración de colesterol no HDL es, en esencia, la misma información que una determinación de la concentración plasmática de apolipoproteína B<sup>23,24</sup>. Los datos de colesterol no HDL se usan en las tablas de riesgo *Systemic Coronary Risk Estimation 2* (SCORE2) y *SCORE2–Older Persons* (SCORE2–OP).

El cHDL está en relación inversa con el riesgo de ECV. Valores de cHDL extremadamente altos indicarían un aumento del riesgo de ECV. Sin embargo, no hay evidencia de ensayos de aleatorización mendeliana o ensayos aleatorizados de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol de que concentraciones de cHDL elevadas reduzcan el riesgo de ECV<sup>25–28</sup>. Aun así, el cHDL es un biomarcador útil para ajustar la estimación del riesgo con las tablas SCORE2. Las tablas SCORE2 no pueden aplicarse a pacientes

con dislipemias genéticas, como la hipercolesterolemia familiar (HF). Se recomiendan umbrales y objetivos de cLDL específicos, cualquiera sea el riesgo cardiovascular estimado, para pacientes con HF u otras dislipemias raras/genéticas.

**3.2.1.2. Presión arterial.** Estudios longitudinales, estudios genéticos epidemiológicos y ECA han demostrado que la PA elevada es una causa importante tanto de EA como de ECV aterosclerótica (especialmente insuficiencia cardíaca [IC]), que en el mundo causa 9,4 millones de muertes y el 7% del total de años de vida ajustados por discapacidad<sup>29</sup>. La PA elevada es un factor de riesgo de enfermedad coronaria (EC), IC, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI), insuficiencia renal crónica (IRC) y fibrilación auricular (FA). el riesgo de muerte por EC o ictus aumenta de modo lineal a partir de niveles de PA tan bajos como 90 mmHg de PA sistólica (PAS) y 75 mmHg de PA diastólica (PAD)<sup>30,31</sup>. El beneficio absoluto de reducir la PAS depende del riesgo absoluto y la reducción absoluta de la PAS, con la salvedad de que los parámetros más bajos de PAS están condicionados por la tolerabilidad y la seguridad. El tratamiento está determinado por la categoría de hipertensión (óptima, normal, normal-alta, etapas 1 a 3 e hipertensión sistólica aislada), definida según los valores medios de PA determinada



**Figura 3.** Systematic Coronary Risk Estimation 2 y Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons: tablas de riesgo de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal (infarto de miocardio, ictus). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; SCORE2: Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP: Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons. Para personas aparentemente sanas de 40-69 años, la tabla SCORE<sup>268</sup> sirve para estimar el riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal (infarto de miocardio, ictus). Para personas aparentemente sanas de 70 o más años, se utiliza la SCORE2-OP<sup>72</sup>. Países de bajo riesgo: Bélgica, Dinamarca, España, Francia, Israel, Luxemburgo, Noruega, Suiza, Países Bajos y Reino Unido. Países de riesgo moderado: Alemania, Austria, Chipre, Eslovenia, Finlandia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Malta, Portugal, San Marino y Suecia. Países de alto riesgo: Albania, Bosnia y Herzegovina, Croacia, Eslovaquia, Estonia, Hungría, Kazajistán, Polonia, República Checa y Turquía. Países de muy alto riesgo: Argelia, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Egipto, Federación de Rusia, Georgia, Kirguistán, Letonia, Líbano, Libia, Lituania, Marruecos, Montenegro, República de Moldavia, Rumanía, Serbia, Siria, Macedonia del Norte, Túnez, Ucrania y Uzbekistán.



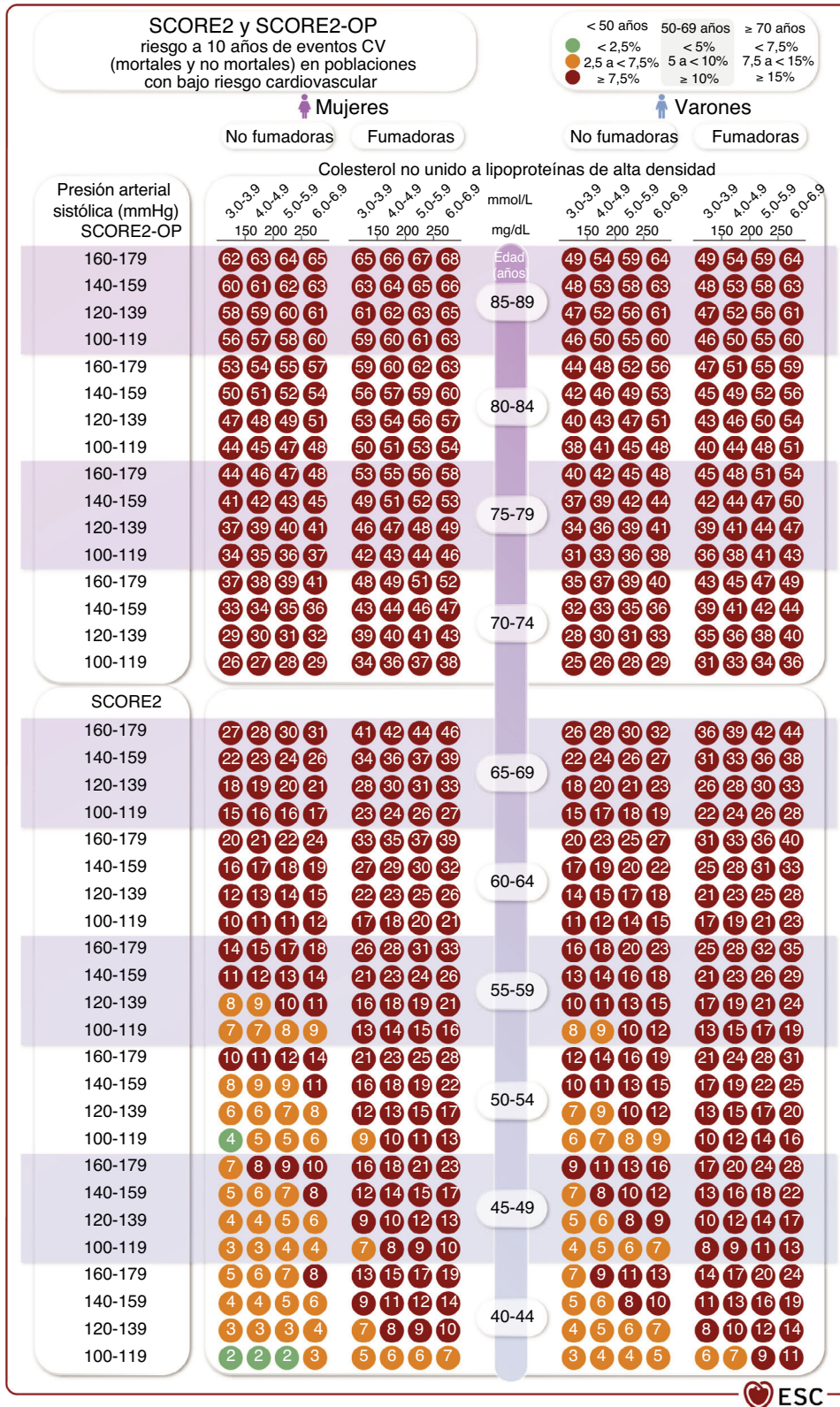


Figura 3. (Continuación).

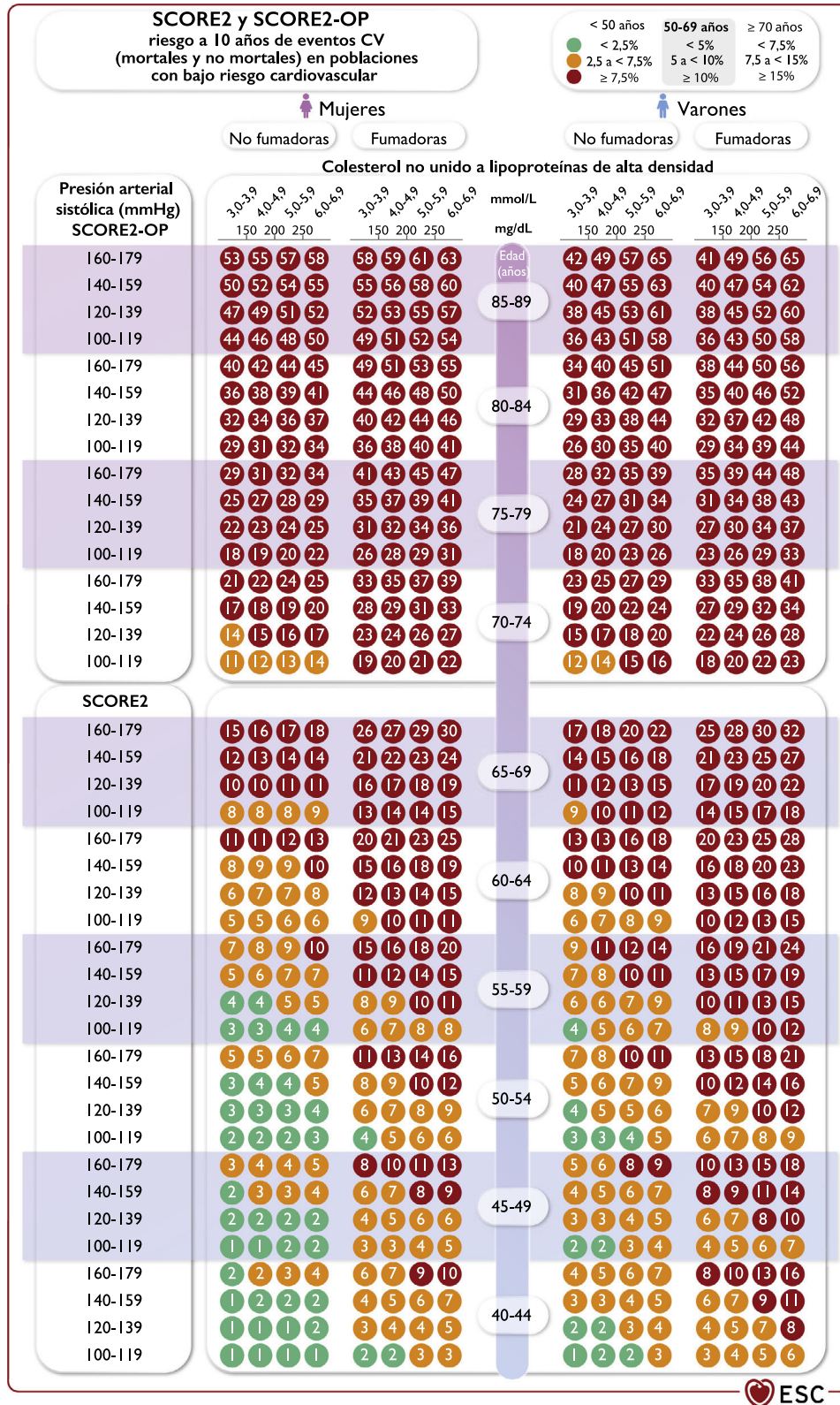


Figura 3. (Continuación).



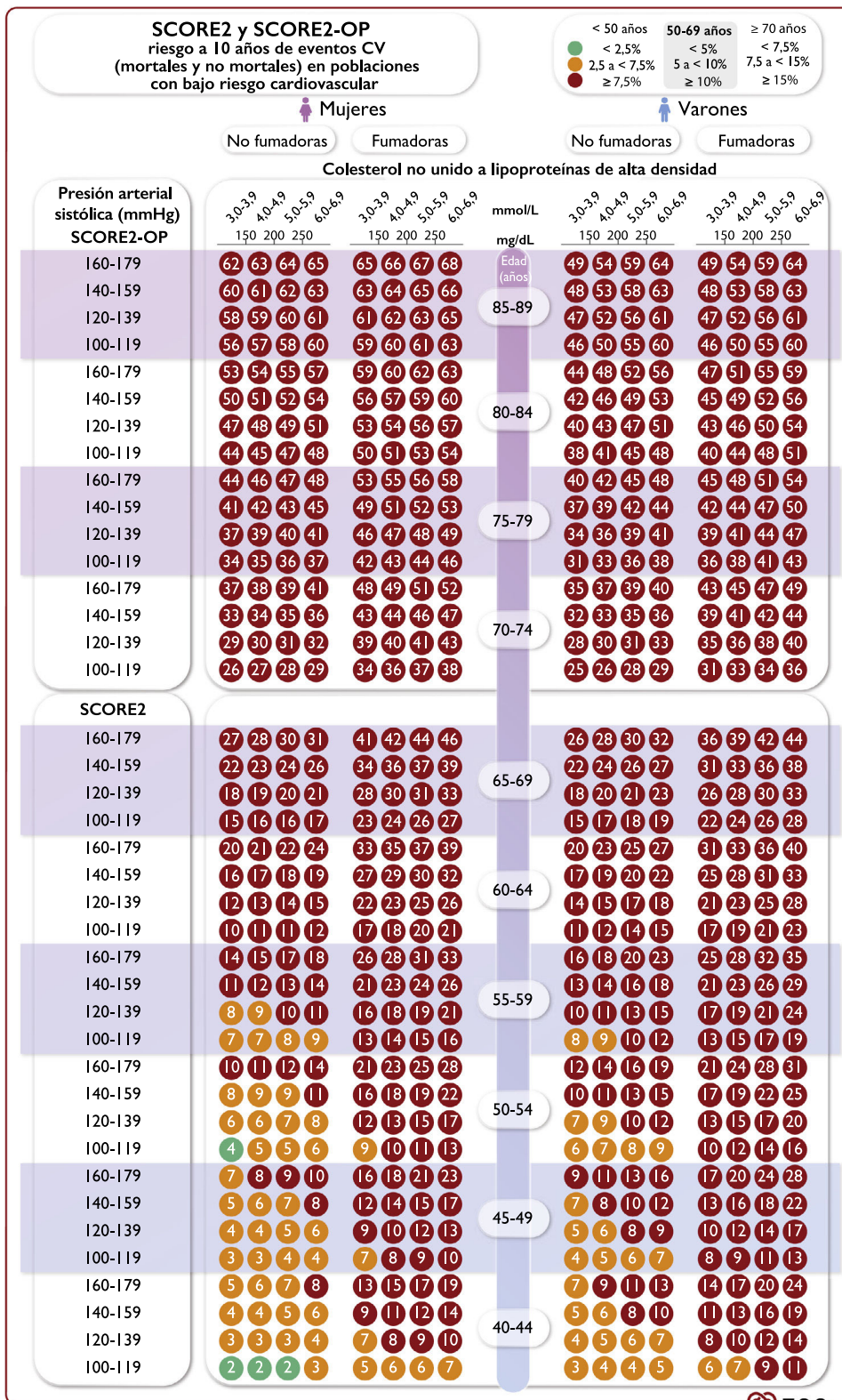


Figura 3. (Continuación).

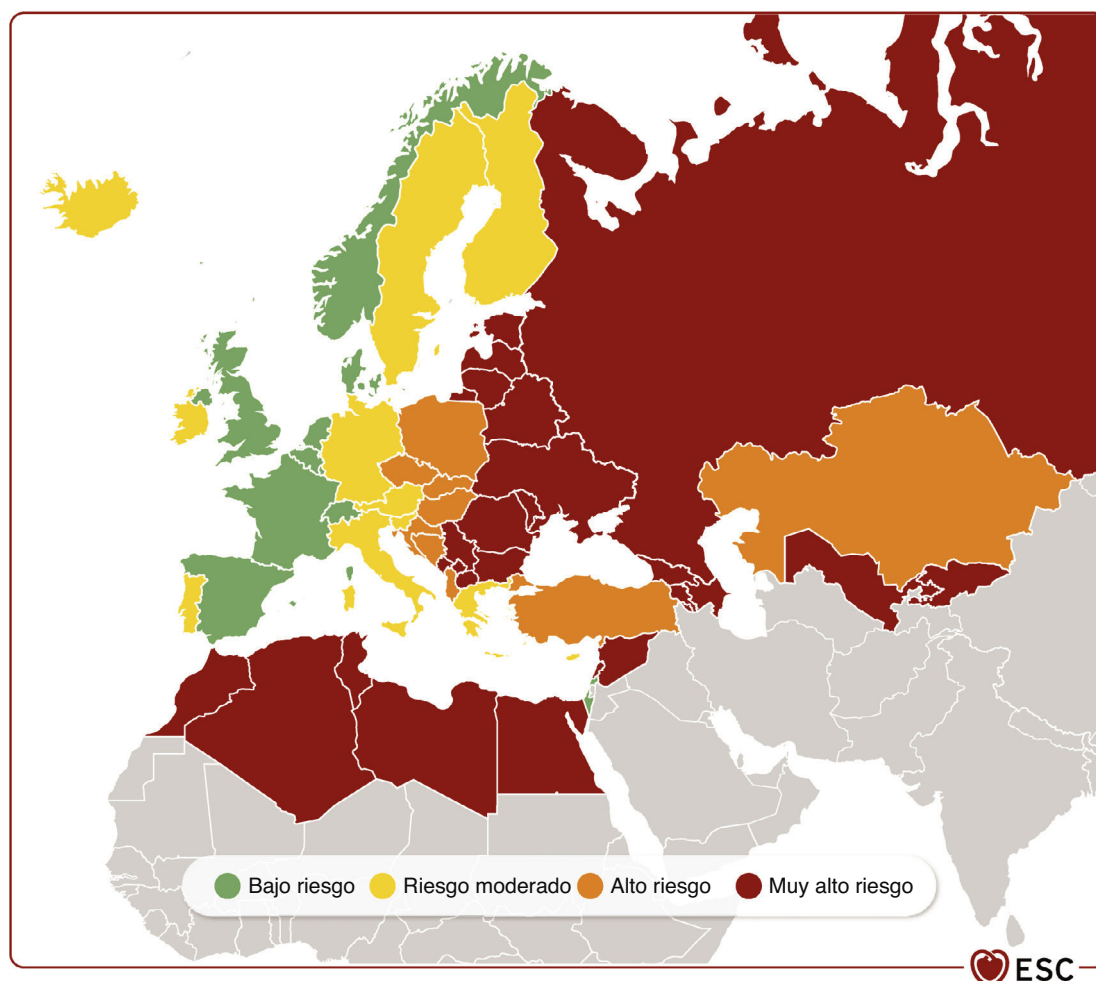


Figura 4. Regiones de riesgo según las tasas de mortalidad cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud.<sup>68,72,73</sup>

sentado en consulta, con monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) con dispositivo o la automedición domiciliar de la presión arterial (AMPA) (véase la sección 4.7). La evidencia indica que la evolución de la PA a lo largo de la vida es distinta en mujeres que en varones, lo que puede tener como resultado potencial un aumento del riesgo de ECV con parámetros de PA menores<sup>32–34</sup>. Las tablas SCORE2 no pueden aplicarse a pacientes con causas secundarias o formas raras de hipertensión tales como el hiperaldosteronismo primario.

3.2.1.3. *Tabaquismo*. El tabaquismo causa el 50% de todas las muertes evitables en fumadores, la mitad de ellas por EA. Un fumador a lo largo de la vida tiene un 50% de probabilidades de morir por el tabaquismo y, de media, perderá unos 10 años de vida<sup>35</sup>. El riesgo cardiovascular de los fumadores menores de 50 años es 5 veces mayor que el de los no fumadores<sup>36</sup>. El tabaquismo de larga duración es más nocivo para las mujeres que para los varones<sup>37</sup>. En el mundo, tras la PAS alta, el tabaquismo es el principal factor de años de vida ajustados por discapacidad<sup>38</sup>. El

Tabla 5

Categorías de riesgo cardiovascular de las personas aparentemente sanas para su edad según SCORE2 y SCORE-OP.

	<50 años	50-69 años	≥70 años <sup>a</sup>
Riesgo de ECV de bajo a moderado: por norma general no se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo	<2,5%	<5%	<7%
Riesgo de ECV alto: se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo	2,5-<7,5%	5-<10%	7,5-<15%
Riesgo de ECV muy alto: por norma general, se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo <sup>a</sup>	≥7,5%	≥10%	≥15%

ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup>Para las personas aparentemente sanas de edad ≥ 70 años, las recomendaciones de tratamiento hipolipemiante son de clase IIb («se puede considerar»).

La división de la población en 3 grupos etarios (<50, 50-69 y ≥ 70 años) tiene como resultado un aumento discontinuo de los umbrales de riesgo en los riesgos de bajo a moderado, alto y muy alto. En realidad, la edad es obviamente un continuo, y una aplicación sensata de los umbrales en la práctica clínica requiere cierta flexibilidad para tratar los umbrales según los pacientes envejecen o se acercan al umbral del siguiente grupo etario. La figura 5 muestra cómo el aumento continuo de la edad se relaciona con un aumento de los umbrales de riesgo y puede servir de guía para la práctica diaria.

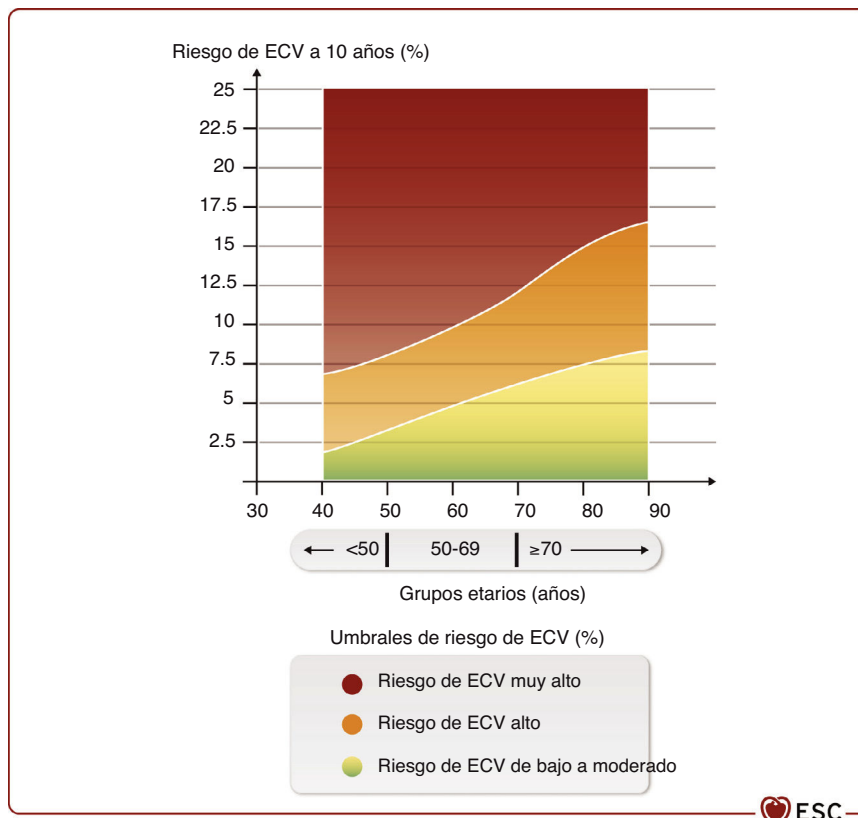


Figura 5. Representación esquemática del aumento a 10 años de los umbrales de riesgo cardiovascular por grupo de edad.

tabaquismo pasivo se asocia con un aumento del riesgo de ECV<sup>39</sup>. Ciertos tabacos sin combustión también se asocian con un aumento del riesgo de ECV<sup>40</sup>.

**3.2.1.4. Diabetes mellitus.** La DM1, la DM2 y la prediabetes son factores independientes de riesgo de EA y casi lo duplican, dependiendo de la población y el control terapéutico<sup>41</sup>. Parece que las mujeres con DM2 tienen más riesgo de ictus<sup>42</sup>. Es muy probable que los pacientes con DM2 tengan múltiples factores de riesgo de EA (como dislipemia e hipertensión), cada uno de los cuales media en el aumento del riesgo tanto aterosclerótico como no aterosclerótico.

**3.2.1.5. Obesidad.** En las últimas décadas, el índice de masa corporal (IMC), medido como el peso (en kg) dividido por el cuadrado de la estatura (en metros), de niños, adolescentes y adultos ha aumentado sustancialmente en todo el mundo<sup>43</sup>. Los análisis mendelianos aleatorizados muestran una relación lineal entre el IMC y la mortalidad en no fumadores y una relación en forma de J en personas que han fumado<sup>44</sup>. La mortalidad por todas las causas es menor con un IMC de 20-25 en personas aparentemente sanas, con una relación en forma de J o en forma de U<sup>45,46</sup>. Hay evidencias de una paradoja de la obesidad en pacientes con IC, con un menor riesgo de mortalidad en pacientes con mayor IMC. Un metanálisis concluyó que tanto el IMC como la circunferencia de la cintura tienen similar asociación, firme y continua, con la EA y la DM2<sup>47</sup>.

### 3.2.2. Sexo, género y sus efectos en la salud

La presente guía sobre prevención reconoce la importancia de incorporar el sexo, el género y la identidad de género a la

evaluación del riesgo y el tratamiento clínico y terapéutico de los pacientes y grupos poblacionales. Estas GPC también reconocen la complejidad de la interrelación entre estos conceptos y la salud, tanto cardiovascular como psicológica. En este momento, no existe en la ESC una posición específica sobre qué terminología utilizar. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sexo hace referencia a «las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer. Estos conjuntos de características biológicas tienden a diferenciar a los humanos como hombres o mujeres, pero no son mutuamente excluyentes, ya que hay individuos que poseen ambos»<sup>48</sup>.

Este concepto debe distinguirse del género, que hace referencia a «los roles, las características y oportunidades definidos por la sociedad que se consideran apropiados»<sup>48</sup>. La definición de *Global Health 50/50* especifica que el género «es también producto de las relaciones entre las personas y puede reflejar la distribución de poder entre ellas. No es un concepto estático, sino que cambia con el tiempo y el lugar»<sup>49</sup>.

En esta GPC se han incluido los casos en que haya evidencia del impacto del sexo en los modificadores del riesgo o cuando existan estrategias clínicas para enfermedades específicas del sexo<sup>50</sup>. La influencia del género en la experiencia individual y el acceso a los servicios de salud es primordial<sup>50</sup>. Por lo tanto, las preocupaciones específicas sobre la salud relacionadas con el género también se reconocen en esta GPC.

Al parecer, los efectos epigenéticos de los constructos sociales condicionan el traslado del sexo biológico a la fisiopatología de la enfermedad. Más aún, los constructos sociales también pueden ser determinantes en el acceso a los servicios de salud, su utilización, la percepción de la enfermedad, la toma de decisiones y puede que hasta la respuesta terapéutica<sup>50</sup>, lo que incluye el campo de la prevención de las ECV y la EA. Hay investigaciones en

curso, pero también lagunas en la evidencia, y así se reconoce en estas GPC.

Algunos ejemplos de temas específicos en los que se han estudiado las diferencias fisiológicas, patológicas y clínicas en relación con el sexo y el género son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), las reacciones farmacológicas adversas y las tendencias y la concienciación sobre los factores de riesgo de EA<sup>51–58</sup> o las diferencias entre los sexos en el tratamiento y los desenlaces tras el síndrome coronario agudo (SCA)<sup>59</sup>.

### 3.2.3. Clasificación del riesgo de enfermedad aterosclerótica

La presente guía sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica se centra principalmente, aunque no en exclusiva, en la prevención del riesgo de EA. Esto incluye factores de riesgo, predicción del riesgo, factores modificadores del riesgo y enfermedades que generalmente aumentan la posibilidad de EA.

Identificar a los pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento de los factores de riesgo de EA es esencial para las estrategias para prevenirla. Por norma general, cuanto más alto sea el riesgo absoluto de ECV, más alto será también el beneficio de tratar los factores de riesgo y, por lo tanto, menor será el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un evento cardiovascular durante cierto periodo de tiempo<sup>60,61</sup>. Con estos datos, la estimación del riesgo de ECV sigue siendo la piedra angular de esta guía, y por ello aparece al frente de todas las estrategias terapéuticas, que se resumen en los diagramas de flujo.

La edad es el principal factor de riesgo de ECV. Las mujeres menores de 50 años y los varones menores de 40 presentan, casi siempre, bajo riesgo de ECV a 10 años, pero pueden presentar factores de riesgo modificables que aumenten considerablemente el riesgo de ECV a largo plazo. Por el contrario, los varones de más de 65 años y las mujeres de más de 75 presentan casi siempre un alto riesgo de ECV a 10 años. Solo en las mujeres de 55–75 años y los varones de 40–65 varían los umbrales de riesgo de ECV utilizados en general para la intervención. La división entre grupos etarios < 50, 50–69 y ≥ 70 años se debería utilizar con sentido común y flexibilidad. Se puede considerar distintas franjas de edad para varones y mujeres, que pueden ser distintos según la región geográfica. También se debería considerar la incertidumbre en la estimación del riesgo.

El riesgo de ECV también se puede evaluar en pacientes con DM2 o con EA establecida. Las poblaciones o grupos de pacientes cuyo riesgo cardiovascular se debe considerar se resumen en la [tabla 4](#). La estimación de riesgo de ECV a lo largo de la vida está disponible para distintos grupos de pacientes y permite la estimación de los beneficios de por vida de intervenciones preventivas como la deshabituación tabáquica (véase la sección 4.5.1), la reducción de lípidos (véase la sección 4.6.2.1) y el tratamiento de la PA (véase la sección 4.7.5.2). La estimación del riesgo y los beneficios a lo largo de la vida se pueden utilizar en la comunicación para la toma de decisiones conjunta, además de con la consideración de las comorbilidades, la fragilidad y las preferencias del paciente para iniciar (paso 1) e intensificar (paso 2) el tratamiento de los factores de riesgo ([figura 2](#)).

**3.2.3.1. Enfoque gradual para el tratamiento de los factores de riesgo y la intensificación del tratamiento.** Como ya se ha explicado, los objetivos para el control del cLDL, la PA y la glucemia de los pacientes diabéticos son los mismos que los publicados en las recientes guías de la ESC<sup>3–5</sup>. La presente guía propone un enfoque gradual para la intensificación del tratamiento como medio para ayudar a médicos y pacientes a lograr estos objetivos de modo que

se adapte a los perfiles de los pacientes y sus preferencias. Este principio (explicado en la [figura 2](#), con el ejemplo del enfoque gradual) no es un concepto nuevo, sino que refleja la práctica clínica habitual en la que las estrategias terapéuticas se inician y después se intensifican como parte del proceso de toma de decisiones conjunta entre los profesionales de la salud y los pacientes.

Un enfoque por pasos comienza con objetivos de prevención para todas las personas, independientemente del riesgo cardiovascular. Le sigue una estratificación del riesgo cardiovascular y se trata de los beneficios potenciales con el paciente. Si se inicia el tratamiento, se debe evaluar su efecto y se debe considerar la posterior intensificación del tratamiento para la consecución de los objetivos terapéuticos fundamentales en todos los pacientes, tomando en consideración los beneficios adicionales, las comorbilidades y la fragilidad, y que todas ellas convergen en las preferencias del paciente y la toma de decisiones conjunta.

En el campo de la DM, los estudios han demostrado los beneficios de un enfoque gradual para la intensificación del tratamiento y no respaldan la posición del «nihilismo terapéutico» de médicos o pacientes. De hecho, la consecución de objetivos terapéuticos es similar, hay menos efectos secundarios y la satisfacción de los pacientes es significativamente mayor con este enfoque<sup>66,67</sup>. Sin embargo, es importante señalar que no es apropiado detener sistemáticamente la evaluación de objetivos terapéuticos o el tratamiento tras el paso 1. Los objetivos fundamentales de la intensificación del tratamiento basados en la evidencia son óptimos desde el punto de vista de la reducción del riesgo de ECV y deben tenerse en cuenta con todos los pacientes.

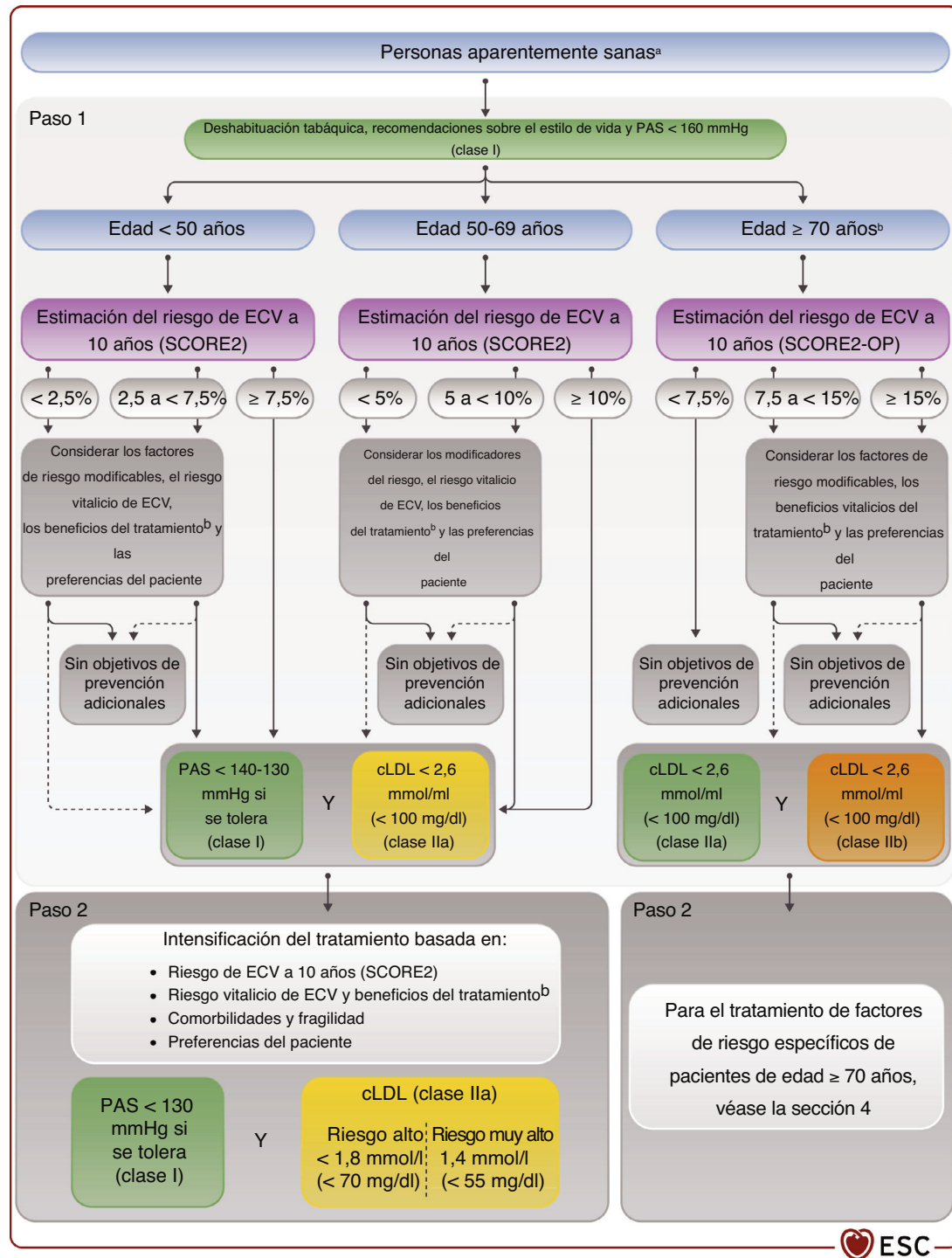
**3.2.3.2. Estimación del riesgo en personas aparentemente sanas.** Las personas aparentemente sanas son aquellas sin EA establecida, DM2 o comorbilidades graves. En las GPC de prevención de la ESC publicadas en 2016<sup>2</sup>, se utilizaron las tablas *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE) para estimar el riesgo de muerte por ECV a 10 años. Sin embargo, la morbilidad por ECV (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal) combinado con la mortalidad cardiovascular refleja mucho mejor la carga total de EA. La versión final y actualizada de las tablas (SCORE2) que se utiliza en esta GPC ([figura 3](#)) estima el riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares mortales y no mortales (infarto de miocardio, ictus) de personas de 40–69 años con factores de riesgo sin tratar o que han estado estables durante varios años<sup>68</sup>.

Se aplican diversas consideraciones específicas a la estimación del riesgo de ECV de personas ancianas. En primer lugar, el gradiente en la relación entre los factores de riesgo clásicos, como los lípidos y la PA, y el riesgo de ECV se atenúa con la edad<sup>69</sup>. En segundo lugar, la supervivencia libre de ECV se disocia de otras supervivencias progresivamente con el aumento de la edad, porque el riesgo de muerte de causa no cardiovascular aumenta (riesgo competitivo)<sup>70</sup>. Por ello los modelos de riesgo tradicionales que no toman en consideración el riesgo competitivo de la mortalidad no CV tienden a sobrestimar el verdadero riesgo cardiovascular a 10 años, y sobrestiman los potenciales beneficios terapéuticos<sup>71</sup>. La tabla SCORE2-OP estima los eventos a 5 y 10 años de eventos cardiovasculares mortales y no mortales (infarto de miocardio, ictus) ajustados por riesgos competitivos en personas aparentemente sanas de ≥ 70 años<sup>72</sup>.

SCORE2 y SCORE2-OP están calibradas para 4 grupos de países (riesgo cardiovascular bajo, moderado, alto y muy alto) siguiendo las tasas de mortalidad cardiovascular publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ([tabla 3 del material adicional y figura 4](#))<sup>73</sup>.

**Países de bajo riesgo:** Bélgica, Dinamarca, España, Francia, Israel, Luxemburgo, Noruega, Suiza, Países Bajos y Reino Unido.



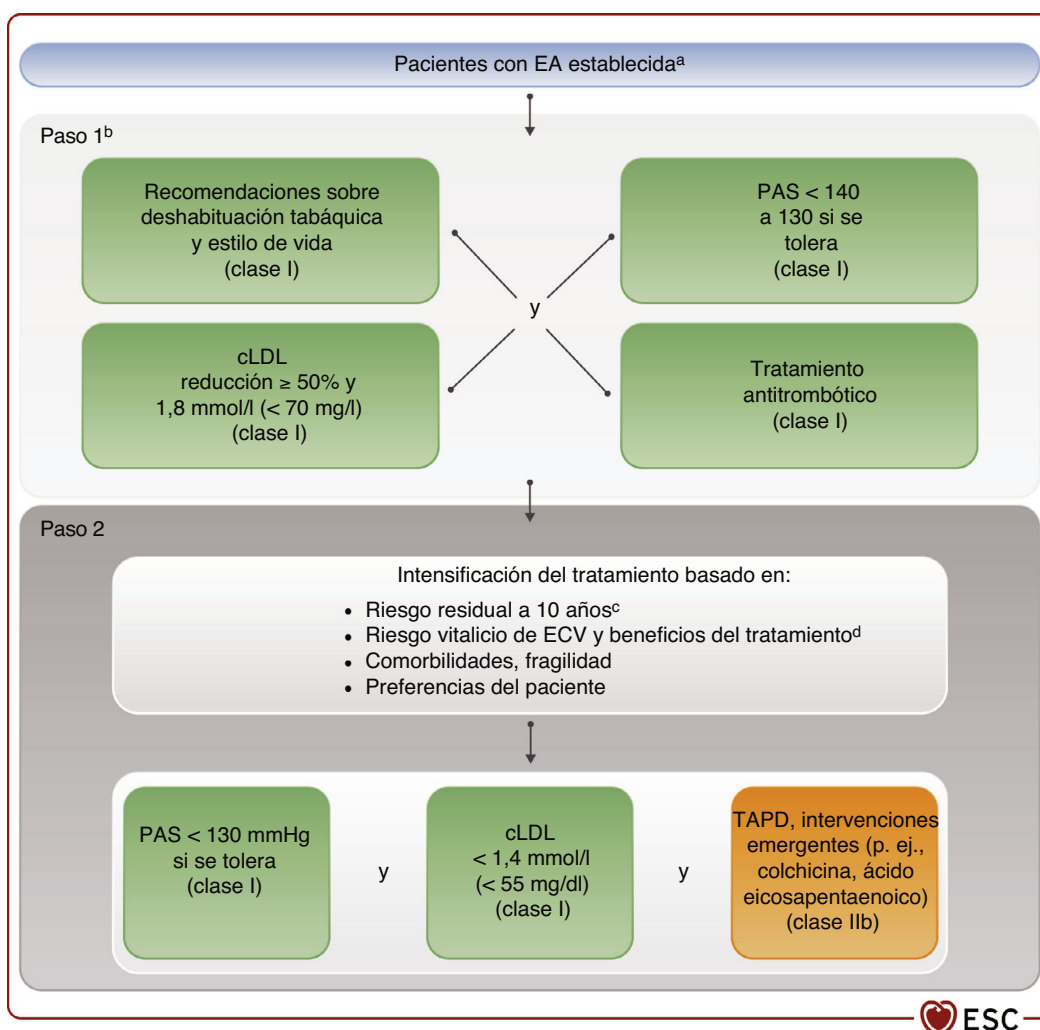


**Figura 6.** Diagrama de flujo del riesgo de enfermedad cardiovascular y tratamiento de los factores de riesgo de personas aparentemente sanas. ECV: enfermedad cardiovascular. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ERC: insuficiencia renal crónica; ESC: European Society of Cardiology; HF: hipercolesterolemia familiar; LIFE-CVD: Lifetime-perspective Cardiovascular Disease; PAS: presión arterial sistólica; SCORE2: Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP: Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

<sup>a</sup>No incluye a los pacientes con ECV, DM, ERC o HF.

<sup>b</sup>El modelo LIFE-CVD para la estimación del riesgo cardiovascular y el beneficio del tratamiento está calibrado para regiones de riesgo de bajo a moderado (véase el cuadro 1). Las líneas continuas representan las opciones por defecto para la mayoría de las personas. Las líneas punteadas representan alternativas para algunas personas, dependiendo de las características específicas del paciente y de las enfermedades que aparecen en cada casilla. Se han indicado los objetivos terapéuticos fundamentales de PAS (<130 mmHg) y cLDL (según el nivel de riesgo) acordes con las Guías de la ESC correspondientes. El enfoque por pasos se ha aplicado al completo: tras el paso 1, es obligatorio avanzar al paso 2 con intensificación de los objetivos. Las puntuaciones de riesgo están disponibles en la aplicación móvil CVD Risk Calculator de la ESC (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) y en páginas web como <https://www.u-prevent.com>. Pacientes con EA establecida<sup>a</sup>. Recomendaciones sobre deshabituación tabáquica y estilo de vida (clase I).





**Figura 7.** Diagrama de flujo del riesgo de enfermedad cardiovascular y tratamiento de los factores de riesgo de personas con enfermedad aterosclerótica establecida. Los objetivos terapéuticos fundamentales de PAS (<130 mmHg) y cLDL (según el nivel de riesgo) según la Guía de la ESC<sup>3,4</sup> se deben trabajar como se indica. El enfoque por pasos se ha aplicado al completo: tras el paso 1, es obligatorio avanzar al paso 2 con la intensificación del tratamiento. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: European Society of Cardiology; EUROASPIRE: European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events; PAS: presión arterial sistólica; RC: rehabilitación cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo; SMART: Secondary Manifestations of Arterial Disease; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. <sup>a</sup>Para pacientes con DM, véase el diagrama de flujo de la DM (figura 8). <sup>b</sup>Para pacientes con SCA reciente, estos objetivos son parte de la RC (clase IA). <sup>c</sup>Para pacientes de edad  $\geq 70$  años, un riesgo alto a 10 años se puede asociar con un mayor beneficio vitalicio absoluto del tratamiento debido a la esperanza de vida. <sup>d</sup>El beneficio en esperanza de vida se expresa como vida libre de ECV ganada derivada de una intervención específica o de la intensificación del tratamiento. Las puntuaciones de riesgo están disponibles en la aplicación móvil CVD Risk Calculator (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) y en páginas web como <https://www.u-prevent.com>.

**Países de riesgo moderado:** Alemania, Austria, Chipre, Eslovenia, Finlandia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Malta, Portugal, San Marino y Suecia.

**Países de alto riesgo:** Albania, Bosnia y Herzegovina, Croacia, Eslovaquia, Estonia, Hungría, Kazajistán, Polonia, República Checa y Turquía.

**Países de muy alto riesgo:** Argelia, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Egipto, Federación de Rusia, Georgia, Kirguistán, Letonia, Líbano, Libia, Lituania, Marruecos, Montenegro, República de Moldavia, Rumanía, Serbia, Siria, Macedonia del Norte, Túnez, Ucrania y Uzbekistán.

Se ha utilizado un enfoque multiplicador para convertir las tasas de mortalidad cardiovascular en eventos cardiovasculares mortales y no mortales<sup>74</sup>. La tabla SCORE2 está disponible en la aplicación móvil ESC ECV Risk (gratuita en las tiendas de

aplicaciones móviles) y las tablas de riesgo de los 4 grupos de países (figura 4). La tabla SCORE2 no se aplica a personas con ECV documentada u otras enfermedades de alto riesgo, como DM, HF u otras displipemias genéticas o raras e IRC, ni a mujeres embarazadas.

Para estimar el riesgo cardiovascular total a 10 años de una persona, primero se debe identificar el grupo correcto de países y la tabla correspondiente a su sexo, tabaquismo (o no) y edad aproximada. Una vez en esa tabla, hay que localizar los valores aproximados de PA y cHDL de la persona. Las estimaciones del riesgo deben ajustarse al alza según la persona se acerque a la siguiente categoría de edad.

**3.2.3.3. Traslado del riesgo cardiovascular a los umbrales de tratamiento.** Aunque no existen umbrales de riesgo de aplicación

universal, la intensidad del tratamiento debe aumentar según aumenta el riesgo de ECV. Sin embargo, en ciertos casos ningún umbral de riesgo de ECV total, por bajo que sea, excluye el tratamiento de los factores de riesgo. Por el contrario, ningún umbral de riesgo de ECV total, por alto que sea, implica el tratamiento «obligatorio». En todo el espectro del riesgo de ECV, la decisión de iniciar las intervenciones es una consideración individual y del proceso de toma de decisiones conjunta (véase también la sección 4.1). En general, el tratamiento de los factores de riesgo se basa en categorías de riesgo de ECV («de bajo a moderado», «alto» y «muy alto»). Los valores umbral para estas categorías son numéricamente distintos en los diferentes grupos etarios para evitar el infatratamiento de los jóvenes y el sobretreatmento de los ancianos. Ya que la edad es un factor de riesgo de ECV principal, pero el tratamiento de los factores de riesgo es más beneficioso para los jóvenes, los umbrales de riesgo para considerar el tratamiento de personas jóvenes son más bajos (tabla 5).

Las categorías de riesgo no se traducen «automáticamente» en recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico. Para todos los grupos etarios, las consideraciones sobre los factores modificadores del riesgo, el riesgo de ECV a lo largo de la vida, el beneficio terapéutico, las comorbilidades, la fragilidad y las preferencias del paciente deben guiar también las decisiones terapéuticas.

Además, debe subrayarse que muchos pacientes pueden trasladarse a categorías de menos riesgo sin tratamiento farmacológico solo con la deshabituación tabáquica. Por último, las personas de 70 o más años pueden tener un riesgo muy alto incluso alcanzando los objetivos de PAS, y para las personas mayores la prevención primaria con hipolipemiantes es una recomendación de clase IIb («puede considerarse») (véase la sección 4.6).

En el grupo de 50-69 años, un umbral de riesgo de ECV del 5% estimado con la anterior tabla SCORE se corresponde, de media, con un umbral del riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal del 10% estimado con SCORE2, ya que aproximadamente el mismo número de personas se sitúan por encima del umbral y cumplirían los requisitos para ser tratadas<sup>68</sup>.

Puesto que los umbrales de riesgo de ECV a 10 años que guían las decisiones terapéuticas tienen un impacto en los costes y los recursos de sanidad, los países o las regiones pueden decidir umbrales más altos o más bajos.

**3.2.3.4. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas aparentemente sanas de 50-69 años.** La deshabituación tabáquica, las recomendaciones sobre el estilo de vida y la PAS < 160 mmHg están recomendadas para todas las personas (figura 6). Un riesgo de ECV a 10 años (eventos de EA mortales y no mortales)  $\geq 10\%$  se considera generalmente «muy alto riesgo» y se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de ECV. Un riesgo de ECV de un 5- < 10% se considera «alto riesgo» y se debe considerar el tratamiento de los factores, tomando en consideración los modificadores del riesgo de ECV, el riesgo a lo largo de la vida, los beneficios del tratamiento (para regiones de riesgo bajo y moderado, véase el cuadro 1) y las preferencias del paciente. Un riesgo de ECV a 10 años < 5% se considera «bajo a moderado» y generalmente no cumple los requisitos para el tratamiento de los factores de riesgo, a no ser que alguno de los factores de riesgo modificables (véase la sección 3.3) aumente el riesgo o que se considere sustanciales el riesgo a lo largo de la vida estimado y el beneficio del tratamiento.

**3.2.3.5. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas aparentemente sanas de 70 o más años.** La deshabituación tabáquica, las recomendaciones sobre el estilo de vida y la PAS < 160 mmHg se recomiendan para todas las personas (figura 6). La edad es un factor dominante del riesgo de ECV y una estimación

del riesgo de ECV a 10 años en casi todas las personas de edad  $\geq 70$  años excede los umbrales de riesgo convencionales. Además, el beneficio a lo largo de la vida del tratamiento de los factores de riesgo en cuanto a tiempo libre de ECV es menor para los ancianos. Por lo tanto, los umbrales de riesgo de ECV para el tratamiento de los factores de riesgo son más altos para las personas de edad  $\geq 70$  años aparentemente sanas. Un riesgo de ECV a 10 años > 15% se considera generalmente «muy alto riesgo» y se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de EA (nótese que la recomendación de tratamiento hipolipemiente para personas de edad  $\geq 70$  años aparentemente sanas es de clase IIb, «se puede considerar»; véase la sección 4.6). Un riesgo de ECV de un 4,5- < 15% se considera «alto riesgo», y se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo tomando en consideración los factores de riesgo de ECV modificables, la fragilidad, los beneficios del tratamiento de por vida (en regiones de riesgo bajo y moderado, cuadro 1), las comorbilidades, la polifarmacia y las preferencias del paciente. Dada la naturaleza subjetiva de muchos de estos factores, no es posible definir criterios estrictos para las consideraciones. Un riesgo de ECV a 10 años < 7,5% se considera «de bajo a moderado» y generalmente no cumpliría los requisitos para el tratamiento de los factores de riesgo, a no ser que uno o varios factores de riesgo modificables (sección 3.3) aumenten el riesgo o que se considere sustanciales el riesgo estimado a lo largo de la vida y el beneficio del tratamiento<sup>75-79</sup>.

**3.2.3.6. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas aparentemente sanas menores de 50 años.** La deshabituación tabáquica, las recomendaciones sobre el estilo de vida y la PAS < 160 mmHg se recomiendan para todas las personas (figura 6). El riesgo de ECV de las personas relativamente jóvenes y aparentemente sanas es, de media, bajo incluso con factores de alto riesgo, pero el riesgo de ECV a lo largo de la vida en estas circunstancias es muy alto. Para los menores de 50 años aparentemente sanos, un riesgo de ECV a 10 años  $\geq 7,5\%$  se considera generalmente «muy alto riesgo», ya que este riesgo está relacionado con un riesgo alto a lo largo de la vida y se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de EA. Un riesgo de ECV a 10 años de un 2,5- < 7,5% se considera «alto riesgo» y se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo teniendo en consideración los factores de riesgo de ECV modificables, los riesgos y beneficios del tratamiento de por vida (en regiones de riesgo bajo a moderado) y las preferencias de los pacientes. Un riesgo de ECV a 10 años < 2,5% se considera «riesgo de bajo a moderado» y generalmente no cumple las condiciones para el tratamiento de los factores de riesgo, a no ser que uno o más factores de riesgo modificables (véase sección 3.3) aumenten el riesgo o que se considere sustanciales el riesgo estimado a lo largo de la vida y los beneficios del tratamiento (cuadro 1, figura 6)<sup>75-78</sup>.

La perspectiva de los beneficios a lo largo de la vida puede ser útil al comunicar el riesgo a los pacientes jóvenes, además de tratar la posibilidad de evitar un evento de ECV devastador a medio y largo plazo, aunque el riesgo de ECV a 10 años sea muy bajo.

Es muy probable que los factores que predicen el riesgo de ECV, así como las predicciones de los beneficios a lo largo de la vida de tratar los factores de riesgo, sean imprecisos a edades muy tempranas (< 40 años). Por lo general no se recomienda el tratamiento farmacológico hipolipemiente o hipotensor a esas edades, excepto para pacientes con HF o trastornos específicos de la PA. Un estilo de vida saludable a lo largo de la vida es más importante para los jóvenes. Los estudios de aleatorización mendeliana muestran muy bien que las diferencias relativamente pequeñas en el cLDL o la PAS mantenidas a lo largo de la vida tienen grandes implicaciones en el riesgo cardiovascular de por vida<sup>80</sup>.

3.2.3.7. *Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas con enfermedad aterosclerótica establecida.* Los pacientes con EA establecida tienen, de media, un riesgo muy alto de eventos de ECV si no se tratan los factores de riesgo. Por lo tanto, se recomiendan la deshabituación tabáquica, la implementación de un estilo de vida saludable y el tratamiento de los factores de riesgo para todos los pacientes (paso 1). La posterior intensificación del tratamiento de los factores de riesgo con la consecución de objetivos terapéuticos más bajos (paso 2) es beneficiosa para la mayoría de los pacientes y se debe considerar en la toma de decisiones conjunta teniendo en cuenta el riesgo de ECV a 10 años, las comorbilidades, el riesgo a lo largo de la vida y los beneficios del tratamiento (cuadro 1), la fragilidad y las preferencias del paciente (figura 7).

Tras el tratamiento inicial de los factores de riesgo y la consecución de los objetivos terapéuticos, el riesgo de ECV recurrente residual de cada paciente varía mucho y se debe tener en cuenta<sup>81</sup>. Está claro que los pacientes con SCA reciente o enfermedad vascular progresiva y aquellos con DM y enfermedad vascular tienen un riesgo de eventos de ECV recurrentes extremadamente alto. Para otros pacientes con EA establecida, el riesgo residual puede ser mucho menos evidente y podría

estimarse basándose en criterios clínicos como la edad, los cambios en los niveles de los factores de riesgo y los modificadores del riesgo, o se puede calcular el riesgo de ECV residual con una calculadora.

El riesgo de ECV recurrente está influido sobre todo por factores de riesgo clásicos, la localización de la enfermedad vascular y la función renal. Los instrumentos para estratificar el riesgo en prevención secundaria son la escala SMART (*Secondary Manifestations of Arterial Disease*), disponible en la aplicación móvil ESC ECV Risk para la estimación del riesgo de ECV residual a 10 años en pacientes con EA estable, definida como EC, EAP o enfermedad cerebrovascular<sup>81</sup>, y el modelo de riesgo *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE), que estima el riesgo de ECV a 2 años en pacientes con EC estable<sup>82</sup>.

A veces el riesgo cardiovascular recurrente es muy alto a pesar de un tratamiento máximo (tolerado) convencional. En estos casos pueden considerarse los nuevos tratamientos preventivos, aunque menos establecidos, como la doble inhibición antitrombótica<sup>83</sup>, el icosapento de etilo<sup>84</sup> o el tratamiento antiinflamatorio con colchicina (véase la sección 4.10)<sup>85,86</sup>.

3.2.3.8. *Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en personas con diabetes mellitus tipo 2.* La mayoría de los adultos con DM2 tienen un riesgo alto o muy alto de futura ECV, especialmente a partir de la mediana edad. De media, la DM2 duplica el riesgo de ECV y reduce la expectativa de vida en unos 4–6 años, con los mayores riesgos absolutos en los pacientes con cualquier daño de órgano diana (DOD). La DM2 también aumenta el riesgo de eventos cardiorrenales, especialmente IC e IRC. Los riesgos relativos (RR) de ECV en la DM2 son mayores a edades más jóvenes al inicio de la enfermedad y en mujeres son moderadamente mayores que en varones<sup>87</sup>. Se recomiendan la deshabituación tabáquica y la implementación de un estilo de vida saludable para todas las personas con DM2, y se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo para todas las personas con DM, al menos las mayores de 40 años (véase las secciones 4.6 y 4.7). Aun así, existe un abanico muy amplio de riesgo individual de eventos CV, especialmente tras el tratamiento inicial de los factores de riesgo<sup>88</sup>.

Se debe considerar a los pacientes con DM y DOD grave (para la definición, véase la tabla 4) con muy alto riesgo de ECV, similar al de los pacientes con EA establecida (tabla 4). A la mayor parte del resto de los diabéticos se los considera en alto riesgo de EA<sup>64</sup>. Sin embargo, se puede hacer una excepción para los pacientes con DM bien controlada de corta duración (p. ej., < 10 años), sin evidencia de DOD y sin otros factores de riesgo de EA, a los que se haya considerado en riesgo de ECV moderado.

Además de la división semicuantitativa en las 3 categorías de riesgo descritas, los modelos de riesgo específicos de la DM pueden refinar las estimaciones de riesgo e ilustrar el impacto de los tratamientos. Estos modelos generalmente incluyen la duración de la DM, los valores de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) y la presencia de DOD. Algunos ejemplos son la escala ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*), que predice el riesgo de ECV a 10 años, y la ecuación de riesgo del UKPDS, que predice los riesgos de ECV mortal y no mortal y está disponible en Reino Unido. Sin embargo, se recomienda un uso prudente de estas calculadoras, ya que ambas se basan en cohortes de edad avanzada<sup>89,90</sup> (figura 8).

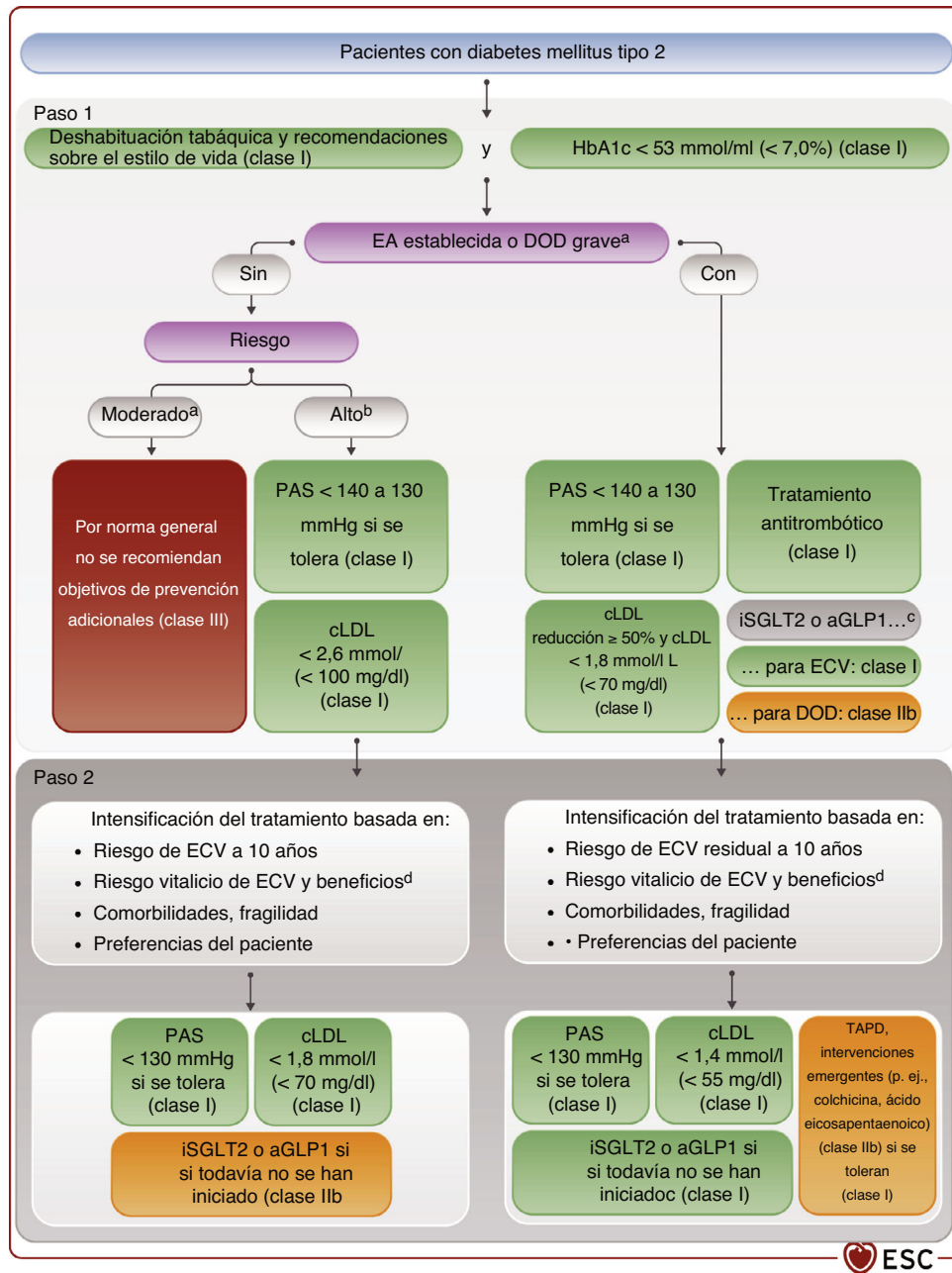
La intensificación del tratamiento de los factores de riesgo en el paso 2 se debe considerar para todos los pacientes teniendo en cuenta el riesgo de ECV a 10 años, las comorbilidades, el riesgo-beneficio del tratamiento de por vida (cuadro 1), la fragilidad y las preferencias del paciente en el proceso de toma de decisiones conjunta<sup>75</sup>.

#### Cuadro 1. Estimación y tratamiento del riesgo de ECV a lo largo de la vida

La prevención cardiovascular a través del tratamiento de los factores de riesgo se lleva a cabo con una perspectiva vitalicia. Se puede conseguir una aproximación del riesgo de ECV a lo largo de la vida con la experiencia clínica y criterios clínicos como la edad, los cambios en los niveles de los factores de riesgo, los modificadores del riesgo, etc., o una estimación en personas aparentemente sanas, pacientes con EA establecida y pacientes con DM2 y puntuaciones de riesgo de ECV a lo largo de la vida específicas<sup>75–77</sup>. Los beneficios a lo largo de la vida del tratamiento de los factores de riesgo puede estimarse combinando modelos de riesgo a lo largo de la vida con modelos de HR derivados de ECA, metanálisis de ECA o aleatorizaciones mendelianas, que pueden aportar estimaciones sobre los efectos a lo largo de la vida del tratamiento de los factores de riesgo. Las calculadoras en línea (como la aplicación móvil ESC ECV Risk) pueden utilizarse para estimar los beneficios para toda la vida del individuo con la deshabituación tabáquica (véase también la figura 11), la hipolipemia (véase también la figura 12) y la disminución de la PA (véase también la figura 15), expresada como años extra libres de ECV<sup>78</sup>. El beneficio medio a lo largo de la vida es fácil de interpretar y puede mejorar la comunicación de potenciales tratamientos que beneficien al paciente durante la toma de decisiones conjunta. A su vez, esto puede aumentar la participación del paciente, la autoeficacia y la motivación para adherirse a cambios en el estilo de vida y al tratamiento farmacológico.

El riesgo a lo largo de la vida es una estimación de a qué edad hay una probabilidad del 50% de que una persona haya sufrido un evento cardiovascular o haya fallecido. El beneficio a lo largo de la vida es la diferencia numérica entre la predicción de la edad a la que una persona tiene una probabilidad del 50% de haber sufrido un evento cardiovascular o haber fallecido con o sin el tratamiento propuesto. Actualmente no existen umbrales de tratamiento oficiales para el beneficio medio a lo largo de toda la vida. Además, la estimación individual del beneficio a lo largo de la vida se debe considerar en relación con la duración estimada del tratamiento. La duración del tratamiento a lo largo de la vida será generalmente más larga para personas jóvenes que para las mayores. Tanto los efectos del tratamiento como la duración determinan el «retorno de la inversión individual» del tratamiento de los factores de riesgo. En la toma de decisiones conjunta entre el profesional de la salud y el paciente, se necesita establecer el beneficio mínimo deseado de un tratamiento específico, un proceso en el que hay que tener en cuenta las preferencias del paciente, los efectos secundarios del tratamiento y los costes.

DM: diabetes mellitus; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ESC: *European Society of Cardiology*; ECV: enfermedad cardiovascular; HR: *hazard ratio*; PA: presión arterial.



**Figura 8.** Diagrama de flujo del riesgo cardiovascular y tratamiento de los factores de riesgo de personas con diabetes mellitus tipo 2. Los objetivos terapéuticos fundamentales de PAS (<130 mmHg) y cLDL (según el nivel de riesgo) acordes con las guías de la ESC<sup>3,4</sup> se deben trabajar como se indica. El enfoque por pasos se ha aplicado al completo: tras el paso 1, es obligatorio avanzar al paso 2 con la intensificación del tratamiento. Las puntuaciones de riesgo están disponibles en la aplicación móvil CVD Risk Calculator (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) y en páginas web como <https://www.u-prevent.com>. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DOD: daño de órgano diana (retinopatía, nefropatía, neuropatía); EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: European Society of Cardiology; HbA<sup>1c</sup>: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardiaca; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; PAS: presión arterial sistólica; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. <sup>a</sup>El DOD se define como al menos una de las siguientes: TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> independientemente de que haya albuminuria, TFGe 46-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g o >30 mg/mmol), enfermedad microvascular en al menos 3 localizaciones distintas (p. ej., microalbuminuria y retinopatía y neuropatía). <sup>b</sup>Véase en la **tabla 4** los grupos de riesgo cardiovascular. <sup>c</sup>Se recomienda un iSGLT2 para los pacientes con IC prevalente o ERC y un aGLP1 para los pacientes que han sufrido ictus. <sup>d</sup>Los beneficios vitalicios del tratamiento se expresan como años ganados libres de ECV. Véase el cuadro 1.



**Recomendaciones sobre la estimación del riesgo de ECV**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la estimación del riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años con SCORE2 para personas aparentemente sanas de edad < 70 años sin EA establecida, DM, IRC o trastornos genéticos raros de la PA o los lípidos <sup>68</sup>	I	B
Se recomienda la estimación del riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años con SCORE2-OP para personas aparentemente sanas de edad ≥ 70 años sin EA establecida, DM, IRC o trastornos genéticos raros de la PA o los lípidos <sup>72</sup>	I	B
Tras la estimación del riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años de personas aparentemente sanas, deben considerarse los riesgos a lo largo de la vida y el beneficio terapéutico, los factores de riesgo modificables, la fragilidad, la polifarmacia y las preferencias del paciente	Ila	C
Se debe considerar de alto o muy alto riesgo de ECV a los pacientes con EA establecida, DM, nefropatía de moderada a grave, trastornos raros/genéticos de los lípidos o la PA <sup>75,77,81,88-90</sup>	I	A
Para personas aparentemente sanas o con muy alto riesgo, así como para pacientes con EA establecida o DM, se recomienda una intensificación del tratamiento por pasos y enfocada al tratamiento intensivo de los factores de riesgo considerando el riesgo de ECV, los beneficios del tratamiento de los factores de riesgo, los factores de riesgo modificables y las preferencias del paciente <sup>66,67</sup>	I	B
Para personas aparentemente sanas con alto riesgo (SCORE2 ≥ 7,5% para menores de 50 años; SCORE2 ≥ 10% a los 50-69 años; SCORE2-OP ≥ 15% a edades ≥ 70 años) sin DM, IRC, trastornos genéticos/raros de los lípidos o de la PAS, se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de EA <sup>68,72</sup>	I	C
Para personas aparentemente sanas con alto riesgo de ECV (SCORE2 2,5- < 7,5% los menores de 50 años; SCORE2 5- < 10% los de 50-69 años; SCORE2-OP 7,5- < 15% los de edad ≥ 70 años) sin DM, IRC o trastornos genéticos/raros de los lípidos o de la PA, se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo de EA tomando en consideración los factores de riesgo de ECV modificables, el riesgo a lo largo de la vida y los beneficios del tratamiento y las preferencias del paciente	Ila	C

©ESC 2021

DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial; SCORE2-OP: *Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons*; SCORE2: *Systemic Coronary Risk Estimation 2*.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

**3.2.3.9. Estimación del riesgo y tratamiento de los factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.** Los pacientes con DM1 están en más riesgo de ECV y la manifestación temprana de la DM1 se relaciona con más años perdidos en mujeres que en varones, principalmente por ECV<sup>91</sup>. Los riesgos relativos (RR) de la ECV son, de media, más altos en la DM1 que en la DM2 debido a una media de 3-4 décadas de hiperglucemia, y los factores de riesgo clásicos contribuyen mucho a los eventos cardiovasculares en la DM1<sup>92</sup>. Los riesgos cardiovasculares han disminuido con el tiempo en proporción con una mayor expectativa de vida<sup>93</sup>. Hay mayores riesgos cardiovasculares en la DM1 con mal control glucémico, clase social baja y edad temprana de inicio. El riesgo absoluto de

eventos cardiovasculares o mortalidad cardiovascular es mayor en pacientes con cualquier evidencia de enfermedad microvascular, especialmente complicaciones renales, y está muy influido por la edad. La estratificación del riesgo de ECV en pacientes con DM1 se puede basar en la misma clasificación del riesgo para pacientes con DM2 (tabla 4), aunque el nivel de evidencia para la DM1 es menor.

**3.2.4. Comunicación del riesgo cardiovascular**

La reducción del riesgo de ECV de un individuo comienza con una evaluación apropiada del riesgo individual y la comunicación efectiva del riesgo y la reducción del riesgo esperada con el tratamiento de los factores de riesgo. Las interacciones médico-paciente son complejas y comunicar el riesgo es difícil<sup>94,95</sup>. No hay un único enfoque «correcto», sino que depende de las preferencias y la percepción de cada paciente, que son distintas según el nivel educativo y la alfabetización. La percepción del riesgo también se ve afectada por factores emocionales como el miedo, el optimismo, etc. («los pacientes no piensan el riesgo, lo sienten»)<sup>96</sup>.

Es importante analizar si los pacientes entienden el riesgo, la reducción del riesgo esperada y los pros y contras de la intervención, así como identificar qué es importante para el propio paciente. Por ejemplo, un paciente puede considerar importante vivir sin fármacos, mientras que otro puede no ser capaz de modificar su estilo de vida. En cuanto al pronóstico, la reducción del riesgo de muerte es esencial para algunos pacientes, mientras que otros prefieren reducir el riesgo de enfermedad. El riesgo a corto plazo puede motivar a algunos pacientes, mientras que los beneficios a lo largo de la vida (cuadro 1) pueden impactar más a otros. En general, las ayudas visuales (gráficas, etc.) mejoran la comprensión del riesgo; el riesgo absoluto (reducción) se entiende mejor que los RR (reducción) y el «número de pacientes que es necesario tratar» se entiende peor.

Para personas aparentemente sanas, el enfoque estándar es informar sobre el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años con SCORE2 o SCORE2-OP, disponibles en la aplicación móvil *CVD Risk Calculator* de la ESC (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) o en <http://www.heartscore.org> o en <https://www.u-prevent.com>. En situaciones específicas, se puede optar por expresar los riesgos en otros términos que no sean el riesgo absoluto a 10 años. Algunos ejemplos son los riesgos de personas jóvenes o de edad muy avanzada. En las personas jóvenes, el riesgo a lo largo de la vida puede ser más informativo, ya que el riesgo de ECV a 10 años es generalmente bajo incluso en presencia de factores de riesgo. En personas de edad avanzada, se precisa la estimación específica del riesgo tomando en consideración el riesgo competitivo de muerte por ECV<sup>78</sup>. No se recomienda la traslación directa de los RR para las decisiones de tratamiento, ya que el riesgo absoluto sigue siendo el criterio principal para iniciarlo.

**Recomendaciones sobre la comunicación del riesgo de ECV**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda una conversación informada sobre el riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento, personalizada según las necesidades de cada paciente <sup>96</sup>	I	A

©ESC 2021

ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### Recomendaciones sobre modificadores del riesgo de ECV

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Los síntomas de estrés y los estresores psicológicos modifican el riesgo de ECV. Se debe considerar una evaluación de estos estresores <sup>100–102</sup>	Ila	B
La puntuación de CAC se puede considerar para mejorar la clasificación del riesgo en los umbrales de tratamiento. La detección de placas por ecografía carotídea es una alternativa cuando la puntuación de CAC no es posible <sup>103,104</sup>	Ilb	B
Se debe considerar la multiplicación del RR calculado por RR para subgrupos étnicos específicos <sup>105</sup>	Ila	B
No se recomienda la recopilación sistemática de otros modificadores tales como puntuaciones de riesgo genéticas, biomarcadores en sangre u orina, pruebas vasculares o de imagen (más allá de la puntuación de CAC o la detección de placas por ecografía carotídea)	III	B

©ESC 2021

CAC: calcio coronario; ECV: enfermedad cardiovascular; RR: riesgo relativo.

<sup>a</sup> Clase de recomendación.

<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

Otra forma de expresar el riesgo individual es calcular la «edad del riesgo» de la persona<sup>96</sup>. La edad del riesgo de una persona con múltiples factores de riesgo de EA es la edad de alguien del mismo sexo con el mismo nivel de riesgo pero con niveles bajos de factores de riesgo. La edad del riesgo es una forma intuitiva y fácilmente entendible de ilustrar la posible reducción en la expectativa de vida de una persona con un RR absoluto bajo pero un riesgo de ECV alto a la que quedará expuesta si no se adoptan medidas preventivas. La edad del riesgo se puede calcular automáticamente como parte del *HeartScore* (<http://www.hearts-score.org/>)<sup>97–99</sup>.

El riesgo de ECV también se puede expresar con perspectiva de vida en lugar de a 10 años, por ejemplo, con el LIFE-CVD (*LIFETIME-perspective CardioVascular Disease*) en la aplicación móvil *ESC CVD Risk Calculation* o en <https://www.u-prevent.com> (véase también el cuadro 1)<sup>78</sup>. Los modelos de predicción del riesgo de ECV a lo largo de la vida identifican a personas con alto riesgo a corto y largo plazo. Estos modelos evalúan el riesgo pronosticado en el contexto de riesgos de otras enfermedades que compiten por el resto de la esperanza de vida de la persona. Otro enfoque que también utiliza la perspectiva de vida es calcular los beneficios a lo largo de la vida de las intervenciones preventivas<sup>78</sup>. El beneficio a lo largo de la vida de las intervenciones preventivas se puede expresar como ganancia libre de ECV (años), que es más fácil de comunicar a un paciente y puede contribuir al proceso de toma de decisiones conjunta.

### 3.3. Potenciales modificadores del riesgo

Además de los factores de riesgo de ECV clásicos incluidos en las escalas de riesgo, otros factores de riesgo o información de carácter individual también pueden afectar al cálculo del riesgo. Se puede considerar una evaluación de potenciales modificadores si:

- Mejora las medidas de predicción del riesgo, como la discriminación o la reclasificación (p. ej., cálculo del índice de reclasificación neto).
- El impacto en la salud pública es claro (p. ej., número de pacientes que es necesario cribar o beneficio neto).
- Es factible en la práctica diaria.
- No solo es que hay información sobre cómo el riesgo aumenta con resultados desfavorables, sino que hay información sobre cómo el riesgo disminuye cuando el modificador muestra resultados favorables.

- La literatura sobre este potencial modificador no está distorsionada por el sesgo de publicación.

Muy pocos modificadores potenciales cumplen todos estos criterios. Los metanálisis en este campo son, por ejemplo, susceptibles a un importante sesgo de publicación<sup>106</sup>. Además, se desconoce la manera exacta de integrar información adicional junto con los parámetros que informan los cálculos de riesgo habituales. Por último, son escasos los ECA para determinar si la información sobre el riesgo añadida finalmente conlleva mejoras en los desenlaces.

La evaluación de los potenciales modificadores del riesgo parece ser especialmente relevante si la puntuación de la persona se acerca a un umbral que requiera una toma de decisiones. En situaciones de bajo riesgo o muy alto riesgo, es menos probable que la información adicional altere las decisiones sobre el tratamiento. La cifra de personas en esta «área gris» es grande. Por lo tanto, la viabilidad se convierte en una limitación a medida que los modificadores sean más complejos o caros, como las pruebas de imagen.

Se debe tener cuidado de no utilizar los modificadores del riesgo únicamente para incrementar las estimaciones de riesgo cuando el perfil del factor modificable no sea favorable, pero también a la inversa. Aunque un factor de riesgo modificable que es desfavorable puede aumentar el riesgo estimado de una persona, un perfil más favorable que el pronosticado con base en otras características del paciente debe tener el efecto contrario. Por último, es importante reconocer que el grado en que se afecta el cálculo del riesgo absoluto por los factores modificables es generalmente mucho menor que los RR (independientes) que se documentan con estos factores de riesgo modificables en la literatura<sup>107</sup>.

Tomando todo esto en consideración, en esta sección se resume lo publicado sobre diversos factores poblacionales de riesgo modificables.

#### 3.3.1. Factores psicosociales

El estrés psicosocial se asocia, con un patrón dosis-respuesta, con el desarrollo y la progresión de la EA independientemente de los factores de riesgo convencionales y el sexo. El estrés psicosocial incluye síntomas de estrés (p. ej., síntomas de trastornos mentales) y estresores como la soledad y los acontecimientos vitales importantes. Los RR del estrés psicosocial son generalmente de 1,2 y 2,0<sup>108,109</sup> (tabla 4 del material adicional). Por el contrario, los indicadores de salud mental, como el optimismo y un fuerte sentido del propósito, se asocian con menos riesgo<sup>109</sup>. El estrés psicosocial tiene efectos biológicos directos, pero también se correlaciona con los factores de riesgo socioeconómicos y conductuales (como tabaquismo y baja adherencia)<sup>100,109–113</sup>. Aunque las asociaciones del estrés psicosocial con la salud cardiovascular son robustas, solo se ha demostrado que el «agotamiento vital» mejora la reclasificación del riesgo<sup>101</sup>. Debido a la importancia de los síntomas de estrés entre los pacientes con EA, diversas guías y declaraciones científicas recomiendan el cribado de EA para pacientes con estrés psicológico<sup>113–115</sup> (cuadro 2 y tabla 5 del material adicional). Un reciente estudio de cohortes con una media de seguimiento de 8,4 años informó de los efectos favorables del cribado de depresión ante eventos ateroscleróticos importantes<sup>102</sup>.

#### 3.3.2. Etnia

En Europa hay muchos ciudadanos con orígenes étnicos en lugares como India, China, el norte de África y Pakistán. Ninguna escala de riesgo funciona adecuadamente en todos estos grupos,



**Cuadro 2. Temas básicos/esenciales para la evaluación psicosocial**

Evaluación diagnóstica simultánea	Al menos 1 de cada 5 pacientes tiene diagnosticado un trastorno mental, que generalmente se presenta con síntomas físicos (p. ej., opresión torácica, disnea). Por lo tanto, los médicos deben prestar a las causas somáticas de los síntomas la misma atención que a las emocionales
Cribado	Se recomiendan instrumentos para el cribado de la depresión, la ansiedad y el insomnio (p. ej., Cuestionario de Salud del Paciente [PHQ] <sup>116</sup> ) (véase la tabla 5 del material adicional) <sup>117,118</sup>
Estresores	Se puede iniciar una conversación sobre estresores importantes con unas preguntas simples <sup>112</sup> : ¿está usted estresado por el trabajo, problemas de dinero, problemas familiares, soledad o cualquier otro evento importante?
Necesidad de apoyo para la salud mental	¿Estaría usted interesado en que le derivemos a un psicoterapeuta o a una consulta de salud mental?

dada la considerable variación en los factores de riesgo de EA entre grupos inmigrantes. En su lugar, sería útil utilizar un factor multiplicador para incorporar a la escala de riesgo todos los factores de riesgo cardiovascular derivados de la etnia independientemente de otros factores de riesgo. Los datos contemporáneos más relevantes provienen de los resultados del QRISK3 en Reino Unido<sup>105</sup>, aunque el estudio se centra en un espectro de desenlaces cardiovasculares más amplio y no solo en la mortalidad por ECV.

Los inmigrantes del sur de Asia (especialmente India y Pakistán) presentan tasas de riesgo cardiovascular más altas independientemente de otros factores de riesgo, mientras que los factores de riesgo de ECV ajustados parecen más bajos en la mayoría de otros grupos étnicos. Los motivos de estas diferencias siguen careciendo de estudios, así como los riesgos asociados con otros orígenes étnicos. Basándose en tales datos, podrían aplicarse los siguientes factores de corrección basados en datos de Reino Unido para la evaluación del riesgo de ECV con calculadoras<sup>105</sup>. Lo mejor sería usar calculadoras de riesgo y RR específicos de cada país, ya que el impacto de la etnia puede variar entre regiones y calculadoras.

- Sur de Asia: multiplicar el riesgo por 1,3 para India y Bangladés y por 1,7 para Pakistán.
- Otros grupos asiáticos: multiplicar el riesgo por 1,1.
- Negros del Caribe: multiplicar el riesgo por 0,85.
- Africanos negros y chinos: multiplicar el riesgo por 0,7.

### 3.3.3. Pruebas de imagen

**3.3.3.1. Calcio coronario.** La puntuación de calcio coronario (CAC) puede reclasificar el riesgo de ECV por aumento o disminución, junto con los factores de riesgo clásicos, y por ello debe considerarse en varones y mujeres con cálculos de riesgo cercanos al umbral de decisión<sup>103,104</sup>. Sin embargo, debe considerarse la disponibilidad y la rentabilidad del cribado de CAC locales y regionales (véase la sección 2.3 sobre rentabilidad). Si se determina que hay calcificación coronaria, se debe comparar su extensión con la esperada para un paciente de iguales sexo y edad. Una CAC más alta de lo esperado aumenta el riesgo calculado, mientras que un CAC nulo menor de lo esperado se asocia con una disminución del riesgo calculado. La determinación de la CAC no ofrece información directa sobre la carga de placas o la gravedad de la estenosis y puede ser baja e incluso nula en pacientes de mediana edad con placas blandas sin calcificar. Se recomienda a los profesionales de la salud consultar los protocolos disponibles para los detalles sobre cómo evaluar e interpretar las puntuaciones de CAC.

**3.3.3.2. Angiografía por tomografía computarizada con contraste.** La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) con contraste permite la identificación de estenosis coronarias y predice eventos cardíacos<sup>119</sup>. En el estudio SCOT-HEART (*Scottish Comput-*

*ed Tomography of the Heart*), las tasas de muerte coronaria o infarto de miocardio a 5 años se redujeron mediante la angio-TC con contraste en pacientes con dolor torácico crónico<sup>120</sup>. La reducción relativa de infartos de miocardio fue similar en pacientes con dolor torácico no cardíaco. Se desconoce si la angio-TC mejora la clasificación del riesgo o añade valor pronóstico a la puntuación de CAC.

**3.3.3.3. Ecografía carotídea.** No se recomienda utilizar sistemáticamente del grosor intímo-medial (GIM) para mejorar la evaluación del riesgo debido a la falta de estabilización metodológica y la ausencia de valor añadido de la GIM en la predicción de futuros eventos cardiovasculares, incluso para el grupo de riesgo intermedio<sup>121</sup>.

Las placas se definen como un engrosamiento parietal focalizado al menos un 50% mayor que la pared vascular que la rodea o como una región focalizada con un GIM carotídeo  $\geq 1,5$  mm que obstruye la luz<sup>122</sup>. Aunque la evidencia es menos considerable que en el CAC, la determinación de placas carotídeas con ecografía probablemente también reclasifique el riesgo de ECV<sup>104,122</sup> y se la puede considerar un modificador del riesgo en pacientes con riesgo intermedio cuando no sea posible determinar el CAC.

**3.3.3.4. Rigidez arterial.** La rigidez arterial suele determinarse con la velocidad de onda del pulso o el índice de aumento arterial. Los estudios indican que la rigidez arterial predice el futuro riesgo de ECV y mejora la reclasificación del riesgo<sup>123</sup>. Sin embargo, las dificultades para determinarla y los importantes sesgos de publicación<sup>106</sup> son argumentos contra su empleo generalizado.

**3.3.3.5. Índice tobillo-brazo.** Se estima que un 12-27% de las personas de mediana edad tienen un índice tobillo-brazo (ITB)  $< 0,9$ , y aproximadamente un 50-89% de ellos no tienen claudicación típica<sup>124</sup>. Un metanálisis de datos de pacientes individuales concluyó que el potencial de reclasificación del ITB era escaso, quizá con la excepción de las mujeres con riesgo intermedio<sup>125</sup>.

**3.3.3.6. Ecocardiografía.** No se recomienda la ecocardiografía para mejorar la predicción del riesgo de ECV debido a la falta de pruebas fehacientes de que esta técnica de imagen mejore la reclasificación del riesgo de ECV.

### 3.3.4. Fragilidad

La fragilidad es un estado multidimensional, independiente de la edad y la multimorbilidad, que hace a las personas más vulnerables a los estresores. Constituye un factor funcional de riesgo de desenlaces adversos como gran morbilidad y mortalidad tanto cardiovascular como no cardiovascular<sup>126,127</sup>.

La fragilidad no es lo mismo que el envejecimiento y debería evitarse el confundirlos. La incidencia de fragilidad aumenta con la edad, pero personas de la misma edad cronológica pueden tener distintos estados de salud y vitalidad. La «edad biológica» es mucho más importante para el estado de salud (que incluye las características de fragilidad) y los eventos clínicos (que incluye eventos CV)<sup>126,127</sup>. Asimismo, aunque la presencia de comorbilidades puede exacerbar la fragilidad de una persona, la fragilidad no es lo mismo que la multimorbilidad (véase la sección 6.7).

El cribado de fragilidad está indicado para todo paciente anciano, pero se debería cribar a todo paciente, cualquiera sea su edad, que presente riesgo de envejecimiento acelerado<sup>126,127</sup>. La mayoría de los instrumentos se relacionan con características de la fragilidad como lentitud, debilidad y escasa actividad física (AF), agotamiento y encogimiento (p. ej., escala de Fried, escala de fragilidad de la Clínica Rockwood, fuerza de la mano y velocidad de la marcha)<sup>126–129</sup> y la evaluación de la fragilidad es importante en cada estadio de la EA. Sin embargo, la evaluación de la fragilidad es más difícil durante un evento cardiovascular agudo y se basa en los antecedentes o debería posponerse hasta la recuperación del paciente.

La fragilidad es un potencial factor modificador del riesgo de ECV total. Se ha demostrado el impacto de la fragilidad en el riesgo de ECV en todo el espectro de EA: personas con factores de riesgo de EA o con EA subclínica, EA estable o síndromes cerebrales y coronarios e IC<sup>126–130</sup>; la fragilidad, más que los factores de riesgo de ECV clásicos, es lo que predice tanto la mortalidad por todas las causas como la mortalidad cardiovascular de los pacientes de edad muy avanzada<sup>130,131</sup>. Cabe destacar que la capacidad de las determinaciones de la fragilidad para mejorar la predicción del riesgo de ECV no se ha evaluado formalmente. Por lo tanto, no se recomienda integrar las medidas de fragilidad en la evaluación formal del riesgo de ECV.

Es importante subrayar que la fragilidad puede influir en el tratamiento. Las intervenciones no farmacológicas (como nutrición equilibrada, suplementación con micronutrientes, ejercicio de entrenamiento, activación social) que buscan prevenir, atenuar o revertir la fragilidad son extremadamente importantes<sup>126,127,132</sup>. En cuanto a la farmacoterapia y el implante de dispositivos, la evaluación de la fragilidad no es un método para determinar la elegibilidad para un tratamiento dado, sino que ayuda a construir un plan de cuidados generalizado con prioridades predefinidas. Las personas frágiles generalmente tienen comorbilidades y polifarmacia y pueden ser más susceptibles a efectos secundarios de los fármacos y las complicaciones graves de procedimientos invasivos y quirúrgicos<sup>126,127</sup>.

### 3.3.5. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares de ECV prematura son un indicador simple de riesgo cardiovascular que reflejan la interacción entre la genética y el medio ambiente<sup>133</sup>. En los pocos estudios que han evaluado simultáneamente los efectos de los antecedentes familiares y la genética, los antecedentes familiares siguieron asociados de manera significativa con la ECV tras ajustar las puntuaciones por genética<sup>134,135</sup>. Sin embargo, los antecedentes familiares solo mejoran marginalmente la predicción de riesgo de ECV con los factores de riesgo de EA<sup>136–141</sup>. Entre las posibles explicaciones, la variedad de definiciones de los antecedentes familiares que se aplican y que los factores de riesgo de EA convencionales explican de largo el impacto de los antecedentes familiares.

Los antecedentes familiares de ECV prematura son una información simple y barata que puede desencadenar la evaluación del riesgo de personas con estos antecedentes<sup>136</sup>.

### 3.3.6. Genética

La etiología de la EA tiene un componente genético, pero este dato no se utiliza actualmente en los enfoques preventivos<sup>142</sup>. Los avances en las puntuaciones de riesgo poligénicas para la estratificación del riesgo podrían aumentar las aplicaciones de la genética a la prevención<sup>143–145</sup>. Sin embargo, no hay un consenso sobre qué genes y sus correspondientes polimorfismos de un solo nucleótido se deben incluir para la EA ni sobre la aplicación de las puntuaciones de riesgo específicas a los factores de riesgo o los denselances<sup>146</sup>. La puntuación de riesgo poligénico ha mostrado cierto potencial para mejorar la predicción del riesgo de EA en prevención primaria<sup>147–149</sup>, pero la precisión de la mejora en la predicción es relativamente baja y se necesitan más estudios tanto en varones como en mujeres<sup>150,151</sup>. También se necesita más evidencia para evaluar la utilidad clínica de las puntuaciones de riesgo poligénicas en otros contextos clínicos, como los pacientes con EA preexistente<sup>152</sup>.

### 3.3.7. Determinantes socioeconómicos

El bajo nivel socioeconómico y el estrés laboral se relacionan de manera independiente con el pronóstico y la aparición de EA en ambos sexos<sup>153,154</sup>. La asociación más fuerte se ha encontrado entre los ingresos bajos y la mortalidad por ECV, con RR = 1,76 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,45–2,14)<sup>155</sup>. El estrés laboral está determinado por el desgaste laboral (como la combinación de gran exigencia y escasa decisión sobre el trabajo) y el desequilibrio entre esfuerzos y recompensas. Hay evidencia preliminar de que el impacto nocivo del estrés laboral en la EA es independiente de los factores de riesgo convencionales y su tratamiento<sup>156</sup>.

### 3.3.8. Exposición medioambiental

La exposición medioambiental con potencial de modificar el riesgo de ECV incluye la contaminación atmosférica y del suelo y una cantidad de ruido por encima de los umbrales. Evaluar la exposición acumulada por el individuo a los contaminantes y el ruido sigue siendo un reto pero, cuando sea posible, podría influir en la evaluación del riesgo individual.

Entre los componentes de la contaminación del aire exterior, están las partículas aéreas (con tamaños que van desde las gruesas de 2,5–10 µm de diámetro hasta las partículas finas < 2,5 µm y ultrafinas < 0,1 µm) y los contaminantes gaseosos (como ozono, dióxido de nitrógeno, componentes orgánicos volátiles, monóxido de carbono o dióxido de sulfuro) producidos principalmente por la quema de combustibles fósiles. La contaminación del agua y el suelo también es factor de riesgo modificable. Una mayor exposición al plomo, el arsénico y el cadmio se asocia con múltiples desenlaces cardiovasculares como hipertensión, EC, ictus y mortalidad cardiovascular<sup>157</sup>. La contaminación atmosférica por partículas se ha clasificado recientemente como uno de los principales factores de riesgo de mortalidad modificables en todo el mundo<sup>158</sup>. En un modelo reciente se estimó que la pérdida de expectativa de vida debido a la contaminación atmosférica es similar, si no superior, a la del tabaquismo y representa un exceso de mortalidad mundial estimado de 8,8 millones/año<sup>159</sup>.

Los efectos atribuibles a corto plazo en la mortalidad se relacionan principalmente con la exposición a partículas, dióxido de nitrógeno y ozono, con un aumento medio del 1,0% en la mortalidad por todas las causas y un aumento de 10 µm/m<sup>3</sup> en la exposición a partículas de 2,5 µm, mientras que los efectos a largo plazo se relacionan principalmente con partículas de 2,5 µm. La evidencia que relaciona la exposición a partículas y los eventos

cardiovasculares se basa en grandes estudios epidemiológicos y estudios experimentales. La relación con la EA varía, pero la mayoría de los estudios de cohortes vinculan la contaminación atmosférica a largo plazo con un aumento del riesgo de EC mortal y no mortal y con aterosclerosis subclínica. La evidencia indica que la reducción de partículas de 2,5  $\mu\text{m}$  está relacionada con mejorías en la inflamación, la trombosis y el estrés oxidativo y con una disminución de las muertes por cardiopatía isquémica<sup>38,160,161</sup>. Ya que las estimaciones precisas de exposición individual son difíciles de obtener, actualmente resulta complicado cuantificar una reclasificación formal del riesgo.

#### Recomendaciones sobre el riesgo cardiovascular relacionado con la contaminación atmosférica

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se debe instar a los pacientes con (muy) alto riesgo de ECV para que eviten la exposición a largo plazo en regiones con alta contaminación atmosférica	IIb	C
En regiones donde las personas están expuestas a altos niveles de contaminación atmosférica, se puede considerar programas de cribado (oportunistas) del riesgo	IIb	C

©ESC 2021

ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

#### 3.3.9. Biomarcadores en sangre u orina

Se ha señalado que muchos biomarcadores mejoran la estratificación del riesgo. Algunos pueden ser causales —p. ej., la lipoproteína(a) refleja una fracción lipídica patogénica—, mientras que otros pueden reflejar mecanismos subyacentes —la proteína C reactiva refleja inflamación— o indicar daño cardiaco inicial —como los péptidos natriuréticos o la troponina cardiaca de alta sensibilidad—.

En la guía de 2016<sup>2</sup> no se recomendaba el empleo sistemático de biomarcadores porque la mayoría no mejoran la predicción del riesgo y los sesgos de publicación tergiversan mucho la evidencia<sup>106,162</sup>. Estudios recientes confirman que la proteína C reactiva tiene poco valor adicional<sup>103</sup>. La lipoproteína(a) ha despertado interés nuevamente, pero su potencial para la reclasificación tiene poco valor adicional<sup>163,164</sup>. Los biomarcadores cardiacos son prometedores<sup>165,166</sup>, pero se necesita más investigación sobre el tema.

#### 3.3.10. Composición corporal

En las últimas décadas, en todo el mundo el IMC de niños, adolescentes y adultos ha aumentado considerablemente<sup>43</sup>. En estudios observacionales, la mortalidad por todas las causas es mínima con un IMC de 20-25, con una relación en forma de J o de U para fumadores actuales<sup>45,46</sup>. Los análisis de aleatorizaciones mendelianas indican una relación lineal entre el IMC y la mortalidad en quienes nunca han fumado y una relación en J en quienes alguna vez hayan fumado<sup>44</sup>. En un metanálisis se concluyó que tanto el IMC como la circunferencia de la cintura tienen fuerte asociación continua, y de modo similar, con la EA en ancianos y jóvenes, tanto varones como mujeres.<sup>47</sup>

Hay evidencia contradictoria sobre los pacientes con EA establecida. Las revisiones sistemáticas de pacientes con SCA o IC muestran la «paradoja de la obesidad», en la que esta parece tener un efecto protector<sup>167–169</sup>. Sin embargo, estas evidencias

deberían interpretarse con cautela, ya que podrían estar influidas por la causalidad inversa y otros sesgos<sup>45</sup>.

3.3.10.1. ¿Qué índice de obesidad es el mejor predictor de riesgo cardiovascular? El IMC se puede determinar fácilmente y se utiliza mucho para definir categorías de peso corporal (tabla 6 del material adicional). Las grasas corporales ectópicas conllevan un mayor riesgo que la grasa subcutánea. Existen muchas medidas de grasa abdominal en el mundo; de ellas, la circunferencia de la cintura es la más fácil de medir. Los umbrales de la OMS para circunferencias de la cintura están ampliamente aceptados en Europa. Hay 2 niveles de acción recomendados:

- Circunferencia de la cintura  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres: evite la ganancia ponderal.
- Circunferencia de la cintura  $\geq 102$  en varones y  $\geq 88$  en mujeres: se recomienda la pérdida ponderal.

Puede que se precisen distintos umbrales de medidas antropométricas para etnias diferentes.

El fenotipo de «obesidad metabólica sana», definido como obesidad en ausencia de factores de riesgo metabólicos, ha suscitado interés. Los resultados a largo plazo respaldan la noción de que la obesidad metabólica sana es una fase transitoria hacia anomalías glucometabólicas, más que un «estado» en sí<sup>170</sup>.

3.3.10.2. Reclasificación del riesgo. Las relaciones del IMC, la circunferencia de la cintura y el índice cintura-cadera con la ECV se mantienen tras ajustar por los factores de riesgo convencionales. Sin embargo, estas medidas no mejoran la predicción del riesgo cardiovascular evaluado por reclasificación<sup>47</sup>.

#### Recomendaciones sobre la evaluación cardiovascular en cuadros clínicos específicos

Cuadros clínicos	Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
IRC	Para todo paciente con IRC en evolución, con o sin DM, se recomienda el oportuno cribado de EA y determinar la albuminuria <sup>172</sup>	I	C
Cáncer	Se recomienda monitorizar la disfunción cardiaca con técnicas de imagen y biomarcadores en sangre antes, periódicamente durante el tratamiento oncológico y después <sup>173</sup>	I	B
	Para pacientes con alto riesgo (con dosis acumuladas o radioterapia combinada) tratados con quimioterapia que contiene una antraciclina, se puede considerar la cardioprotección para prevenir la disfunción del VI <sup>174,175</sup>	IIb	B
	Se recomienda el cribado de los factores de riesgo de EA y la optimización del perfil de riesgo de ECV de los pacientes en tratamiento oncológico	I	C
EPOC	Se recomienda cribar de EA y factores de riesgo de EA a todo paciente con EPOC	I	C

(Continuación)

**Recomendaciones sobre la evaluación cardiovascular en cuadros clínicos específicos**

Enfermedades inflamatorias	Se puede considerar la evaluación del riesgo total de ECV de los adultos con enfermedades inflamatorias crónicas <sup>176</sup>	I <b>lb</b>	B
	Para todo paciente con artritis reumatoide, se debe considerar multiplicar el riesgo total de ECV por 1,5 <sup>177,178</sup>	I <b>la</b>	B
Migrañas	Se debe considerar la presencia de migrañas con aura en la evaluación del riesgo de ECV <sup>179–181</sup>	I <b>la</b>	B
	Se puede considerar que las mujeres con migraña con aura eviten los anticonceptivos hormonales combinados <sup>182,183</sup>	I <b>lb</b>	B
Trastorno del sueño y AOS	Se recomienda el cribado de sueño no reparador (p. ej., con la pregunta: «¿cada cuánto tiene problemas para quedarse o mantenerse dormido o duerme demasiado?») para pacientes con EA, obesidad e hipertensión	I	C
	Se recomienda la derivación a un especialista cuando haya importantes problemas de sueño que en 4 semanas no han respondido a las medidas de higiene del sueño	I	C
Trastornos mentales	Se recomienda considerar que los trastornos mentales, ya sea con deterioro funcional significativo o disminución del recurso a los servicios de salud, influyen en el riesgo de ECV	I	C
Enfermedades específicas del sexo	Se debe considerar el cribado de hipertensión y DM para las mujeres con antecedentes de preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo <sup>184–187</sup>	I <b>la</b>	B
	Se debe considerar el cribado periódico de DM para las mujeres con antecedentes de síndrome del ovario poliquístico o DM gestacional <sup>188–191</sup>	I <b>la</b>	B
	Se debe considerar el cribado periódico de hipertensión y DM para las mujeres con antecedentes de muerte fetal o parto prematuro <sup>192,193</sup>	I <b>lb</b>	B
	Se debe considerar la evaluación del riesgo de los varones con DE	I <b>la</b>	C

©ESC 2021

DE: disfunción eréctil; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de la evidencia.

3.3.10.3. *Evaluación de los factores de riesgo y el riesgo cardiovascular en personas obesas.* Se recomienda una evaluación exhaustiva del riesgo de ECV de los pacientes con una composición corporal no saludable. Las principales secuelas de la obesidad relacionadas con el riesgo son hipertensión, dislipemia, insulinoresistencia, inflamación sistémica, estado pretrombótico, albuminuria, disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)<sup>171</sup> y aparición de DM2, eventos cardiovasculares, IC y FA.

**3.4. Cuadros clínicos**

Los riesgos de ECV individuales calculados según los factores de riesgo clásicos con puntuaciones de riesgo pueden ajustarse con potenciales factores modificadores del riesgo, como se señala en la sección 3.3. Más allá de estos potenciales factores modificadores del riesgo, ciertos cuadros clínicos pueden influir en el riesgo de ECV. Estos generalmente aumentan la posibilidad de ECV o se asocian con un peor pronóstico clínico. Esta sección revisa alguno de estos cuadros clínicos, que por lo general no se incluyen en las puntuaciones de riesgo tradicionales pero pueden integrarse en algunas puntuaciones de riesgo nacionales, y se analizará cómo pueden aumentar el riesgo.

Muchos factores de riesgo de ECV y EA se solapan en el mismo cuadro clínico, por lo que el tratamiento de los factores de riesgo permite una reducción sinérgica de la carga total de enfermedad.

**3.4.1. Enfermedad renal crónica**

Las personas con enfermedad renal crónica (ERC) que no han recibido tratamiento de sustitución renal fueron aproximadamente 850 millones en 2017 en todo el mundo<sup>194</sup>. Esta cifra incluye una prevalencia del 10-12% entre varones y mujeres. La IRC es la tercera causa de mortalidad total con mayor crecimiento<sup>195</sup>.

La IRC se define como anomalías en la estructura o la función renal con complicaciones de salud durante más de 3 meses. Los criterios y los marcadores de daño renal, especialmente nefropatía diabética, son la albuminuria (cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g en muestras de orina puntuales) y TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La TFG se puede estimar (TFGe) con las ecuaciones calibradas para estimar la creatinina sérica con la fórmula CKD-EPI. Se distinguen 2 estadios (categorías) de gravedad de la nefropatía según la TFG y la albuminuria. Un paciente con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se clasifica como IRC en estadio 3a, que representa deterioro grave de la función renal<sup>172</sup>.

La ECV es la principal causa de morbilidad y muerte de los pacientes con ERC<sup>196</sup>. Incluso ajustar por los factores de riesgo de EC, como DM e hipertensión, el riesgo de muerte aumenta progresivamente con el deterioro de la ERC<sup>197</sup>. A medida que la TFG disminuye por debajo de unos 60-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la probabilidad de sufrir EC aumenta de manera lineal<sup>198</sup>, con hasta el triple de riesgo de mortalidad cardiovascular al llegar a una TFGe de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La nefropatía se asocia con un riesgo de ECV muy alto. Hay una alta prevalencia de factores de riesgo de EC, como DM e hipertensión, entre las personas con ERC. Las puntuaciones de CAC para la estratificación del riesgo de pacientes con ERC son un instrumento prometedor<sup>199–203</sup>. Más aún, los pacientes con ERC también están expuestos a factores de riesgo de EA no tradicionales, como los relacionados con la uremia: inflamación, estrés oxidativo y promotores de la calcificación vascular. La ERC y la insuficiencia renal no solo aumentan el riesgo de EC, también modifican su presentación clínica y los síntomas principales<sup>204</sup>.



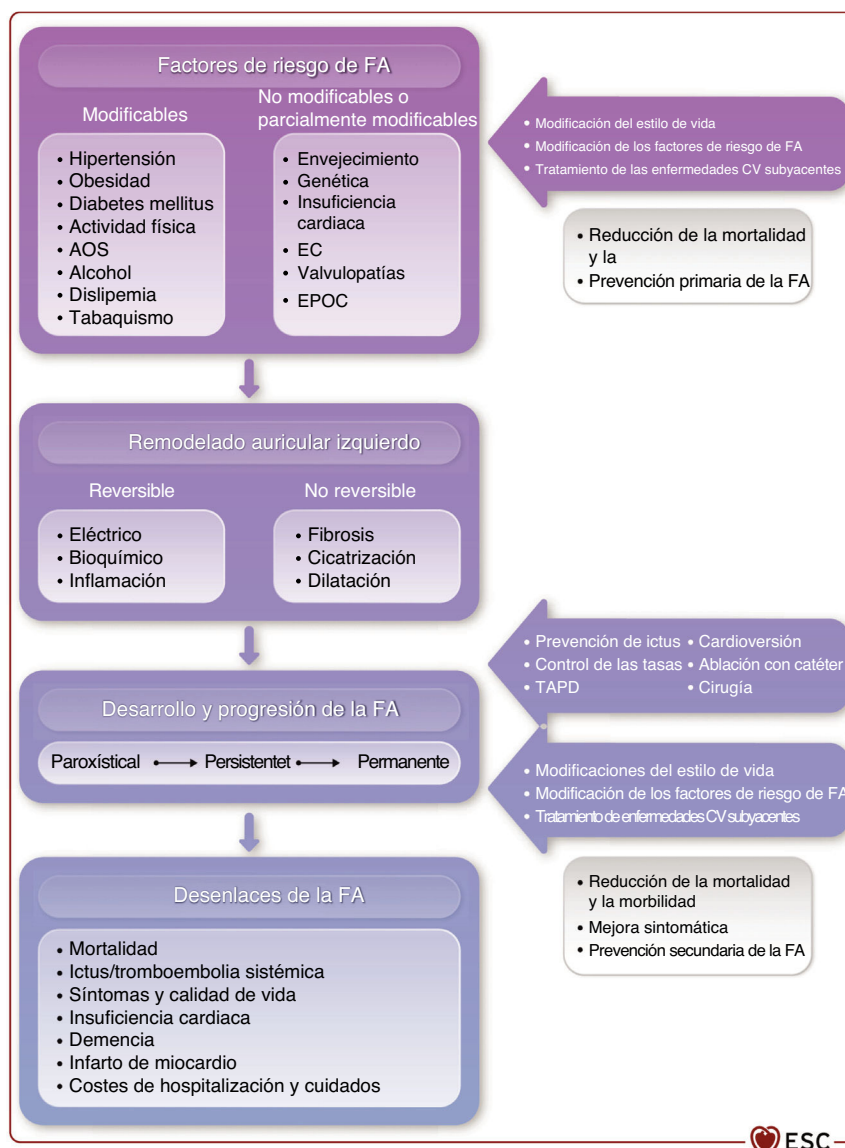
### 3.4.2. Fibrilación auricular

Parece que la FA se asocia con un aumento del riesgo de muerte, ECV y nefropatía<sup>205</sup>. Además, parece que la FA es un factor de riesgo de ECV más potente en mujeres que en varones<sup>206</sup>.

La prevalencia de la FA varía del 2 al 4% y se espera que se multiplique por 2,3, debido en parte al envejecimiento poblacional y a la intensificación del cribado de FA sin diagnosticar, así como menos muertes cardiovasculares<sup>207</sup>. La incidencia ajustada por edad, la prevalencia y el riesgo a lo largo de la vida de FA son menores en mujeres que en varones y también es menor en cohortes no blancas frente a las blancas<sup>208,209</sup>. La estimación del riesgo vitalicio de FA actualmente es de 1 de cada 3 personas de ascendencia europea a la edad índice de 55 años<sup>210</sup>. La carga de factores de riesgo de EA y comorbilidades, lo cual incluye los factores de estilo de vida, y la edad afectan significativamente al riesgo vitalicio de FA<sup>211-213</sup>. El efecto clínico observado de la carga de factores de riesgo de EA y múltiples comorbilidades en el riesgo

vitalicio de FA (que está aumentando significativamente del 23,4% en personas con un buen perfil de factores de riesgo al 33,4 y el 38,4% en aquellos con factores de riesgo clínico limítrofes y elevados respectivamente)<sup>214</sup> indica que la intervención temprana y el control de los factores de riesgo de EA modificables podrían reducir la incidencia de la FA. El conjunto de estilo de vida poco saludable a factores de riesgo y ECV puede contribuir al remodelado auricular/miocardopatía y la aparición de FA, que generalmente resulta de la interacción de diversos factores (figura 9)<sup>215</sup>. El tratamiento de los factores de riesgo y la ECV reduce la carga de FA. El tratamiento dirigido a los cuadros clínicos subyacentes puede mejorar significativamente el mantenimiento del ritmo sinusal de los pacientes con FA persistente e IC<sup>216</sup>. Sin embargo, en los estudios centrados en el tratamiento aislado de cuadros clínicos específicos (p. ej., hipertensión), se obtuvieron resultados contradictorios<sup>217</sup>.

El riesgo anual general de ictus isquémico para los pacientes con FA es del 5%, pero varía considerablemente dependiendo de las comorbilidades<sup>215</sup>. Los ictus cardioembólicos asociados con FA



**Figura 9.** Papel de los factores de riesgo y las comorbilidades en la fibrilación auricular<sup>215</sup>. AOS: apnea obstructiva del sueño; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

suelen ser más graves y muchas veces recurrentes<sup>218</sup>. Además, la FA parece ser un predictor de ictus más potente en mujeres que en varones<sup>215</sup>. La FA también se asocia con un deterioro de la función cognitiva que varía de leve a demencia<sup>219</sup>. La FA se asocia de manera independiente con un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa por 2 en mujeres y por 1,5 en varones<sup>220</sup>. En una población, las causas más comunes de muerte fueron IC (14,5%), malignidad (23,1%) e infección/sepsis (17,3%), mientras que la mortalidad relacionada con el ictus fue solo del 6,5%<sup>221</sup>. Estos datos indican que, además del tratamiento anticoagulante y para la IC, se debe tratar activamente las comorbilidades para reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas con la FA.

En cuanto a la PA, tanto los estilos de vida sedentarios como la PA alta se asocian con la aparición de FA (curva en U), aunque a través de diferentes mecanismos. Más aún, cuando la FA aparece en deportistas, esta no se asocia con el mismo aumento del riesgo de ictus.

### 3.4.3. Insuficiencia cardíaca

La IC de origen isquémico es una grave manifestación clínica de la EA. Por el contrario, la propia IC (predominantemente de etiología isquémica) aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, arritmias, ictus isquémico y muerte cardiovascular).

La disfunción del VI asintomática (disfunción sistólica o diastólica) y sintomática (en todo el espectro de FEVI: IC con fracción de eyección reducida [IC-FEr], IC con fracción de eyección en rango medio<sup>222</sup> e IC con fracción de eyección conservada [IC-FEc]) aumenta el riesgo de hospitalización urgente (lo que incluye las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC) y muerte cardiovascular y por cualquier causa.

Los efectos adversos en los desenlaces clínicos se han demostrado en pacientes asintomáticos libres de ECV sintomática, pacientes con infarto agudo de miocardio previo y pacientes con ictus agudo previo y con otras manifestaciones clínicas de ECV<sup>223</sup>.

El diagnóstico de IC isquémica otorga a los pacientes un riesgo cardiovascular muy alto y justifica las recomendaciones sobre estrategias terapéuticas para prevención secundaria. Además, se recomiendan múltiples fármacos para la reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular de los pacientes con IC-FEr sintomática (véase la sección 6.2).

### 3.4.4. Cáncer

El cáncer y los factores de riesgo de EA se solapan en los pacientes con cáncer, ya que comparten mecanismos biológicos y predisposiciones genéticas. Su prevención y tratamiento, por lo tanto, son beneficiosos en la reducción del riesgo tanto de ECV como de cáncer. Más aún, las tasas de extensión del riesgo de ECV dependen de la toxicidad cardiovascular de los tratamientos y de factores relacionados con los pacientes. Debido a las recientes mejoras en los desenlaces clínicos para muchos pacientes con cáncer, la mortalidad por ECV a la larga puede exceder la de la mayoría de las formas recurrentes del cáncer<sup>224,225</sup>.

La creciente variedad de nuevos fármacos oncológicos y tratamientos adyuvantes ha mostrado una amplia gama de efectos secundarios cardiovasculares precoces y tardíos, como miocardiopatía, disfunción del VI, IC, hipertensión, EC, arritmias y otras lesiones. Por lo tanto, las estrategias efectivas para la predicción y prevención de las toxicidades cardiovasculares son extremadamente importantes. La latencia y la gravedad de la cardiotoxicidad de la radioterapia, así como la aceleración de la aterosclerosis y la enfermedad cerebrovascular, se relacionan con múltiples factores como la dosis (total por fracción), el

volumen de corazón irradiado, la administración concomitante de otros fármacos cardiotoxicos y factores individuales del paciente (como una edad más joven, los factores de riesgo clásicos y los antecedentes de cardiopatías)<sup>226,227</sup>. Más aún, la radioterapia y la quimioterapia pueden tener efectos vasculares directos y aumentar el riesgo de desenlaces CV relacionados con la aterosclerosis<sup>227,228</sup>.

**3.4.4.1. Diagnóstico y cribado.** Los signos y los síntomas de la disfunción cardíaca deben monitorizarse antes y periódicamente durante el tratamiento oncológico para la detección precoz de anomalías en pacientes que reciban quimioterapia potencialmente cardiotoxica. En la actualidad se recomiendan la detección de alteraciones subclínicas con técnicas de imagen y la determinación de biomarcadores en sangre (como las troponinas cardíacas y los péptidos natriuréticos)<sup>173,229</sup>. La determinación del esfuerzo miocárdico, especialmente el *strain* longitudinal sistólico, puede preceder a un deterioro significativo de la FEVI<sup>230–233</sup>.

**3.4.4.2. Prevención de la cardiotoxicidad y factores de riesgo cardiovascular.** Los resultados de los ECA sobre tratamientos preventivos con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o bloqueadores beta tras trastuzumab o antraciclinas son contradictorios<sup>230,234,235</sup>. Los principales beneficios son un remodelado del VI menos marcado o una menor reducción de la FEVI determinada mediante resonancia magnética cardíaca, pero que esto se traduzca en mejor pronóstico sigue siendo especulativo.

Se debe recomendar encarecidamente el ejercicio. El ejercicio aeróbico en particular se considera una estrategia no farmacológica prometedora para prevenir o tratar la toxicidad de la quimioterapia<sup>236</sup>. Un estudio mostró un riesgo de ECV significativamente más alto en supervivientes a cáncer infantil que en otros controles adultos sin cáncer y, especialmente, en supervivientes a cáncer de inicio en la edad adulta con factores de riesgo de EA subyacentes<sup>237</sup>. Por lo tanto, para esta población se recomienda el tratamiento agresivo de los factores de riesgo de EA.

### 3.4.5. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria compleja y progresiva que actualmente es la cuarta causa de muerte en el mundo. Se caracteriza por la limitación crónica del flujo de aire con síntomas respiratorios y se asocia con un aumento de la respuesta inflamatoria y alteraciones de las vías respiratorias causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos (principalmente por tabaquismo). Aunque la EPOC se reconoce y se ha estudiado ampliamente como una comorbilidad cardiovascular, su papel como factor de riesgo de EA no está bien determinado. Aun así, los pacientes con EPOC tienen un aumento del riesgo de ECV de 2–3 veces mayor que los controles emparejados por edad ajustados por consumo de cigarrillos. Para los pacientes con EPOC de leve a moderada, la probabilidad de morir por EA es 8–10 veces mayor que por insuficiencia respiratoria, con tasas más altas de hospitalización y muerte por ECV, ictus e IC<sup>238,239</sup>. La ECV tampoco se diagnostica: se diagnostica ECV a menos de un tercio de los pacientes con EPOC y evidencia electrocardiográfica de infarto de miocardio<sup>240</sup>. Por cada disminución del 10% del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), la mortalidad cardiovascular aumenta un 28% y la frecuencia de eventos coronarios no mortales, un 20%<sup>241</sup>. Las exacerbaciones agudas de la EPOC, causadas principalmente por infecciones, son recurrentes y aumentan 4 veces los eventos cardiovasculares<sup>242</sup>. El riesgo tanto de infarto de miocardio como de ictus isquémico aumenta en los 3 meses tras una exacerbación aguda<sup>243</sup>.



La alta prevalencia de ECV en los pacientes con EPOC puede explicarse porque ambas enfermedades comparten factores de riesgo, como tabaquismo, envejecimiento, hipertensión y dislipemia<sup>244</sup>. El 34% de los pacientes con EPOC presentan síndrome metabólico y escasa AF, y los componentes más prevalentes son la hipertensión (56%), la obesidad abdominal (39%) y la hiperglucemia (44%)<sup>245</sup>. La ECV puede estar causada por hipoxia durante el ejercicio debido a la hiperinflación pulmonar, la frecuencia cardíaca elevada en reposo, la capacidad de vasodilatación disminuida y el estrés neurohumoral simpático periférico y cardíaco. La aterosclerosis y la calcificación coronaria pueden ser resultado del estrés oxidativo y las reducciones de las moléculas anti-envejecimiento que causan envejecimiento pulmonar y vascular<sup>246</sup>. La inflamación sistémica es importante en la EPOC, con altas concentraciones sanguíneas de biomarcadores asociados con aumento de la mortalidad<sup>247</sup>. La troponina se eleva durante la exacerbación aguda de la EPOC y el 10% de los pacientes hospitalizados cumplen la definición de infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>248</sup>. Si la concentración de péptido natriurético cerebral está aumentada, aumenta el riesgo de muerte<sup>249</sup>.

La inflamación sistémica y el estrés oxidativo causados por la EPOC promueven el remodelado vascular, la rigidez y la aterosclerosis e inducen un estado «procoagulante» que afecta a todo el sistema vascular<sup>250</sup>. El deterioro cognitivo se relaciona con la gravedad de la EPOC. Estos pacientes tienen un aumento del 20% del riesgo de ictus isquémico y hemorrágico, que puede llegar a multiplicarse por 7 tras una exacerbación aguda<sup>251</sup>. Tienen EAP apropiadamente el 9% de los pacientes con EPOC<sup>252</sup>, que tienen casi el doble de riesgo de sufrir EAP<sup>253</sup> y un aumento de la prevalencia de placas carotídeas relacionadas con la gravedad de la enfermedad<sup>254</sup>. Por último, la EPOC tiene relación directa con los aneurismas aórticos abdominales independientemente del tabaquismo<sup>255</sup>.

Las arritmias cardíacas son frecuentes y pueden deberse a los efectos hemodinámicos (hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, remodelado auricular estructural y eléctrico) causados por la enfermedad junto con el desequilibrio autonómico y las alteraciones de la repolarización ventricular<sup>256</sup>. La FA es frecuente, tiene relación directa con el VEF<sub>1</sub>, generalmente se desencadena por exacerbaciones agudas de la EPOC y también es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria por EPOC<sup>257,258</sup>. La EPOC también es un factor de riesgo de taquicardia ventricular con cualquier FEV<sub>1</sub> y de muerte súbita cardíaca independientemente de los factores de riesgo de ECV<sup>260</sup>.

La disfunción ventricular subclínica es común en la EPOC<sup>261</sup>, aunque la IC es 3,8 veces más común en pacientes con EPOC que en los controles<sup>262</sup>. Los pacientes con exacerbaciones agudas frecuentes presentan alta frecuencia de disfunción diastólica. El riesgo de IC-FEC es mayor debido a la alta prevalencia de hipertensión y DM<sup>263</sup>.

Tomando en consideración esta evidencia, es de gran importancia someter a los pacientes con EPOC a criba de la EA y los factores de riesgo de EA teniendo en cuenta que la EPOC afecta a la precisión de las pruebas de diagnóstico cardiovascular. Conseguir un nivel de ejercicio adecuado es difícil, los vasodilatadores para la perfusión miocárdica pueden estar contraindicados debido al riesgo de broncoespasmo y la ecocardiografía transtorácica o de esfuerzo están alteradas por ventanas ecográficas pobres. La angio-TC o la resonancia magnética pueden ser una opción, pero siguen siendo caras, llevan mucho tiempo y no siempre están disponibles.

Los fármacos para la EPOC (como los antagonistas muscarínicos de acción prolongada y los agonistas beta de acción prolongada) en general no se asocian con eventos cardiovasculares adversos en pacientes con EPOC estable. El olodaterol puede reducir el riesgo general de eventos cardiovasculares y el formoterol puede disminuir el riesgo de isquemia cardíaca. Los agonistas beta de

acción prolongada pueden reducir la incidencia de hipertensión, pero también pueden aumentar el riesgo de IC, por lo que deberían emplearse con precaución en pacientes con IC<sup>264</sup>.

### 3.4.6. Enfermedades inflamatorias

Las enfermedades inflamatorias aumentan el riesgo de ECV tanto agudo como a largo plazo. El mejor consejo sobre la inflamación crónica que aumenta el riesgo de ECV está disponible para la artritis reumatoide, que aumenta el riesgo de ECV en aproximadamente un 50% por encima de los factores de riesgo establecidos<sup>176</sup>. Por lo tanto, un umbral bajo para la evaluación del riesgo de ECV total es apropiado para los adultos con artritis reumatoide y se debe considerar un aumento del riesgo estimado según la actividad de la enfermedad<sup>176</sup>. También hay evidencia de un aumento del riesgo de ECV de aproximadamente el 20% en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>265</sup>.

El riesgo de ECV también puede aumentar con otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis<sup>177</sup> y la espondilitis anquilosante<sup>178</sup>. Sin embargo, la evidencia es menos firme y la independencia de tales aumentos del riesgo respecto a los factores de riesgo de EA clásicos. Sin embargo, sería prudente al menos considerar la evaluación del riesgo de ECV en pacientes con cualquier enfermedad inflamatoria crónica y tener en consideración el curso de estas enfermedades cuando haya dudas sobre el inicio de intervenciones preventivas. La carga de enfermedad acumulada y el grado de inflamación reciente determinan de manera importante el aumento del riesgo.

Además del tratamiento antiinflamatorio oportuno, el riesgo de ECV en las enfermedades inflamatorias debería tratarse con intervenciones similares a las de la población general en alto riesgo, ya que hay evidencia de que los métodos tradicionales para disminuir el riesgo (como el tratamiento hipolipemiante) son igualmente beneficiosos para la prevención de la EA.

### 3.4.7. Infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana, gripe, periodontitis)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con aumento del riesgo de EAEI y EC un 19% por encima del explicado por los factores de riesgo de aterosclerosis clásicos<sup>266,267</sup>. Sin embargo, para aquellos con recuento de células CD4 < 200/ $\mu$ l, el riesgo de incidencia de eventos de EAEI es casi el doble, mientras que para aquellos con un recuento  $\geq$  500 células/ $\mu$ l no hay un exceso de riesgo de incidentes de EAEI en comparación con los no afectados<sup>268</sup>.

La ECV y la gripe se han relacionado desde hace tiempo debido a un solapamiento en el pico de incidencia de cada enfermedad durante los meses de invierno. Los estudios epidemiológicos han subrayado un aumento de muertes cardiovasculares durante las epidemias de gripe, lo que indica que las complicaciones cardiovasculares de la gripe, como la cardiopatía isquémica aguda y, menos frecuente, el ictus, contribuyen de modo importante a la morbilidad y la mortalidad durante la infección por gripe.

El riesgo de IAM o ictus es más de 4 veces mayor tras una infección de las vías respiratorias, con el riesgo más alto en los primeros 3 días tras el diagnóstico<sup>269</sup>. La prevención de la gripe, especialmente a través de la vacunación, podría prevenir los IAM desencadenados por gripe<sup>270</sup>.

Los estudios han vinculado la enfermedad periodontal con la aterosclerosis y la ECV<sup>271–273</sup>, y los estudios serológicos han vinculado la alta titulación de anticuerpos contra las bacterias periodontales con la EA<sup>274</sup>. Sin embargo, si el tratamiento activo o la prevención de la periodontitis mejora, los pronósticos clínicos requieren más estudios a pesar de la evidencia preliminar<sup>275–277</sup>.

### 3.4.8. Migrañas

La migraña es una enfermedad con alta prevalencia que afecta al 15% de la población general<sup>278</sup>. Existen 2 tipos principales de migraña: la migraña sin aura, que es el subtipo más común, y la migraña con aura, que representa aproximadamente un tercio de todas las migrañas. Ambas formas coexisten en muchos pacientes.

Los datos disponibles indican que la migraña se asocia generalmente con un aumento al doble del riesgo de ictus isquémico y un aumento de 1,5 veces en el riesgo de cardiopatía isquémica<sup>179–181,279,280</sup>. Estas asociaciones son más evidentes para la migraña con aura<sup>179,180,280</sup>. Dada la baja media de edad de la población afectada por migrañas, el aumento absoluto del riesgo individual es pequeño, pero el poblacional es alto debido a la alta prevalencia de migrañas<sup>281</sup>.

Diversas líneas de evidencia también indican que el riesgo vascular de los pacientes con migrañas puede aumentar con el consumo de cigarrillos<sup>182</sup> y anticonceptivos hormonales combinados<sup>183,281–283</sup>. Por lo tanto, las mujeres con migraña deben evitar los anticonceptivos hormonales combinados<sup>282,283</sup>. Sin embargo, se necesitan más datos de buena calidad que evalúen el riesgo de ictus asociado con dosis bajas de estrógenos en mujeres con migraña.

### 3.4.9. Trastornos del sueño y apnea obstructiva del sueño

Los trastornos o las alteraciones de la duración del sueño se asocian con un aumento del riesgo de ECV<sup>284–286</sup>. En cuanto a la duración del sueño, 7 h parecen ser lo mejor para la salud cardiovascular<sup>287</sup>.

En la población general, la prevalencia de los trastornos generales del sueño es del 32,1%: el 8,2% por insomnio, el 6,1% por parasomnia, el 5,9% por somnolencia excesiva, el 12,5% por síndrome de piernas inquietas y movimientos repetitivos de las extremidades y el 7,1% por trastornos respiratorios del sueño (como la apnea obstructiva del sueño [AOS])<sup>288</sup>. Todos los trastornos del sueño se asocian contundentemente con trastornos mentales y comparten la hiperactivación como mecanismo subyacente<sup>289,290</sup>.

El trastorno de sueño más relevante es la AOS, que se caracteriza por episodios repetidos de apnea, cada uno de ellos de más de 10 s de duración. A pesar de las fuertes relaciones de la AOS con la ECV, como hipertensión, ictus, IC, EC y FA, el tratamiento de la AOS con presión positiva en la vía aérea (PAP) no ha conseguido mejorar los desenlaces objetivos en pacientes con ECV establecida<sup>291–293</sup>. Por lo tanto, se necesitan intervenciones en conducta (reducción de la obesidad, abstinencia alcohólica), higiene del sueño y reducción del estrés además de la PAP<sup>290,294</sup>. En cuanto a la hipertensión y la AOS, la PAP tiene efectos pequeños en la PA, pero solo en pacientes con hipertensión resistente confirmada con MAPA que utilizan la PAP más de 5,8 h/noche<sup>295</sup>.

### 3.4.10. Trastornos mentales

La prevalencia a 12 meses de los trastornos mentales o de la salud mental en la población general de Europa es de un 27 a un 38% dependiendo de las fuentes y las definiciones<sup>296</sup>. Todos los trastornos mentales (p. ej., trastornos de ansiedad, trastorno somatomorfo, trastornos relacionados con el consumo de sustancias, trastornos de la personalidad, trastornos del estado de ánimo y trastornos psicóticos) se asocian con la aparición de ECV y reducen la expectativa de vida en ambos sexos<sup>297–300</sup>. El riesgo aumenta con la gravedad del trastorno mental, y la vigilancia de los síntomas (por lo general, inespecíficos) es crucial<sup>301</sup>. La aparición de ECV se asocia con aproximadamente un aumento en 2–3 veces de los trastornos mentales en

comparación con la población sana<sup>115,302</sup>. Con estos datos, el cribado se debe llevar a cabo en cada consulta (o 2–4 veces al año). La prevalencia a 12 meses de los trastornos mentales en pacientes con ECV es aproximadamente del 40%, lo que conlleva un peor pronóstico<sup>100,108,303,304</sup>. El riesgo de ECV aumenta el riesgo de suicidio<sup>305</sup>. Por lo tanto, se debe incidir en aumentar la concienciación sobre los síntomas de ansiedad y depresión.

Se desconocen los mecanismos exactos por los que los trastornos mentales aumentan la ECV. Los efectos perjudiciales estarían causados por un estilo de vida poco saludable, un aumento de la exposición a estresores socioeconómicos y los efectos secundarios cardiometabólicos de algunos medicamentos<sup>113</sup>, pero también por los efectos directos del sistema de defensa y miedo de la amígdala y otras vías fisiopatológicas<sup>303</sup>. El consumo de psicoestimulantes (como la cocaína) es un desencadenante principal de isquemia miocárdica<sup>306</sup>. Más aún, la capacidad de estos pacientes para hacer buen uso de los sistemas de salud se ve deteriorada por sus trastornos mentales (p. ej., incapacidad para confiar en otras personas y buscar ayuda, deterioro de la capacidad de adherencia)<sup>100</sup>. Los profesionales de la salud presentan barreras tales como la estigmatización, la falta de conocimientos sobre enfermedades mentales y la falta de confianza en los servicios de salud mental<sup>307–309</sup>. Aunque los pacientes con trastornos mentales presentan un aumento del riesgo de ECV, reciben menor tasa de reconocimiento y tratamiento de los factores de riesgo de EA clásicos<sup>310</sup>. La evidencia preliminar indica que tomar en consideración los trastornos mentales mejora los modelos de riesgo cardiovascular tradicionales<sup>311,312</sup>.

Algunos grupos de pacientes con dificultades de aprendizaje y trastornos asociados (como el síndrome de Down) presentan un aumento del riesgo de ECV, pero quizá no específicamente de EA. Sin embargo, las desigualdades y la prevalencia de los factores de riesgo de ECV pueden ser mayores en estas poblaciones, aunque no hay demasiadas investigaciones epidemiológicas.

#### 3.4.11. Esteatosis hepática no alcohólica

La esteatosis hepática no alcohólica se ha relacionado con un aumento del riesgo de infarto de miocardio e ictus. La esteatosis hepática no alcohólica es una acumulación de grasa ectópica y las personas que la sufren generalmente tienen sobrepeso u obesidad, y no es raro que tengan alteraciones de PA, glucosa y lípidos. Una investigación reciente sobre si la esteatosis hepática no alcohólica aumenta el riesgo por encima de los factores de riesgo clásicos<sup>313</sup> mostró que la asociación no se mantenía tras ajustar por los factores de riesgo establecidos. Sin embargo, se debería calcular la puntuación de riesgo cardiovascular y cribar de DM a los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, además de recomendarles un estilo de vida saludable y reducción del consumo de alcohol.

#### 3.4.12. Enfermedades específicas del sexo

**3.4.12.1. Enfermedades obstétricas.** Hay preeclampsia (definida como la hipertensión relacionada con el embarazo acompañada de proteinuria) en el 1–2% de todos los embarazos; esta multiplica el riesgo de ECV por 1,5–2,7 en comparación con todas las mujeres<sup>181,186,314</sup>, mientras que el RR de hipertensión se triplica<sup>187</sup> y el de DM se duplica<sup>184,185</sup>. Aún no está claro si el aumento del riesgo de ECV tras la preeclampsia es independiente de los factores de riesgo cardiovascular. Los argumentos para el cribado de hipertensión y DM de estas mujeres son, sin embargo, contundentes. No parece que hoy sea necesario un modelo de riesgo independiente para mujeres con antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo a pesar de que tienen un riesgo basal alto<sup>315</sup>.

**Tabla 6**

Objetivos terapéuticos para distintas categorías de pacientes.

Categorías de pacientes	Objetivos terapéuticos (paso 1)	Objetivos de prevención intensificados/ adicionales <sup>a</sup> (paso 2)
Personas aparentemente sanas	Para la PA y los lípidos: inicio del tratamiento farmacológico según la evaluación del riesgo de ECV (tabla 5) o PAS > 160 mmHg	
<50 años	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 mmHg o 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	PAS < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción ≥ 50% para pacientes en alto riesgo, cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y reducción ≥ 50% para pacientes en muy alto riesgo
50-69 años	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 o < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	PAS < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción ≥ 50% para pacientes en alto riesgo, cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y reducción del cLDL ≥ 50% para pacientes en muy alto riesgo
≥ 70 años	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	Para el tratamiento de factores de riesgo específicos de personas de edad ≥ 70 años, véase los apartados pertinentes en la sección 4
Pacientes con ERC	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) y reducción del cLDL ≥ 50%; en otro caso, según EA y el antecedente de DM	cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) para los pacientes en alto riesgo y < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) para aquellos en muy alto riesgo (véase la tabla 4)
Pacientes con HF	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 o < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), reducción del cLDL ≥ 50%; en otros casos, según antecedentes de EA y DM	cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) para pacientes en alto riesgo y < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) para aquellos con muy alto riesgo (véase la tabla 4)
<b>Pacientes con DM2</b>		
Buen control de la DM de inicio reciente (p. ej., < 10 años), sin evidencias de DOD ni otros factores de riesgo de EA	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida	
Sin EA establecida o DOD grave (véase las definiciones en la tabla 4)	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 o < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), HbA <sub>1c</sub> < 53 mmol/mol (7,0%)	PAS < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción del cLDL ≥ 50%, iSGLT2 o aGLP1
Con EA establecida o DOD grave (véase las definiciones en la tabla 4)	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 o < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), HbA <sub>1c</sub> < 64 mmol/mol (8,0%), iSGLT2 o aGLP1; para ECV, tratamiento antiagregante plaquetario	PAS < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y reducción del cLDL ≥ 50%, iSGLT2 o aGLP1 si todavía no se han iniciado. Se puede considerar tratamientos emergentes: TAPD, doble inhibición, colchicina, icosapento de etilo
Pacientes con EA establecida	Deshabitación tabáquica y optimización del estilo de vida, PAS < 140 o < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , tratamiento hipolipemiente oral intensivo con objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), tratamiento antiagregante plaquetario	PAS < 130 mmHg si se tolera <sup>b</sup> , cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl). Se puede considerar además los tratamientos emergentes: TAPD, doble inhibición, colchicina, icosapento de etilo

aGLP1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1); cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes melitus; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; EAS: *European Atherosclerosis Society*; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: *European Society of Cardiology*; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; HF: hipercolesterolemia familiar; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

<sup>a</sup>Dependiendo del riesgo (residual) a 10 años o el beneficio estimado a lo largo de la vida (véase detalles en la tabla 4), las comorbilidades y las preferencias del paciente. Los niveles de evidencia de los objetivos intensificados varían, véase las tablas con recomendaciones en las secciones 4.6 y 4.7. En la ERC y la HF, los objetivos de cLDL se han tomado de la Guía de la ESC/EAS de 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>3</sup>.

<sup>b</sup>Objetivo de PAD en consulta < 80 mmHg.

La hipertensión relacionada con el embarazo afecta al 10-15% de todos los embarazos. El riesgo asociado de una posterior ECV es menor con la preeclampsia, pero aun así es alto (RR, 1,5-2,5)<sup>193,314,316,317</sup>. Además, el riesgo de hipertensión persistente o futura es alta (el RR varía de 2,0 a 7,2 o incluso más)<sup>187,318</sup>. Aun así, no se completó el ajuste por los factores de riesgo clásicos. El riesgo de sufrir DM también es alto en estas mujeres (RR, 1,6-2,0)<sup>314,319</sup>. Tanto el parto prematuro (RR = 1,6) como la muerte fetal (RR = 1,5) se han asociado con un aumento moderado del riesgo de ECV<sup>316</sup>.

Por último, la DM gestacional conlleva un riesgo de DM futura marcadamente alto y hasta un 50% de las mujeres afectadas contraen DM en los 5 años posteriores al embarazo y tienen hasta

el doble de riesgo de ECV futura<sup>188,320</sup>. El cribado con glucemia en ayunas o la HbA<sub>1c</sub> pueden ser preferibles a una prueba de tolerancia oral a la glucosa<sup>191,321</sup>.

**3.4.12.2. Enfermedades no obstétricas.** El síndrome del ovario poliquístico afecta al 5% de las mujeres en edad fértil<sup>322,323</sup>. Se ha asociado con un aumento del riesgo de ECV<sup>314</sup>. Probablemente también aumente el riesgo de hipertensión, pero los datos son contradictorios<sup>324</sup>. El síndrome del ovario poliquístico se asocia con mayor riesgo de DM (RR, 2-4)<sup>189,190</sup>, lo que indica que es oportuno el cribado periódico de DM.

Aproximadamente el 1% de las mujeres de 40 o menos años presentan menopausia prematura. Hasta el 10% de las mujeres

están en menopausia precoz, definida como la que ocurre antes de los 45 años<sup>314,325</sup>. La menopausia precoz se asocia con un aumento del riesgo de ECV (RR = 1,5)<sup>326–328</sup>. Se ha encontrado una relación lineal inversa entre la menopausia precoz y el riesgo de EC, y por cada disminución de 1 año en la edad de la menopausia se pronostica un aumento del riesgo de EC del 2%<sup>329</sup>.

**3.4.12.3. Disfunción eréctil.** La DE, definida como una constante incapacidad para alcanzar y mantener una erección satisfactoria para la actividad sexual, tiene una causa multifactorial. Afecta por lo menos al 40% de los varones mayores de 40 años y a más del 50% de los mayores de 60<sup>330,331</sup>. Los varones con DE tienen un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa (*odds ratio* [OR] = 1,26; IC95%, 1,01–1,57) y muerte por ECV (OR = 1,43; IC95%, 1,00–2,05). La DE y la ECV tienen factores de riesgo en común (hipercolesterolemia, hipertensión, resistencia a la insulina y DM, tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, estilo de vida sedentario y depresión) y una base fisiopatológica común de etiología y progresión<sup>323,333</sup>.

Los fármacos utilizados para prevenir la ECV, como los antagonistas del receptor de la aldosterona, algunos bloqueadores beta y los diuréticos tiazídicos, pueden servir para la DE<sup>330,332–335</sup>. La DE se asocia con enfermedad vascular subclínica<sup>336</sup> y precede a la EC, el ictus y la EAP en lapso que va desde los 2 hasta los 5 años (media, 3 años). Los varones con DE tienen un riesgo de cualquier evento cardiovascular un 44–59% más alto, de IAM un 62% mayor, de ictus un 39% mayor y de muerte por cualquier causa un 24–33% mayor, con un riesgo más alto para los pacientes con DE grave<sup>337–341</sup>.

Hay evidencia contundente sobre la evaluación del riesgo de ECV que necesitan los varones con DE<sup>336,342</sup>. Para los varones con DE y riesgo de ECV bajo-intermedio, se propone detallar un perfil del riesgo, por ejemplo, con la puntuación de CAC, aunque la evidencia no lo respalda<sup>338,341</sup>. Evaluar la gravedad de la DE y el examen físico deben ser parte de la evaluación de primera línea del riesgo de ECV de los varones<sup>333,341</sup>. Entre los cambios del estilo de vida efectivos en la mejoría de la función sexual de los varones, se incluyen el ejercicio físico intenso<sup>334,343</sup>, una mejora de la alimentación, el control del peso y la deshabituación tabáquica<sup>343–345</sup>.

## 4. FACTORES DE RIESGO E INTERVENCIONES INDIVIDUALES

### 4.1. Recomendaciones terapéuticas: clases, grados y libertad de elección

La comunicación clara de los riesgos y los beneficios es crucial antes de iniciar cualquier tratamiento. La comunicación de los riesgos se aborda en la sección 3.2.4 y la presente sección trata de los beneficios de los tratamientos individuales. En todos los casos en que las recomendaciones sobre intervenciones individuales para reducir el riesgo sean «fuertes» (clase I o IIa), es importante tener en cuenta que muchos pacientes que han recibido la información apropiada sobre los riesgos (algunos estudios apuntan que hasta el 50%) conscientemente deciden renunciar a la intervención propuesta en muchas ocasiones. Esto se aplica no solo a las medidas para el estilo de vida, sino también a las intervenciones farmacológicas. Aparentemente, lo que los profesionales de la salud consideran una reducción del riesgo suficiente a cambio de un esfuerzo razonable o la iniciación de un tratamiento farmacológico con pocos efectos secundarios no siempre se corresponde con los valores de los pacientes. El caso contrario también se da: no solo algunos pacientes con (muy) alto riesgo rechazan las intervenciones, algunos con riesgo bajo-moderado pueden estar muy motivados para disminuirlo aún más. Por lo

tanto, las recomendaciones de tratamiento nunca son «imperativas» para los pacientes con (muy) alto riesgo ni están «prohibidas» las intervenciones para pacientes con riesgo bajo-moderado. Hay evidencia de una mayor proporción de mujeres que de varones que no son plenamente conscientes del riesgo de ECV y de la necesidad de intervenciones terapéuticas. Esto justifica que se mejore la concienciación, la evaluación del riesgo y los tratamientos de las mujeres<sup>52,346–351</sup>.

### 4.2. Optimización del tratamiento del riesgo cardiovascular

#### 4.2.1. Objetivos de la comunicación médico-paciente

Los profesionales de la medicina deben adaptar y personalizar las recomendaciones sobre mejorar la comprensión, fomentar cambios en el estilo de vida y apoyar la adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes. La aplicación en la práctica diaria tiene diversos obstáculos<sup>352</sup>. La capacidad del paciente para adoptar un estilo de vida saludable depende de factores cognitivos y emocionales, el impacto del diagnóstico o los síntomas, los factores socioeconómicos, el nivel educativo y la salud mental. La percepción sobre el riesgo de enfermedad y la predicción de la gravedad de las consecuencias también son factores importantes en la motivación de los pacientes<sup>353</sup>.

#### 4.2.2. ¿Cómo mejorar la motivación?

Las estrategias comunicativas como la entrevista motivacional son útiles<sup>354</sup>. Las consultas pueden incluir a un miembro de la familia o un amigo, especialmente en el caso de pacientes ancianos. Establecer una conexión es esencial: concentrarse antes de la bienvenida, escuchar atentamente, estar de acuerdo con las prioridades, conectar con la historia del paciente y explorar las emociones<sup>355</sup>. Los principios del modelo OARS (preguntas abiertas, afirmación, escucha reflexiva y resumen) ayudan a los pacientes a exponer sus percepciones y a los profesionales de la medicina a resumir. Los objetivos SMART (específico, medible, alcanzable, realista y con plazos) puede ayudar a establecer objetivos para el cambio conductual<sup>355,356</sup>. Los profesionales de la salud deben considerar la capacidad, la oportunidad (física, social o medioambiental) y la motivación para el cambio conductual<sup>357</sup>. Se recomienda un enfoque multidisciplinario de la conducta que combine los conocimientos y las habilidades de distintos profesionales<sup>358</sup>.

#### 4.2.3. Optimización de la adherencia al tratamiento farmacológico

La adherencia al tratamiento farmacológico varía del 50% en prevención primaria de EA al 66% en prevención secundaria<sup>359</sup>. Los médicos deben considerar la falta de adherencia ante todo paciente y preguntar sobre ella sin juzgar<sup>360</sup>. Aproximadamente el 9% de los casos de EA en Europa pueden atribuirse a baja adherencia farmacológica<sup>361</sup>. Entre los factores que contribuyen a la baja adherencia están la polifarmacia, la complejidad de las pautas posológicas, la mala comunicación entre el médico y el paciente, la falta de aceptación de la enfermedad, las creencias sobre las consecuencias y los efectos secundarios, las habilidades intelectuales/cognitivas, los trastornos mentales, las limitaciones físicas, los aspectos económicos y vivir solo<sup>360,362–364</sup>. Más importante aún, solo una reducción importante del riesgo motiva a los pacientes a iniciar el tratamiento preventivo, lo que evita la necesidad de una comunicación apropiada del riesgo<sup>365,366</sup>. La depresión es otro factor importante, y un tratamiento adecuado mejora la adherencia<sup>367,368</sup>.



Las aplicaciones móviles pueden mejorar la adherencia tanto a la medicación como a los cambios conductuales<sup>369</sup>. Son fáciles de utilizar y probablemente sean rentables<sup>370</sup>.

#### 4.2.4. Objetivos terapéuticos

En las siguientes secciones se tratan distintos campos del tratamiento individualizado. La [tabla 6](#) resume los objetivos terapéuticos y algunas intervenciones clave para diferentes categorías de pacientes. Para más información sobre las categorías de riesgo y los principios del enfoque por pasos para los objetivos terapéuticos, acuda a la sección 3.2.3.1. Para más detalles sobre objetivos terapéuticos, la consecución de objetivos, la fuerza de las recomendaciones y los niveles de evidencia que los respaldan, vea las secciones pertinentes.

### 4.3. Optimización del estilo de vida

#### 4.3.1. Actividad física y ejercicio

##### Recomendaciones sobre actividad física

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda que los adultos de todas las edades se esfuercen en realizar al menos 150-300 min/semana de AF de intensidad moderada o 75-150 min/semana de AF aeróbica vigorosa o una combinación equivalente para reducir la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular y la morbilidad <sup>371,372</sup>	I	A
Se recomienda a los adultos que no puedan realizar 150 min/semana de AF de intensidad moderada que se mantengan tan activos como su capacidad y su estado de salud le permitan <sup>373,374</sup>	I	B
Se recomienda reducir el tiempo de sedentarismo a favor de una actividad al menos ligera durante el día para reducir la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares <sup>375-377</sup>	I	B
Se recomienda la práctica de ejercicio de fuerza, además del aeróbico, 2 o más días por semana para reducir la mortalidad por cualquier causa <sup>378,379</sup>	I	B
Se debe considerar las intervenciones en el estilo de vida, como instrucción individualizada o en grupo, técnicas de cambio conductual, asesoramiento telefónico y rastreadores de actividad móviles, para aumentar la práctica de AF <sup>380-382</sup>	IIa	B

FA: actividad física.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de la evidencia.

La AF reduce el riesgo de muchos desenlaces adversos y factores de riesgo a cualquier edad y en ambos sexos. Existe una relación inversa entre la AF de moderada a vigorosa y la mortalidad por cualquier causa, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, así como la incidencia de DM2<sup>371-373,383-387</sup>. La reducción del riesgo se mantiene por todo el espectro de volúmenes de AF y la disminución del riesgo es más pronunciada para las personas menos activas<sup>371-374,386-387</sup>. Se puede encontrar más información sobre la prescripción de AF en la reciente GPC de la ESC<sup>388</sup>.

**4.3.1.1. Prescripción de actividad física.** La frecuencia, la intensidad, la duración, el tipo y la progresión de la AF deberían evaluarse y prescribirse de manera individualizada<sup>389</sup>. Las recomendaciones

sobre el cribado previo a la participación pueden encontrarse en las GPC de la ESC previas<sup>388</sup>. Las intervenciones con demostrado aumento del nivel de AF o reducción del sedentarismo son las basadas en teorías conductistas, como establecer objetivos, la reevaluación de objetivos, el autocontrol y la retroalimentación<sup>372,380,381</sup>. El uso de un dispositivo de control de la actividad puede ayudar a aumentar el nivel de AF<sup>382</sup>. Lo más importante es animar a la práctica de actividades que el paciente disfrute o pueda incluir en su rutina diaria, ya que es más probable que este tipo de actividades se mantengan en el tiempo.

**4.3.1.2. Actividad física aeróbica.** Algunos ejemplos de AF aeróbica son caminar, *jogging*, ciclismo, etc.<sup>389</sup>. Se recomienda que los adultos practiquen al menos 150-300 min a la semana de AF de intensidad moderada, 75-150 minutos de AF de intensidad vigorosa o una combinación equivalente de ambas distribuida a lo largo de la semana<sup>371,372</sup>. Los beneficios aumentan con más AF. También se debería fomentar la práctica de AF de personas que no sean capaces de llegar al mínimo. Se recomienda un aumento gradual del nivel de actividad para las personas sedentarias. Cuando los adultos mayores o las personas con dolencias crónicas no puedan llegar a los 150 min semanales de AF de intensidad moderada, deberían ser tan activos como su capacidad y sus dolencias les permitan<sup>371-375,384,385</sup>. La acumulación de AF incluso en intervalos < 10 min se asocia con desenlaces favorables, incluida la mortalidad<sup>371,390</sup>.

La AF se expresa en términos absolutos o relativos<sup>389</sup>. La intensidad absoluta es la cantidad de energía gastada por minuto de actividad evaluada por la captación de oxígeno por unidad de tiempo (ml/min o l/min) o por los MET (equivalentes metabólicos) de la actividad. Está disponible una recopilación del coste energético en MET de diversas actividades<sup>391</sup>. Una medida absoluta no toma en consideración los factores individuales como el peso corporal, el sexo y el estado de forma física<sup>389</sup>.

La intensidad relativa se determina según el esfuerzo máximo (pico) de la persona; por ejemplo, el porcentaje del estado cardiorrespiratorio ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ), la frecuencia cardíaca máxima ( $FC_{m\acute{a}x}$ ) o la tasa de esfuerzo percibido según la escala de Borg. Las personas con peor forma física generalmente necesitan mayor esfuerzo que las que están en forma para llevar a cabo la misma actividad. Se necesita una medida de intensidad relativa para ofrecer una prescripción de AF individualizada<sup>389</sup>.

La clasificación de la intensidad absoluta y relativa y algunos ejemplos se presentan en la [tabla 7](#).

**4.3.1.3. Ejercicios de fuerza.** La incorporación de ejercicios de fuerza a la AF aeróbica se asocia con menos riesgo de eventos cardiovasculares totales y mortalidad por cualquier causa<sup>378,379,393-395</sup>. La prescripción recomendada es 1-3 series de 8-12 repeticiones a una intensidad del 60-80% de la frecuencia de 1 repetición máxima de la persona durante al menos 2 días a la semana, con una variedad de 8-10 ejercicios diferentes en los que se ejercite cada uno de los grandes grupos musculares. Se recomienda que los adultos mayores o en baja forma empiecen con una serie de 10-15 repeticiones al 40-50% de 1 repetición máxima<sup>389</sup>. Además, se recomienda que los adultos mayores realicen AF multicomponente que combine ejercicio aeróbico, de fuerza y de equilibrio para prevenir las caídas<sup>372</sup>.

**4.3.1.4. Sedentarismo.** El sedentarismo se asocia con más riesgo de muchas enfermedades crónicas importantes y mortalidad<sup>371,372,375-377,396-399</sup>. Incluso solo 15 min diarios de AF de intensidad baja pueden beneficiar a los adultos que no son físicamente activos. Hay evidencias contradictorias de que las tandas de actividad que interrumpen el sedentarismo se asocian con beneficios para la salud<sup>375,398,400</sup>.



**Tabla 7**

Clasificación de la intensidad de la actividad física y ejemplos de niveles de intensidad absolutos y relativos.

Intensidad absoluta			Intensidad relativa		
Intensidad	MET <sup>a</sup>	Ejemplos	%FC <sub>máx</sub>	Tasa de esfuerzo percibido (escala de Borg)	Prueba de habla
Ligero	1,1-2,9	Caminar < 4,7 km/h, tareas domésticas ligeras	57-63	10-11	
Moderado	3-5,9	Caminar a ritmo moderado o rápido (4,1-6,5 km/h), ciclismo lento (15 km/h), pintar/decorar, pasar la aspiradora, jardinería (cortar el césped), golf (empujando un carrito con los palos), tenis (dobles), baile de salón, aeróbic acuático	64-76	12-13	Respiración acelerada, pero compatible con la emisión de oraciones completas
Vigoroso	≥6	Marcha atlética, jogging o correr, ciclismo a más de 15 km/h, jardinería intensa (cavar o escardar continuamente), nadar vigorosamente, tenis (individuales)	77-95	14-17	Respiración forzada, incompatible con mantener con comodidad una conversación

%FC<sub>máx</sub>: porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima; MET: equivalente metabólico; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno.<sup>a</sup> MET es la estimación del coste energético de una actividad en concreto dividida por el gasto energético en reposo. 1 MET = VO<sub>2</sub> 3,5 ml/kg/min. Modificado de<sup>392</sup>.

### 4.3.2. Nutrición y alcohol

#### Recomendaciones sobre nutrición y consumo de alcohol

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda una dieta sana para todas las personas como piedra angular de la prevención cardiovascular <sup>401,402</sup>	I	A
Se recomienda adoptar una dieta mediterránea o similar para reducir el riesgo de ECV <sup>403,404</sup>	I	A
Se recomienda sustituir las grasas saturadas por grasas insaturadas para reducir el riesgo de ECV <sup>405-409</sup>	I	A
Se recomienda disminuir el consumo de sal para reducir la PA y el riesgo de ECV <sup>410</sup>	I	A
Se recomienda adoptar un patrón alimentario de origen vegetal, rico en fibra, que incluya cereales integrales, frutas, verduras, legumbres y frutos secos <sup>411,412</sup>	I	B
Se recomienda restringir el consumo de alcohol a un máximo de 100 g a la semana <sup>413-415</sup>	I	B
Se recomienda consumir pescado, preferiblemente graso, al menos una vez a la semana y restringir el consumo de carne (procesada) <sup>406,416-418</sup>	I	B
Se recomienda restringir la ingesta de azúcares libres, especialmente bebidas azucaradas, a un máximo del 10% de la ingesta energética <sup>419,420</sup>	I	B

©ESC 2021

ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup> Clase de la recomendación.<sup>b</sup> Nivel de la evidencia.

Los hábitos alimentarios influyen en el riesgo de ECV, principalmente a través de los factores de riesgo como los lípidos, el peso corporal y la DM<sup>401,402</sup>. La **tabla 8** resume las características de una dieta sana. Aunque las recomendaciones sobre nutrientes y alimentos siguen siendo importantes para la salud cardiovascular, la sostenibilidad ambiental preocupa cada vez más, y esto respalda un cambio de un patrón alimentario de productos animales a productos vegetales<sup>411,412</sup>.

**4.3.2.1. Ácidos grasos.** El riesgo de EC se reduce cuando se sustituyen las grasas saturadas apropiadamente (**figura 10**), al igual que con la sustitución de carnes y lácteos<sup>406,407</sup>. La sustitución isocalórica de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (-25%), grasas monoinsaturadas (-15%) y, en menor medida, los carbohidratos provenientes de cereales integrales (-9%) se asocia con una reducción del riesgo de EC<sup>408,409</sup>.

Reducir el consumo de ácidos grasos saturados a menos del 10% de la energía puede tener beneficios adicionales<sup>405</sup>. Sin embargo, el efecto hipolipemiente en el cLDL de la sustitución de los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) por ácidos grasos saturados puede ser menor en personas obesas (5,3%) que en personas con normopeso (9,7%)<sup>421</sup>.

Los ácidos grasos trans, que se forman durante el procesamiento industrial de grasas, tienen efectos desfavorables en el colesterol

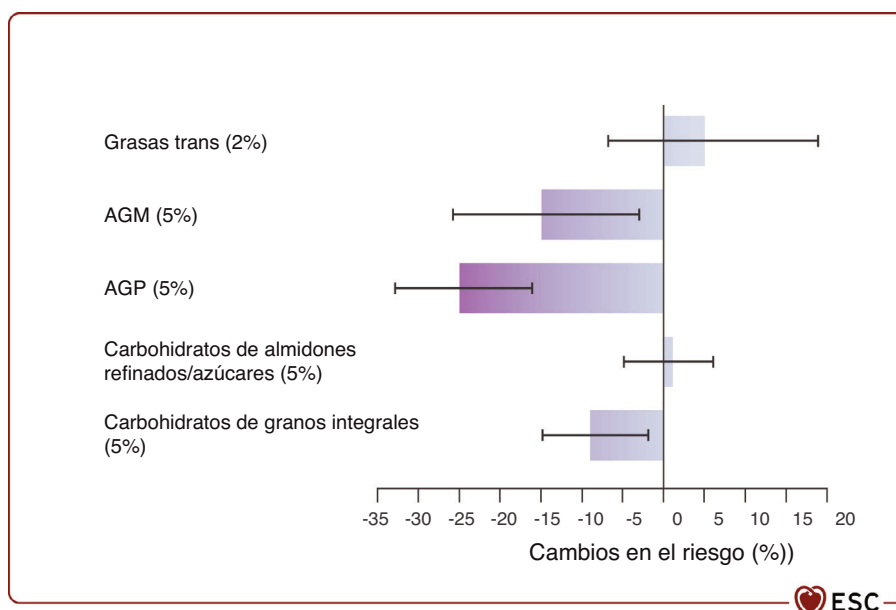
**Tabla 8**

Características de una dieta saludable.

Adoptar un patrón alimentario basado en productos vegetales en lugar de animales
Los ácidos grasos saturados deben representar menos del 10% de la ingesta energética total sustituyéndolos por AGP, AGM y carbohidratos de cereales integrales
Se debe minimizar los ácidos grasos insaturados trans, y ninguno debe provenir de alimentos procesados
Consumo total de sal < 5 g/día
30-45 g de fibra al día, preferiblemente de granos integrales
≥200 g de fruta al día (≥2-3 raciones)
≥200 g de verduras al día (≥ 2-3 raciones)
Se debe reducir el consumo de carne roja a un máximo de 350-500 g a la semana, especialmente de carne roja procesada
Se recomienda el consumo de pescado 1-2 veces por semana, en especial pescado graso
30 g diarios de frutos secos sin sal
El consumo de alcohol debe estar limitado a 100 g a la semana
Se debe desaconsejar las bebidas azucaradas, como los refrescos y los zumos

©ESC 2021

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados.



**Figura 10.** Porcentaje de cambio estimado del riesgo de enfermedad coronaria asociado con sustituciones isocalóricas de grasas saturadas por otros tipos de grasas o carbohidratos. Reproducido de Sacks et al.<sup>409</sup>. AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados.

total (aumento) y el cHDL (disminución). De media, un aumento del 2% en la ingesta energética de ácidos grasos trans se asocia con un aumento del riesgo de EC del 23%<sup>422</sup>. Una directiva de la Comisión de la Unión Europea ha puesto el límite en 2 g por cada 100 g de grasa (abril de 2019) ([https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/trans-fat-food\\_en](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en)).

Cuando se siguen las recomendaciones sobre la disminución de grasas saturadas, se consiguen reducciones del colesterol de la dieta.

**4.3.2.2. Vitaminas y minerales.** La reducción del consumo de sodio puede reducir la PAS una media de 5,8 mmHg en pacientes hipertensos y 1,9 mmHg en normotensos<sup>410</sup>.

El ensayo DASH mostró una relación dosis-respuesta entre la reducción del sodio y la reducción de la PA<sup>423</sup>. En un metanálisis, la reducción de la sal en 2,5 g/día tuvo como resultado una reducción del 20% de los eventos de EA (RR = 0,80)<sup>410</sup>. La relación en U o en J entre un consumo bajo de sal y la EA es contradictoria<sup>424</sup>. Las enfermedades subyacentes y la desnutrición podrían explicar tanto el bajo consumo de alimentos y sal como el aumento de la EA<sup>410,425,426</sup>. El cuerpo de evidencia justifica una reducción de la sal para prevenir EC e ictus.

El consumo de sal es alto en la mayoría de los países occidentales (~9-10 g/día), mientras que el consumo máximo recomendado es de 5 g/día. El consumo óptimo puede llegar incluso a los ~3 g. La reducción de la sal se puede conseguir con decisiones sobre la dieta (menos alimentos procesados) y la reformulación de la comida al disminuir su contenido en sal (véase la sección 5.2.2).

El potasio (en frutas y alimentos vegetales) tiene efectos favorables para la PA y el riesgo de ictus (RR = 0,76)<sup>427</sup>.

En cuanto a las vitaminas, los estudios observacionales han demostrado una asociación inversa entre las vitaminas A y E y el riesgo de EA. Sin embargo, estos resultados no han podido confirmarse en ensayos de intervención. Además, los ensayos de suplementación con las vitaminas B (B<sub>6</sub>, ácido fólico y B<sub>12</sub>), C y D no han demostrado efectos beneficiosos<sup>428,429</sup>.

**4.3.2.3. Fibra.** Cada 7 g/día de consumo de fibra se asocia con una reducción del 9% en el riesgo de EA (RR = 0,91)<sup>430</sup>. Un consumo de 10 g/día de fibra se asocia con una disminución del 16% del riesgo de ictus (RR = 0,84) y una reducción del 6% del riesgo de DM2 (RR = 0,94)<sup>431,432</sup>. Un gran consumo de fibra reduce la glucemia tras comidas ricas en carbohidratos y también reduce los triglicéridos<sup>433</sup>.

**4.3.2.4. Alimentos específicos y grupos alimentarios.**

**4.3.2.4.1. Frutas, verduras y legumbres.** Un metanálisis demostró una disminución del 4% en el riesgo de mortalidad cardiovascular por cada ración adicional de fruta (equivalente a 77 g) y verduras (equivalente a 80 g) por día, mientras que la mortalidad por cualquier causa no se redujo con un aumento del consumo > 5 raciones<sup>434</sup>. Un metanálisis informó de una reducción del 11% del riesgo de ictus asociada con 3-5 raciones de fruta y verdura y una reducción del 26% con 5 raciones en comparación con menos de 3 raciones<sup>435,436</sup>. Una única ración diaria de legumbres disminuye el cLDL 0,2 mmol/l y se asocia con menos riesgo de EC<sup>437,438</sup>.

**4.3.2.4.2. Frutos secos.** En los resultados de un metanálisis de cohortes prospectivo, se asoció el consumo diario de 30 g de una combinación de frutos secos con una disminución del ~30% del riesgo de EA<sup>437</sup>. Tanto las legumbres como los frutos secos contienen fibra y otros compuestos bioactivos<sup>438</sup>.

**4.3.2.4.3. Carne.** Se recomienda una reducción del consumo cárnico, especialmente de carnes procesadas, tanto desde el punto de vista de la salud como del medioambiente<sup>411</sup>. La restricción del consumo de carne roja puede tener un efecto pequeño o nulo en los resultados metabólicos<sup>416</sup>. Sin embargo, la sustitución de carne roja por alimentos de origen vegetal de alta calidad (como frutos secos, soja y legumbres) mejora las concentraciones de cLDL<sup>406</sup>. Un análisis reciente ha demostrado que un mayor consumo de carne procesada y carne roja sin procesar se asocia con aumentos del riesgo de EA del 7 y el 3% respectivamente<sup>417</sup>.

Al reducir el consumo de carne, también se reduce el consumo de sal. La *World Cancer Research Fund* recomienda limitar el consumo de carne roja a 350-500 g por semana<sup>439</sup>.

**4.3.2.4.4. Pescado y complementos alimenticios de aceite de pescado.** Los estudios indican que el consumo de pescado, especialmente el rico en AGP omega 3, al menos 1 vez a la semana se asocia con una disminución del riesgo de EC del 16%<sup>418</sup> y que el consumo de pescado 2–4 veces a la semana se asocia con una disminución del riesgo de ictus del 6%<sup>440</sup>. El riesgo más alto se observó en la ausencia de consumo y los consumos muy bajos. Diversos metanálisis y una reciente revisión Cochrane no han demostrado que los aceites de pescado tengan beneficios en los desenlaces y la mortalidad cardiovascular<sup>441–443</sup>, aunque se observó una reducción del riesgo de eventos de EC del 7%. Un metanálisis de 13 ECA incluyó los resultados de los ensayos VITAL (*Vitamin D and Omega-3 Trial*), ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) y REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*)<sup>444</sup>. En el análisis en el que se excluyó el REDUCE-IT, los aceites de pescado redujeron el riesgo de EA (RR = 0,97) y muerte por EC (RR = 0,92)<sup>444</sup>. Incluyendo el REDUCE-IT (un ensayo con pacientes con valores de triglicéridos altos, en el que se compararon dosis muy altas de icosapento de etilo frente a un aceite mineral como placebo) se reforzaron los resultados<sup>444</sup>. Sin embargo, este es el único estudio con dosis altas de icosapento de etilo y han surgido dudas sobre la elección del placebo. Muy recientemente, el ensayo STRENGTH no pudo demostrar los beneficios de una preparación combinada de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico<sup>445</sup>.

**4.3.2.4.5. Bebidas alcohólicas.** La cantidad máxima segura para el consumo de bebidas alcohólicas es aproximadamente 100 g de alcohol puro por semana. La equivalencia en número de bebidas depende del tamaño de la bebida, ya que la porción estándar difiere entre países, por lo general entre 8 y 14 g por bebida. La cantidad máxima es similar para varones y mujeres<sup>413</sup>. El consumo por encima de esta cantidad máxima disminuye la esperanza de vida. Los resultados de estudios epidemiológicos indican que, mientras que el alto consumo de alcohol tiene relación más o menos lineal con mayor riesgo de todos los tipos de ictus, EC, IC y diversas ECV menos frecuentes, parece que tiene asociación log-lineal con menos riesgo de infarto de miocardio<sup>413</sup>. Más aún, las aleatorizaciones mendelianas no apoyan los efectos supuestamente protectores contra la EA del consumo moderado frente a no consumir alcohol, lo que indica que los abstemios tienen menos riesgo de eventos de ECV y que el consumo de cualquier cantidad de alcohol aumenta uniformemente la PA y el IMC<sup>414,415</sup>. Estos datos cuestionan la idea de que el consumo moderado de alcohol se asocia universalmente con un menor riesgo de ECV.

**4.3.2.4.6. Refrescos y bebidas azucaradas.** El consumo habitual de bebidas azucaradas (p. ej., 2 raciones al día frente a 1 ración al mes) se asocia con un aumento del riesgo de EC del 35% en las mujeres del estudio *Nurses' Health Study*, mientras que las bebidas con edulcorantes artificiales no se asocian con EC. En la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), tanto las bebidas con edulcorantes como las azucaradas se asociaron con mortalidad por cualquier causa, mientras que solo las azucaradas se asociaron con enfermedades circulatorias<sup>419</sup>. La guía de la OMS recomienda un consumo máximo del 10% de la energía total en azúcares libres (monosacáridos y disacáridos), lo que incluye los azúcares añadidos y los azúcares de los zumos de frutas<sup>420</sup>.

**4.3.2.4.7. Café.** El café sin filtrar contiene cafestol, que aumenta el cLDL, y kahweol, que se puede asociar con un aumento de hasta el 25% de mortalidad por EA con el consumo  $\geq 9$  tazas al día<sup>446</sup>. El café sin filtrar incluye los cafés griegos y algunos expresos. El consumo moderado de café (3–4 tazas al día) probablemente no sea dañino, sino moderadamente beneficioso<sup>447</sup>.

**4.3.2.4.8. Alimentos funcionales.** Los alimentos funcionales que contienen fitosteroles (esteroles y estanoles vegetales) son efectivos en la reducción del cLDL, con una media del 10% cuando se consumen 2 g/día<sup>448</sup>. El efecto se añade al obtenido con una

dieta baja en grasas o la toma de estatinas. Todavía no se ha llevado a cabo ningún estudio con objetivos clínicos.

No se recomiendan los suplementos de levadura de arroz rojo, que incluso puede causar efectos secundarios<sup>449</sup>.

**4.3.2.4.9. Patrones dietéticos.** El estudio del impacto de los patrones dietéticos muestra el potencial preventivo de la dieta. La dieta mediterránea incluye un gran consumo de frutas, verduras, legumbres, productos integrales, pescado y aceite de oliva, un consumo moderado de alcohol y un bajo consumo de carne (roja), productos lácteos y ácidos grasos saturados. Una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una reducción de la incidencia o la mortalidad cardiovascular del 10%, con una reducción del 8% de la mortalidad por cualquier causa<sup>403</sup>. Adoptar una dieta mediterránea enriquecida con frutos secos durante 5 años, en comparación con una dieta de control, disminuyó el riesgo de EA en un 28%; al enriquecerla con aceite de oliva extra virgen disminuyó un 31%<sup>404</sup>.

Además, el cambio de un patrón de alimentación basado en consumo animal a uno basado en consumo vegetal puede reducir la EA<sup>411</sup>.

### 4.3.3. Peso y composición corporales

#### Recomendaciones sobre el peso corporal

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para personas con sobrepeso y obesidad, se recomienda un objetivo de pérdida ponderal para reducir la PA, la dislipemia y el riesgo de DM2 y así mejorar el perfil de riesgo de ECV <sup>450,451</sup>	I	A
Aunque hay una amplia gama de dietas efectivas para la pérdida de peso, se recomienda una dieta sana para mantener la salud cardiovascular a largo plazo <sup>452–454</sup>	I	A
Se debe considerar la cirugía bariátrica para las personas obesas con alto riesgo cuando los cambios en el estilo de vida no den como resultado una pérdida de peso persistente <sup>455</sup>	Ila	B

©ESC 2021

DM: diabetes mellitus; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

**4.3.3.1. Objetivos terapéuticos y modalidades.** Aunque la dieta, el ejercicio y la modificación de la conducta son las principales formas de tratamiento para el sobrepeso y la obesidad, muchas veces fracasan a largo plazo. Aun así, mantener una pérdida ponderal del 5–10% del peso basal tiene efectos saludables en los factores de riesgo, incluidos la PA, los lípidos y el control glucémico<sup>450,451</sup>, así como en la mortalidad prematura por cualquier causa<sup>456</sup>. La pérdida ponderal se asocia con menos morbilidad pero más mortalidad entre los adultos (biológicamente) mayores (la «paradoja de la obesidad»). En este grupo, la atención debería centrarse en mantener la masa muscular y una buena nutrición, más que en la pérdida ponderal.

**4.3.3.2. Dietas para la pérdida de peso.** La restricción de la ingesta calórica es la piedra angular del tratamiento. La AF es esencial para mantener la pérdida ponderal y prevenir el efecto rebote, aunque no se revise aquí. Las dietas hipocalóricas se pueden categorizar en:

1. Dietas que buscan reducir la EA, como las dietas basadas en alimentos vegetales<sup>457,458</sup> y las dietas mediterráneas hipocalóricas<sup>458,459</sup> con modificaciones para adaptarse a los alimentos locales y las preferencias.

- Cambios en la composición de macronutrientes de las grasas y los carbohidratos de la dieta, como dietas bajas o muy bajas en carbohidratos (50-130 y 20-49 g de carbohidratos/día respectivamente), dietas moderadas en carbohidratos (> 130-225 g de carbohidratos/día) y dietas bajas en grasa (< 30% de la energía aportada por grasas).
- Dietas altas en proteínas para conservar la masa de los músculos largos y aumentar la saciedad.
- Dietas centradas en grupos alimentarios específicos (p. ej., aumentar el consumo de frutas y verduras o evitar los azúcares refinados).
- Dietas que restringen la ingesta energética durante periodos concretos, por ejemplo, 2 días a la semana o días alternos (ayuno intermitente) o a ciertas horas del día (consumo restringido por tiempo).

Estas dietas dan como resultado similares pérdidas ponderales a corto plazo<sup>452–454</sup>. A los 12 meses, los efectos tienden a disminuir<sup>453</sup>. Sin embargo, los beneficios de la dieta mediterránea tienden a mantenerse. La calidad de los nutrientes en una dieta, como la sustitución de grasas insaturadas o saturadas (véase la sección 4.3.2.1) incluyendo carbohidratos ricos en fibras<sup>460</sup>, determina si la dieta es saludable a largo plazo.

Las dietas bajas o muy bajas en carbohidratos pueden tener ventajas para el control del apetito, la reducción de los triglicéridos y la reducción de medicación para la DM2<sup>461</sup>. Estas dietas pueden ser cetogénicas y requieren supervisión médica o al menos dietética. No hay demasiados estudios de más de 2 años. Se debe evitar el consumo excesivo de carbohidratos a largo plazo y la sustitución de grasas, y proteínas animales por carbohidratos vegetales en lugar de animales es beneficiosa<sup>462</sup>.

Las dietas de ayuno intermitente dan la misma pérdida ponderal que las de restricción energética cuando tienen la misma ingesta energética<sup>463</sup>.

Los medicamentos aprobados en Europa para coadyuvar en la pérdida de peso (orlistat, naltrexona/bupropión, altas dosis de liraglutida) pueden complementar los cambios en el estilo de vida para conseguir y mantener la pérdida ponderal, aunque algunos tienen efectos secundarios. En los metanálisis sobre pérdida ponderal asistida con medicamentos, se encontraron efectos favorables en la PA, el control glucémico y la mortalidad por EA<sup>464</sup>.

Una opción de tratamiento muy efectiva para la obesidad extrema o la obesidad con comorbilidades es la cirugía bariátrica. En un metanálisis se descubrió que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tenían un 50% menos riesgo de mortalidad total, por EA y por cáncer que las personas de peso similar que no se habían sometido a la cirugía<sup>455</sup>.

#### 4.4. Salud mental e intervenciones psicosociales

##### Recomendaciones sobre salud mental e intervenciones psicosociales individuales

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Los pacientes con trastornos mentales necesitan más atención y apoyo para mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico <sup>3,465</sup>	I	C
Para pacientes con EA y trastornos mentales, se recomienda una atención a la salud mental basada en la evidencia y la cooperación interdisciplinaria <sup>100,113,466</sup>	I	B

(Continuación)

##### Recomendaciones sobre salud mental e intervenciones psicosociales individuales

Para los pacientes con EA y estrés, se debe considerar la derivación a psicoterapia para el control del estrés con el objetivo de mejorar los eventos cardiovasculares y los síntomas de estrés <sup>467–469</sup>	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento antidepresivo con ISRS para los pacientes con EC y depresión de moderada a grave <sup>470,471</sup>	Ila	B
No se recomiendan los ISRS, los ISRN y los antidepresivos tricíclicos para los pacientes con IC y depresión mayor <sup>472,473.c</sup>	III	B

©ESC 2021

EA: enfermedad aterosclerótica; EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardiaca; IRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

<sup>a</sup>Clase de evidencia.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Los datos sobre esta recomendación se muestran en la sección 2.1 del material adicional.

El tratamiento de un estilo de vida poco saludable reducirá el riesgo de ECV y mejorará la salud mental. La deshabituación tabáquica, por ejemplo, tiene un efecto positivo en los eventos de la depresión<sup>474,475</sup>, al igual que el ejercicio terapéutico<sup>113,476</sup> y la buena alimentación<sup>477</sup>. Las intervenciones basadas en la evidencia para la deshabituación tabáquica y la mejora de la PA y la dieta se consideran útiles y aplicables para personas con trastornos mentales<sup>465,478–480</sup>.

Los trastornos mentales se asocian con un aumento del riesgo de ECV y un peor pronóstico en pacientes con EA debido a eventos cardiovasculares o muerte por otras causas como el suicidio<sup>100,133,305</sup>. Los tratamientos de salud mental son efectivos para reducir los síntomas de estrés y mejorar la calidad de vida. Diversos estudios observacionales indican que el tratamiento o la remisión de la depresión reducen el riesgo de ECV<sup>113,481–484</sup>. Las intervenciones psicológicas en pacientes con EC pueden reducir la mortalidad cardiaca (RR = 0,79) y aliviar los síntomas psicológicos<sup>466</sup>. La psicoterapia centrada en el manejo del estrés para pacientes con EA mejora los desenlaces cardiovasculares. En el ensayo SUPRIM, los pacientes del grupo intervenido tuvieron una tasa un 41% menor de eventos de EA mortales y no mortales de primera aparición y recurrentes (*hazard ratio* [HR] = 0,59) y menos IAM recurrentes (HR = 0,55)<sup>467</sup>. En el ensayo SWITCHD, la intervención reportó una reducción sustancial en la mortalidad por cualquier causa (OR = 0,33)<sup>468</sup>. En un ECA reciente se han informado reducciones significativas de los eventos de EA con la combinación de rehabilitación cardiaca (RC) con manejo del estrés en comparación con la RC sola (HR = 0,49)<sup>469</sup>. En cuanto a la psicofarmacoterapia de pacientes con EC y depresión, el tratamiento con ISRS disminuye las tasas de reingreso por EC (RR = 0,63) y la mortalidad por cualquier causa (RR = 0,56)<sup>470</sup>. Un ECA reciente muestra que, en pacientes con SCA y depresión, el tratamiento con el ISRS escitalopram tuvo como resultado una tasa menor del objetivo compuesto por mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o intervención coronaria percutánea (ICP) (HR = 0,69)<sup>471</sup>. La colaboración interdisciplinaria para el tratamiento de pacientes con EC y depresión tiene poco efecto beneficioso en la depresión, pero reduce significativamente los eventos cardiacos mayores a corto plazo<sup>485</sup>.

Sobre los efectos secundarios de los tratamientos psicofarmacológicos, muchos medicamentos psiquiátricos se asocian con un aumento del riesgo de muerte súbita cardiaca<sup>486</sup>. En pacientes con IC, los antidepresivos se asocian con un aumento del riesgo de



mortalidad cardiaca y por cualquier causa (HR = 1,27) (véase la sección 4.4 del material adicional)<sup>472</sup>. Por lo tanto, los pacientes con EA y trastornos mentales complejos, especialmente los que necesiten tratamiento psicofarmacológico, requieren la cooperación de un equipo multidisciplinario.

#### 4.5. Intervención en el tabaquismo

##### Recomendaciones sobre estrategias para la intervención en el tabaquismo

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se debe cesar todo consumo de tabaco, ya que este es una causa importante e independiente de EA <sup>487,488</sup>	I	A
Se debe considerar dar apoyo a los fumadores en el seguimiento y ofrecerles terapia de sustitución de la nicotina, vareniclina y bupropión, solos o en combinación <sup>489–494</sup>	Ila	A
Se recomienda la deshabituación tabáquica independientemente de la ganancia ponderal, ya que esta no disminuye los beneficios de la deshabituación en la EA <sup>495</sup>	I	B

©ESC 2021

EA: enfermedad aterosclerótica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de recomendación.

##### 4.5.1. Deshabituación tabáquica

La deshabituación tabáquica sería la medida preventiva más eficaz, con reducciones sustanciales de reinfaros de miocardio y muertes<sup>487,488</sup>. Las ganancias de años de vida libres de ECV son sustanciales a todas las edades y los beneficios son obviamente mayores si se tienen en cuenta otras complicaciones derivadas del tabaquismo. Desde los 45 años, se mantienen ganancias de 3-5 años en los varones hasta los 65 años y en las mujeres hasta los 75 años (figura 11). Incluso para los grandes fumadores ( $\geq 20$  cigarrillos/día) la deshabituación disminuye el riesgo de ECV a los 5 años, aunque se mantiene aumentado más allá de ese plazo. Los beneficios totales para la salud serán incluso mayores debido a la ganancia en salud no cardiocascular.

Se debe promover la deshabituación de todos los fumadores y se debe evitar el tabaquismo pasivo todo lo posible. Los consejos muy breves pueden ser útiles cuando el tiempo es escaso (tabla 9). Un momento clave para la deshabituación es durante el diagnóstico y el tratamiento de la ECV. Son intervenciones basadas en la evidencia animar a la deshabituación, dar un breve recuerdo de los beneficios cardiocascuales y generales de la deshabituación y acordar un plan específico con seguimiento.

Los fumadores que quieran abandonar el tabaquismo pueden esperar una ganancia ponderal de 5 kg, pero los beneficios de la deshabituación tabáquica sobrepasan los riesgos de la ganancia ponderal<sup>495</sup>. El tabaquismo persistente o las recaídas son comunes en pacientes con EC, en especial entre aquellos con depresión grave y exposición ambiental<sup>498</sup>. Las terapias para el control del estado de ánimo pueden mejorar los resultados en pacientes con depresión pasada o actual<sup>499</sup>.

##### 4.5.2. Intervenciones farmacológicas basadas en la evidencia

Se debe considerar el apoyo farmacológico para la deshabituación tabáquica en todos los fumadores que estén listos para abandonar el tabaquismo. Las intervenciones farmacológicas basadas en la evidencia incluyen la terapia de sustitución de la

nicotina, el bupropión, la vareniclina y la citisina (aunque no está fácilmente disponible)<sup>489–491</sup>. Todas las formas de terapia de sustitución de la nicotina (chicles, parches transdérmicos de nicotina, aerosoles nasales, inhaladores, comprimidos sublinguales) son efectivas. La combinación de las terapias de sustitución de nicotina frente a monoterapia y los chicles de 4 mg frente a 2 mg pueden aumentar el éxito<sup>492</sup>. La terapia de sustitución de la nicotina no tiene efectos adversos en pacientes con EA<sup>493</sup>, pero la evidencia sobre la eficacia en este grupo de pacientes no es concluyente<sup>494</sup>. En pacientes con EA, la vareniclina (RR = 2,6), el bupropión (RR = 1,4), el apoyo telefónico (RR = 1,5) y el asesoramiento individual (RR = 1,6) aumentan las tasas de éxito<sup>494</sup>. Los antidepresivos y el bupropión contribuyen a la deshabituación tabáquica a largo plazo con una eficacia similar a la terapia de sustitución de la nicotina<sup>490</sup>.

La vareniclina (1 mg 2 veces al día) aumenta las tasas de deshabituación más del doble en comparación con el placebo<sup>491</sup>. La RR para la abstinencia frente a la terapia de sustitución de la nicotina fue de 1,25 y frente al bupropión, RR = 1,4. Las dosis más bajas o variables también son efectivas y reducen los efectos secundarios. La vareniclina se tolera bien más allá de las 12 semanas de tratamiento estándar. El inicio de la vareniclina en el hospital tras un SCA es efectivo y seguro<sup>500</sup>.

El principal efecto secundario de la vareniclina son las náuseas, pero generalmente remiten. La relación causal entre la vareniclina y los eventos adversos psiquiátricos es poco probable<sup>501</sup>. La vareniclina, el bupropión y la terapia de sustitución de la nicotina no aumentan el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores durante o tras el tratamiento<sup>502</sup>.

La citisina es eficaz para la deshabituación tabáquica, pero la evidencia aún es escasa<sup>491</sup>.

**4.5.2.1. Cigarrillos electrónicos.** Los cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) imitan a los cigarrillos combustibles al calentar y convertir nicotina y otras sustancias químicas en vapor. Los e-cigarrillos liberan nicotina sin la mayoría de las sustancias químicas del tabaco y probablemente sean menos dañinos que el tabaco.

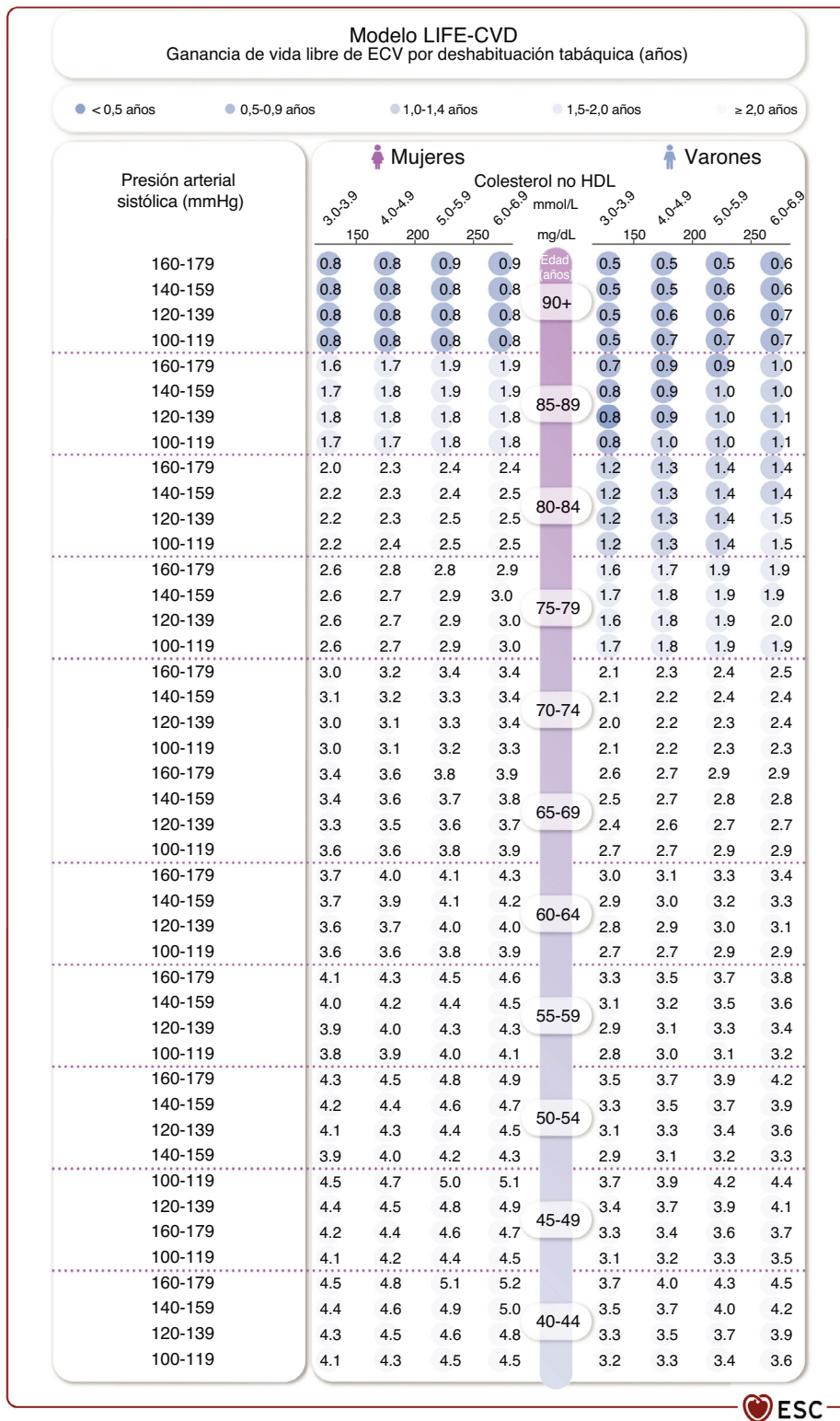
La evidencia reciente indica que los e-cigarrillos probablemente sean más efectivos que la terapia de sustitución de nicotina para la deshabituación tabáquica<sup>503–505</sup>. Sin embargo, los efectos a largo plazo de los e-cigarrillos en la salud cardiovascular y pulmonar necesitan más estudio<sup>506</sup>. Su uso junto con cigarrillos tradicionales debería evitarse. Más aún, ya que los e-cigarrillos son adictivos, su consumo debería someterse a controles de *marketing* similares a los cigarrillos tradicionales, especialmente las variedades con sabores, que llaman la atención de los niños<sup>507</sup>. Pese a tener menos sustancias tóxicas que los cigarrillos tradicionales, los cigarrillos de «calentar, no quemar» contienen tabaco y se deberían desaconsejar.

#### 4.6. Lípidos

Esta sección trata las recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de las concentraciones lipídicas en sangre perjudiciales. Para más información y directrices sobre casos complejos/atención terciaria, como trastornos genéticos de los lípidos, están disponibles las Guía 2019 de la ESC/Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>3</sup>.

La evidencia reciente ha confirmado que el evento iniciador clave en la aterogénesis es la retención de LDL y otras lipoproteínas ricas en colesterol en la pared arterial. El papel causal del cLDL y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B en el desarrollo de la EA se ha demostrado más allá de cualquier duda razonable en estudios genéticos, observacionales e intervencio-





**Figura 11.** Beneficios vitalicios en la enfermedad aterosclerótica con la deshabituación tabáquica de personas aparentemente sanas según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, presión arterial sistólica y colesterol no HDL. El modelo actualmente está validado en países de riesgo bajo y moderado. El beneficio a lo largo de la vida se expresa en «media de expectativa de vida en años sin infarto o ictus» ganados por deshabituación tabáquica. El beneficio a lo largo de la vida se calcula estimando el riesgo de ECV con el modelo LIFE-CVD<sup>76</sup> multiplicado por las HR en comparación con la continuación del tabaquismo (0,60) de un metanálisis de estudios del riesgo de ECV y tabaquismo<sup>496</sup> y multiplicado por las HR (0,73) para la mortalidad no cardiovascular en competitiva<sup>497</sup>. Para estimaciones individuales del beneficio a lo largo de la vida, se puede utilizar esta tabla o la versión electrónica del LIFE-CVD, evaluado en la aplicación móvil ESC CVD o en <https://u-prevent.com/>. ESC: European Society of Cardiology; HR: hazard ratio; LIFE-CVD: LIFETIME-perspective CardioVascular Disease; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 9**

«Asesoramiento muy breve» para la deshabituación tabáquica.

El «asesoramiento muy breve» para la deshabituación tabáquica es una probada intervención clínica de 30 s, desarrollada en Reino Unido, que identifica a fumadores, les recomienda el mejor método para la deshabituación y apoya los intentos de deshabituación. Se compone de 3 elementos muy breves:
• Preguntar: identificar y anotar el tabaquismo
• Asesoramiento: asesorar sobre las mejores formas para la deshabituación
• Acción: brindar ayuda

©ESC 2021

nistas<sup>20</sup>. En un metanálisis de ensayos clínicos se observó que la reducción relativa del riesgo de ECV es proporcional a la reducción absoluta de cLDL independientemente de los medicamentos utilizados para conseguir ese cambio, sin evidencia de que haya un límite inferior de valores de cLDL o un efecto en «curva en J»<sup>21</sup>. El beneficio absoluto de la disminución del cLDL se puede traducir en una significativa reducción absoluta en un paciente con alto o muy alto riesgo<sup>22</sup>. Un reciente ECA con objetivos de cLDL en pacientes tras ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) demostró que un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/mol (70 mg/dl) con tratamiento con estatinas y, si se requiriese, ezetimiba se asoció con menos riesgo de ECV que el de los pacientes con un objetivo de 2,3–2,8 mmol/l (90–110 mg/dl)<sup>508</sup>. Los estudios sobre la seguridad clínica de la consecución de objetivos de cLDL (muy) bajos no han suscitado preocupaciones, aunque se necesita monitorización más larga.

#### 4.6.1. Determinación de lípidos y lipoproteínas

**4.6.1.1. Determinaciones en ayunas frente a sin ayuno.** Se recomienda la determinación de los parámetros lipídicos sin ayuno para el cribado general, ya que tiene el mismo valor pronóstico que las muestras tomadas en ayunas<sup>509,510</sup>. En pacientes con síndrome metabólico, DM o hipertrigliceridemia, la determinación del cLDL en muestras sin ayuno se debe interpretar con cuidado.

**4.6.1.2. Determinación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.** El cLDL se puede determinar directamente, pero en la mayoría de los estudios y laboratorios el cLDL se calcula utilizando el método de Friedewald:

- En mmol/l: cLDL = colesterol total – cHDL – (0,45 × triglicéridos)
- En mg/dl: cLDL = colesterol total – cHDL – (0,2 × triglicéridos)

El cálculo solo es válido cuando la concentración de triglicéridos es < 4,5 mmol/l (~400 mg/dl) y es impreciso cuando el cLDL es muy bajo (< 1,3 mmol/l [50 mg/dl]). Para los pacientes con cifras de cLDL bajas e hipertrigliceridemia (≤ 800 mg/dl), se

**Tabla 10**

Valores respectivos de colesterol no HDL y apolipoproteína B habituales para los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

cLDL	Colesterol no HDL	Apolipoproteína B
2,6 mmol/l (100 mg/dl)	3,4 mmol/l (131 mg/dl)	100 mg/dl
1,8 mmol/l (70 mg/dl)	2,6 mmol/l (100 mg/dl)	80 mg/dl
1,4 mmol/l (55 mg/dl)	2,2 mmol/l (85 mg/dl)	65 mg/dl

©ESC 2021

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

pueden utilizar fórmulas alternativas<sup>511,512</sup> o determinar el cLDL directamente.

**4.6.1.3. Determinación del colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad.** El colesterol no HDL se determina restando el cHDL del colesterol total. Para el colesterol no HDL, a diferencia del cLDL, no se necesita que la concentración de triglicéridos sea < 4,5 mmol/l (400 mg/dl). También tiene la ventaja de que es preciso sin ayuno y puede ser más preciso en pacientes diabéticos. Hay evidencia del papel del colesterol no HDL como objetivo terapéutico, ya que tiene toda la información sobre las apolipoproteínas que contienen apolipoproteína B<sup>513</sup>. Se propone este objetivo como una alternativa de tratamiento para todos los pacientes, especialmente para aquellos con hipertrigliceridemia o DM. El grado de correspondencia del colesterol no HDL con los objetivos de cLDL más habituales se muestran en la [tabla 10](#).

**4.6.1.4. Apolipoproteína B.** La apolipoproteína B ofrece una estimación directa de la concentración total de lípidos aterogénicos, especialmente en pacientes con triglicéridos elevados. Sin embargo, de media, la información que aporta la apolipoproteína B es similar a la de la determinación de cLDL<sup>514</sup>. El grado de correspondencia de la apolipoproteína B con los objetivos de cLDL más habituales se muestran en la [tabla 10](#).

#### 4.6.2. Definición de objetivos lipídicos

##### Recomendaciones sobre los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad<sup>a</sup>

Recomendación	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Para las personas aparentemente sanas con riesgo de ECV alto o muy alto, así como aquellos con EA establecida o DM, se recomienda una intensificación gradual del tratamiento teniendo en cuenta el riesgo de ECV, el beneficio del tratamiento, los modificadores del riesgo y las preferencias del paciente	I	C

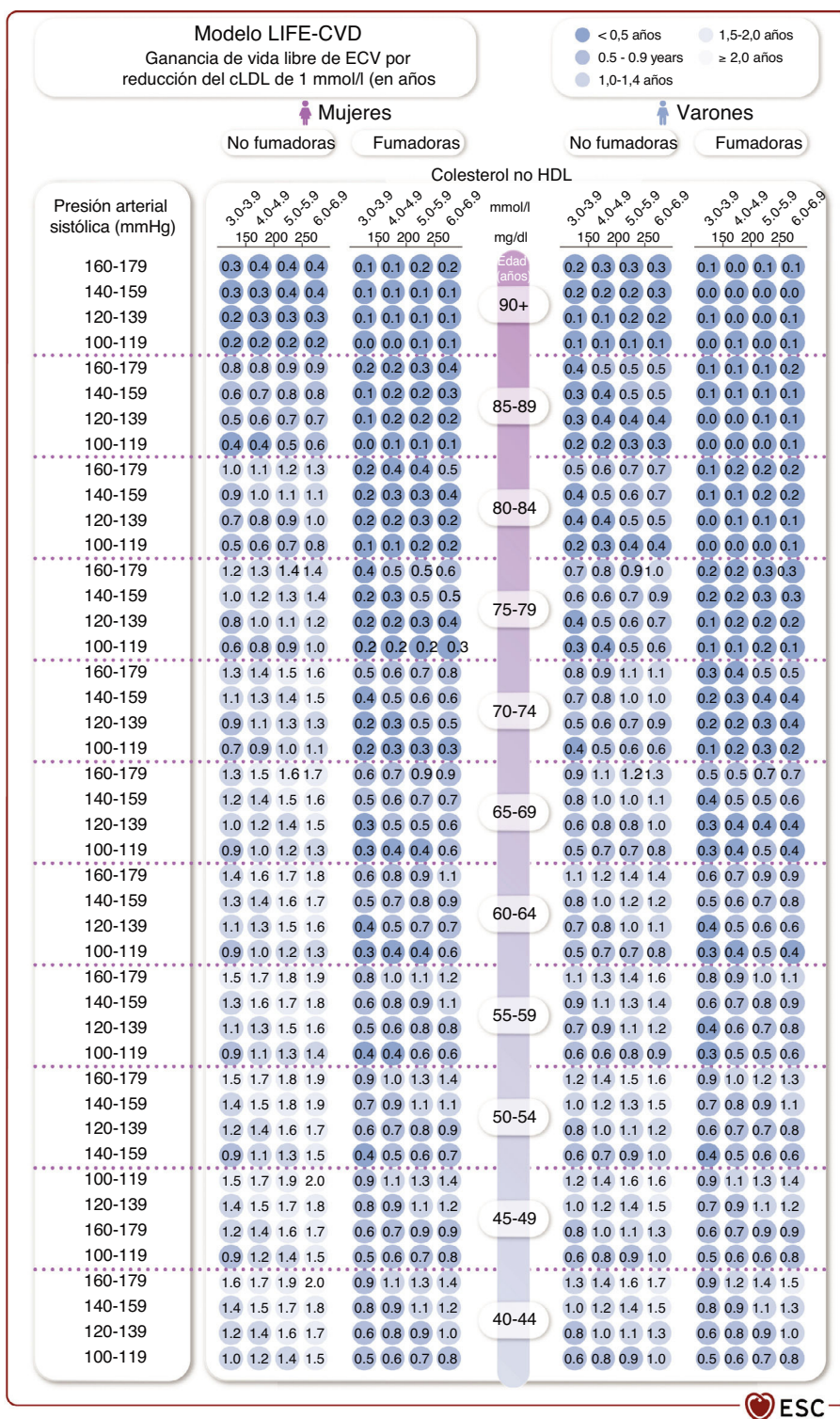
©ESC 2021

DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica;

<sup>a</sup> Recomendación de la sección 3.2.<sup>b</sup> Clase de recomendación.<sup>c</sup> Nivel de evidencia.

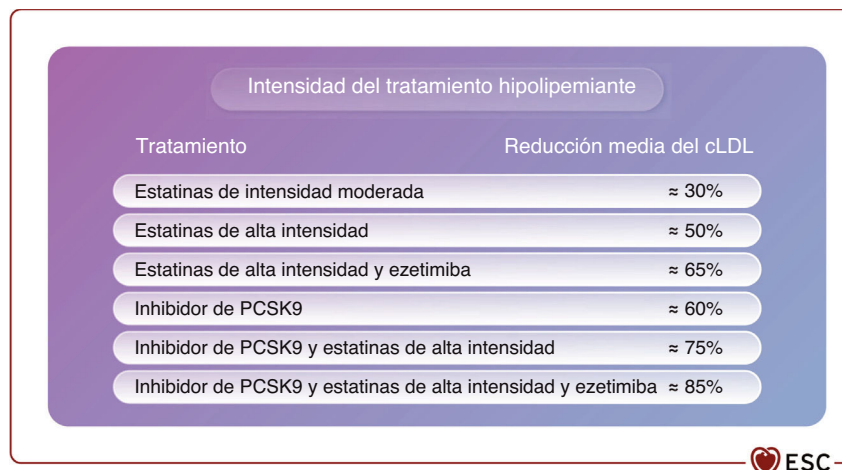
**4.6.2.1. Objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.** Los objetivos de cLDL se resumen en la tabla de recomendaciones. Ya que no todos los medicamentos se toleran bien, están disponibles o son asequibles, el tratamiento se debería centrar en la consecución de cifras de cLDL tan próximas a los objetivos como sea posible. El tratamiento debe ser una decisión conjunta entre médico y paciente.

Como ya se ha explicado, en esta guía (sección 3.2.3.1) se propone un enfoque gradual para los objetivos terapéuticos, también del cLDL ([figuras 6–8](#)). Este enfoque puede parecer nuevo, pero en realidad refleja la práctica clínica, en la que la intensificación del tratamiento se basa en los beneficios previstos, los efectos secundarios y, muy importante, las preferencias del paciente. Los objetivos lipídicos fundamentales son los mismos que en la Guía ESC/EAS de 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>3</sup>. La evidencia de estudios con tratamientos hipolipemiantes indica que un enfoque gradual no compromete la consecución de objetivos y se asocia con menos efectos secundarios y mayor satisfacción del paciente<sup>66,67</sup>. En casos específicos (pacientes en muy alto riesgo), el médico puede optar por fusionar ambos pasos y avanzar directamente al paso 2. Para las personas aparentemente sanas, el beneficio a lo largo de la vida del



**Figura 12.** Media de años sin enfermedad cardiovascular ganados por cada reducción de 1 mmol/l (40 mg/dl) del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en personas aparentemente sanas. El modelo actualmente está validado para países de riesgo bajo y moderado. El beneficio a lo largo de la vida se basa en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, PAS y colesterol no HDL. El beneficio a lo largo de la vida se expresa en «media de expectativa de vida en años libres de infarto o ictus» ganados por disminución del cLDL de 1 mmol/l. Para reducciones del cLDL de 2 mmol/l, el efecto medio es casi el doble, y así progresivamente. El beneficio a lo largo de la vida se calcula estimando el riesgo de ECV con el modelo LIFE-CVD<sup>76</sup> multiplicado por las HR (0,78) de un metanálisis sobre el efecto hipolipemiente<sup>22</sup>. Para estimaciones individuales del beneficio a lo largo de la vida, se puede utilizar esta tabla o la versión electrónica del LIFE-CVD, evaluado en la aplicación móvil ESC CVD o en <https://u-prevent.com/>. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; colesterol no HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; LIFE-CVD: LIFETIME-perspective CardioVascular Disease; PAS: presión arterial sistólica.





**Figura 13.** Reducciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad esperadas con la politerapia. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Adaptado de Mach et al.<sup>3</sup>.

tratamiento reductor del cLDL puede servir en la toma de decisiones conjunta, junto con los factores modificadores del riesgo, las comorbilidades, las preferencias del paciente y la fragilidad. La *figura 12* puede ayudar en la toma de decisiones, ya que muestra los beneficios estimados a lo largo de la vida en años libres de ECV en relación con el perfil de riesgo de ECV total, calibrado para países de riesgo bajo a moderado.

Tras el paso 1, se debe considerar la intensificación del tratamiento con el paso 2 en todos los pacientes. Dado que cuanto más bajo, mejor, se anima a intensificar el tratamiento con liberalidad, especialmente si se utilizan dosis submáximas de estatinas genéricas (de bajo coste) y los efectos secundarios no son evidentes.

El objetivo terapéutico de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) en el paso 2 para pacientes con EA establecida o sin EA pero en muy alto riesgo es menor que el objetivo < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) de la Guía ESC de prevención de 2016<sup>2</sup>. Este objetivo se ha definido con datos de aleatorizaciones mendelianas recientes<sup>80</sup>, metanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*<sup>21</sup>, ECA como *IMPROVE-IT*<sup>515</sup> y, más recientemente, los resultados de ensayos sobre la proproteína convertasa de la subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)<sup>516–518</sup>. La clase de recomendación y el nivel de la evidencia que respalda el objetivo de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) para pacientes con EA es idéntico al de la Guía ESC/EAS de 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>3</sup>. Sin embargo, en prevención primaria para pacientes en muy alto riesgo, la clase de recomendación es menor (clase I en la GPC de dislipemias, clase IIa en esta) porque la decisión del Grupo de Trabajo sobre el objetivo de cLDL en prevención primaria fue menos unánime.

Para pacientes con EA que sufran un segundo evento vascular a los 2 años (no necesariamente del mismo tipo que el primero) durante el tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, se puede considerar un objetivo de cLDL incluso más bajo, < 1,0 mmol/l (40 mg/dl). Cabe destacar que no hay diferencias en la reducción de RR entre varones y mujeres y pacientes jóvenes y mayores (al menos hasta los 75 años) o entre pacientes con y sin DM<sup>3</sup>.

**4.6.2.2. Lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes.** No hay objetivos terapéuticos para los triglicéridos, pero valores < 1,7 mmol/l (150 mg/dl) se consideran indicativos de riesgo bajo, mientras que valores más altos indican la necesidad de buscar otros factores de riesgo.

**4.6.2.3. Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.** Hasta el momento, no se han determinado objetivos específicos de cHDL en

ensayos clínicos, aunque el cHDL bajo se asocia con riesgo (residual) en pacientes con EA. La PA y otros factores del estilo de vida, más que el tratamiento, siguen siendo una manera importante de aumentar la concentración de cHDL.

#### 4.6.3. Estrategias para el control de las dislipemias

Se deben excluir dislipemias secundarias u otras enfermedades antes de iniciar el tratamiento, ya que el tratamiento de la enfermedad subyacente puede mejorar la hiperlipemia sin necesidad de hipolipemiantes. Este es el caso del hipotiroidismo. Las dislipemias secundarias también pueden ser resultado de alcoholismo, DM, síndrome de Cushing, hepatopatías y nefropatías, así como de fármacos (p. ej., corticoides). Además, la optimización del estilo de vida es crucial para todos los pacientes con valores lipídicos por encima de los recomendados.

##### 4.6.3.1. Estrategias para el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

**4.6.3.1.1. Modificaciones de la dieta y del estilo de vida.** Los factores dietéticos influyen en el desarrollo de EA, bien directamente o a través de su impacto en factores de riesgo clásicos, como los lípidos plasmáticos, la PA o la glucemia. La evidencia de estudios epidemiológicos indica que un mayor consumo de fruta, verduras sin almidón, frutos secos, legumbres, pescado, aceites vegetales, yogur y granos integrales, junto con menor consumo de carnes rojas y procesadas, alimentos ricos en carbohidratos y sal, se asocia con una menor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>519</sup>. Más aún, la sustitución de grasas animales, incluidas las grasas lácteas, por fuentes vegetales de grasas y AGP puede disminuir el riesgo de EA<sup>407</sup>. En esta misma sección se puede encontrar recomendaciones sobre el estilo de vida más detalladas.

**4.6.3.1.2. Fármacos para el tratamiento de las dislipemias.** Los hipolipemiantes disponibles en la actualidad son los inhibidores específicos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), fibratos, secuestradores de ácidos biliares, inhibidores selectivos de la absorción del colesterol (como ezetimiba) y los más recientes inhibidores de la PCSK9. El ácido bempedoico, un inhibidor oral de la síntesis del colesterol, se ha aprobado recientemente en diversos países. Se prescribe principalmente para el tratamiento doble junto con ezetimiba para pacientes con intolerancia a las estatinas. No se esperan los resultados de los ensayos en la EA hasta 2022. Además, se ha demostrado que el inclisiran, un nuevo pequeño ácido ribonucleico de interferencia, reduce el cLDL un 50–55% con aplicación subcutánea 2 veces al año.



Estos resultados se obtuvieron en combinación con estatinas o sin otros tratamientos hipolipemiantes y con apenas efectos secundarios. El inclisiran se ha aprobado en varios países europeos. Los resultados del ensayo en EA se esperan para 2023.

Las reducciones de cLDL esperadas del tratamiento pueden variar ampliamente entre personas, y se muestran en la figura 13. Por lo tanto, se recomienda la determinación de la concentración de cLDL 4-6 semanas tras el inicio o el cambio de cualquier estrategia terapéutica.

**Recomendaciones sobre la reducción farmacológica del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes menores de 70 años (para personas de edad  $\geq$  70 años, consulte las respectivas tablas de recomendaciones)**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda prescribir estatinas de alta intensidad hasta la dosis máxima tolerada para alcanzar los objetivos de cLDL establecidos para cada grupo de riesgo específico <sup>21,520,521</sup>	I	A
Para personas menores de 70 años aparentemente sanas y con riesgo muy alto, se debe considerar un objetivo fundamental <sup>c</sup> de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales <sup>21,22,522</sup>	IIa	C
Para personas menores de 70 años aparentemente sanas y con riesgo alto, se debe considerar un objetivo fundamental <sup>c</sup> de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales <sup>21,22,522</sup>	IIa	C
Para pacientes con EA establecida, se recomienda un tratamiento hipolipemiante con un objetivo fundamental <sup>c</sup> de cLDL de < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales <sup>21,508,515–517,522</sup>	I	A
Se recomienda el tratamiento doble con ezetimiba si los objetivos no se alcanzan con la dosis máxima tolerada de estatinas <sup>515</sup>	I	B
En prevención primaria para pacientes en riesgo muy alto pero sin HF, se puede considerar la politerapia con inhibidores de la PCSK9 si el objetivo de cLDL no se alcanza con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	IIb	C
Se recomienda la politerapia con inhibidores de la PCSK9 como prevención secundaria para pacientes que no alcancen los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba <sup>516,517</sup>	I	A
Se recomienda la politerapia con inhibidores de la PCSK9 para pacientes con muy alto riesgo y HF (con EA u otro factor de riesgo importante) que no alcancen los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	I	C
Se debe considerar el ezetimiba si el tratamiento con estatinas no se tolera a cualquier dosis (incluso tras reexposición) <sup>515,523–525</sup>	IIa	B
Se puede considerar un inhibidor de la PCSK9 si el tratamiento con estatinas no se tolera a cualquier dosis (incluso tras reexposición) <sup>523,524,526</sup>	IIb	C
Se puede considerar el tratamiento doble con estatinas y un secuestrador de ácidos biliares si no se alcanzan los objetivos	IIb	C
No se recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes premenopáusicas que planeen gestar o no empleen métodos anticonceptivos adecuados	III	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EA: enfermedad aterosclerótica; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proproteína convertasa de la subtilisina/kexina tipo 9.

<sup>a</sup> Clase de recomendación.

<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

<sup>c</sup> Se recomienda un enfoque gradual para los objetivos de cLDL; véase la sección 3.2.3.1 y las figuras 6 y 7.

Adaptado<sup>3</sup>.

4.6.3.1.3. *Estatinas*. Las estatinas disminuyen el cLDL, por lo que reducen la morbilidad y la mortalidad de la EA, así como la necesidad de intervenciones coronarias. Las estatinas también disminuyen los triglicéridos y pueden reducir el riesgo de pancreatitis. Por lo tanto, son el medicamento de primera elección para pacientes con aumento del riesgo de EA<sup>3</sup>.

4.6.3.1.3.1. *Reacciones adversas, interacciones y adherencia al tratamiento con estatinas*. El efecto adverso más frecuente del tratamiento con estatinas es la miopatía, pero sucede poco. En un metanálisis se descartó la contribución de las estatinas al aumento en la mortalidad no cardiovascular<sup>522</sup>. El aumento de la glucemia y la HbA<sub>1c</sub> (es decir, aumento del riesgo de DM2) puede ocurrir tras el inicio del tratamiento y dependen de la dosis, en parte relacionada con una ligera ganancia ponderal, pero los beneficios de las estatinas superan los riesgos para la mayoría de los pacientes<sup>527</sup>. La adherencia a los cambios en el estilo de vida tras la prescripción de estatinas debería disminuir el riesgo de DM. Puede producirse un aumento de enzimas hepáticas durante el tratamiento con estatinas, pero suele ser reversible. La monitorización sistemática de las enzimas hepáticas no está indicada. Aunque un 5-10% de los pacientes tratados con estatinas informan de mialgia, en la mayoría de los casos no se puede atribuir a las estatinas<sup>3</sup>. El riesgo de miopatía (síntomas musculares graves) puede minimizarse identificando a los pacientes vulnerables o evitando las interacciones de las estatinas con grupos farmacológicos específicos. La rabdomiolisis es extremadamente rara. Teniendo en cuenta que las estatinas se prescriben a largo plazo, las posibles interacciones con otros medicamentos obligan a una vigilancia extrema y continua, ya que muchos pacientes recibirán tratamiento farmacológico para enfermedades concomitantes. En la práctica, el tratamiento de un paciente con mialgia sin un gran aumento de los valores de creatinina se basa en ensayo y error, y suele conllevar el cambio a estatinas diferentes o el tratamiento con dosis muy bajas durante varios días a la semana, con un aumento gradual de la frecuencia y la dosis. Un algoritmo terapéutico puede ayudar en el tratamiento de estos pacientes<sup>3</sup>.

4.6.3.1.4. *Inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba)*. La combinación de estatinas con ezetimiba reporta un beneficio parecido al de los metanálisis en que se observa que la reducción del cLDL tiene beneficios independientemente del enfoque utilizado<sup>3,21</sup>. Los estudios genéticos también respaldan los efectos beneficios de la ezetimiba<sup>528</sup>. Todos estos datos apoyan la consideración del tratamiento con ezetimiba como tratamiento de segunda línea, bien en combinación con estatinas cuando no se alcance el objetivo terapéutico, bien cuando las estatinas no se puedan prescribir.

4.6.3.1.5. *Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9*. Los inhibidores de la PCSK9 (anticuerpos monoclonales para la PCSK9) disminuyen el cLDL hasta en un 60% en monoterapia o en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas u otros tratamientos hipolipemiantes como la ezetimiba. Su eficacia parece ser en gran medida independiente del tratamiento de fondo. En combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas, alirocumab y evolocumab redujeron el cLDL un 46-73% más que con placebo y un 30% más que con ezetimiba<sup>516,517</sup>. En pacientes a los que no se puede prescribir estatinas, los inhibidores de la PCSK9 combinados con ezetimiba reducen el cLDL<sup>529</sup>. Tanto el alirocumab como el evolocumab reducen efectivamente el cLDL en pacientes diabéticos, con una gran reducción de futuros eventos de EA<sup>516,517</sup>. Los inhibidores de la PCSK9 también reducen los triglicéridos, aumentan el cHDL y la apolipoproteína A-I y disminuyen la lipoproteína(a), aunque se desconoce la contribución relativa de estas modificaciones lipídicas. Los inhibidores de la PCSK9 son caros y se desconocen su rentabilidad, su seguridad a largo plazo y su efecto en la prevención primaria. Se recomienda considerar su rentabilidad

local y regional antes de implementar recomendaciones sobre su empleo. Las recomendaciones sobre el tratamiento con inhibidores de la PCSK9 se describen en las recomendaciones sobre la reducción farmacológica del cLDL. El inclisiran es un inhibidor de la síntesis hepática de PCSK9 de acción prolongada que también disminuye el cLDL considerablemente<sup>530</sup>. Queda por definir su efecto en eventos clínicos.

**4.6.3.2. Estrategias para el control de los triglicéridos plasmáticos.** Aunque el riesgo de ECV aumenta con cifras de triglicéridos en ayunas > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)<sup>531</sup>, el tratamiento farmacológico para reducirlos solo se debe considerar para pacientes con alto riesgo y triglicéridos > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) y si no se pueden reducir con modificaciones del estilo de vida. Las intervenciones farmacológicas disponibles son las estatinas, los fibratos, los inhibidores de la PCSK9 y los AGP omega 3 (especialmente el icosapento de etilo en dosis de 2-4 g/día) (véase la sección 4.3.2.4.4).

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia se encuentran más adelante.

**4.6.3.2.1. Fibratos.** Los fibratos sirven principalmente para reducir los triglicéridos y, a veces, aumentar la concentración de cHDL. La evidencia que respalda el tratamiento con estos medicamentos para la reducción de eventos cardiovasculares es escasa y, dada la evidencia a favor de las estatinas, no se recomienda el tratamiento sistemático con estos medicamentos para la prevención de la ECV<sup>3</sup>. Para prevenir la pancreatitis, con triglicéridos > 10 mmol/l (900 mg/dl) la reducción no solo debe ser farmacológica, también debe incluir la restricción del consumo de alcohol, el tratamiento de la DM y la retirada del tratamiento estrogénico, etc. Se debe considerar la derivación a un especialista para los pacientes con hipertrigliceridemia primaria grave.

Un enfoque sobre la prescripción de nutraceuticos hipolipemiantes basada en la evidencia podría mejorar la calidad del tratamiento, lo cual incluye la adherencia al tratamiento y la consecución de objetivos de cLDL en la práctica clínica. Sin embargo, debe quedar claro que todavía no hay estudios sobre los resultados que demuestren que los nutraceuticos hipolipemiantes pueden prevenir la mortalidad o la morbilidad cardiovascular<sup>532</sup>.

#### 4.6.4. Grupos importantes

##### Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con hipertrigliceridemia

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con estatinas como medicamento de primera elección para la reducción del riesgo de ECV en personas con alto riesgo e hipertrigliceridemia (triglicéridos > 2,3 mmol/l [200 mg/dl]) <sup>533</sup>	I	A
Para los pacientes que toman estatinas y están en el objetivo de cLDL con triglicéridos > 2,3 mmol (200 mg/dl), se puede considerar el fenofibrato o el bezafibrato <sup>534–536</sup>	IIb	B
Para los pacientes con riesgo alto (o superior) y triglicéridos > 1,5 mmol/l (135 mg/dl) pese al tratamiento con estatinas y los cambios en el estilo de vida, se puede considerar los AGP omega 3 (icosapento de etilo 2 × 2 g/día) en combinación con estatinas <sup>84</sup>	IIb	B

©ESC 2021

AGP: ácidos grasos poliinsaturados; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Adaptado<sup>3</sup>.

**4.6.4.1. Mujeres.** Las reducciones proporcionales por mmol/l de reducción del cLDL en los eventos vasculares mayores, eventos coronarios mayores, revascularización coronaria e ictus son similares en varones y en mujeres. Además, los efectos relativos de los hipolipemiantes distintos de las estatinas (ezetimiba e inhibidores de la PCSK9 en combinación con estatinas de alta intensidad) también son similares<sup>3</sup>.

**4.6.4.2. Pacientes ancianos (≥ 70 años).** En comparación con la Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>3</sup>, en el presente documento se aporta un único límite para identificar a las «personas ancianas» como las de edad ≥ 70 años, en lugar de 75, por coherencia con otras partes de este documento. Como resultado, la clase de recomendación y el nivel de evidencia se han modificado en algunos grupos etarios, específicamente en la categoría de pacientes de 70 a 75 años. Aunque actualmente se utiliza un único límite, es importante subrayar que todos los límites de edad son relativamente arbitrarios y que en la práctica clínica la edad biológica influye en el umbral. Por ejemplo, una persona de 75 años en muy buena forma física puede cumplir los criterios del tratamiento reservado a los menores de 70 años y viceversa, a una persona de 65 años muy frágil se la puede considerar «anciana». Las recomendaciones generales sobre tratamientos hipolipemiantes para pacientes ancianos se resumen más adelante.

La evidencia reciente ha reforzado el papel del cLDL como un factor de riesgo de EA en pacientes ancianos<sup>537</sup>. La evidencia de ensayos clínicos indica que las estatinas y otros medicamentos hipolipemiantes consiguen reducciones significativas de los eventos vasculares mayores independientemente de la edad<sup>538,539</sup>. Sin embargo, no hay evidencia tan directa sobre los beneficios de las estatinas en pacientes sin EA documentada. Por debajo de los 70 años, las estatinas se recomiendan para la prevención primaria dependiendo del nivel de riesgo. Por encima de esa edad, el inicio del tratamiento con estatinas para la prevención primaria se puede considerar cuando haya un riesgo (muy) alto, pero se recomienda explícitamente tomar en consideración otros factores, como los modificadores del riesgo, la fragilidad, la estimación del beneficio a lo largo de la vida, las comorbilidades y las preferencias del paciente (véase la sección 3.2.3.3 y la figura 12). En el caso de deterioro de la función renal o riesgo de interacción medicamentosa, se debe ajustar la dosis de estatinas con cuidado. En cuanto a los objetivos de cLDL, no hay evidencia suficiente que respalde los objetivos en prevención primaria para pacientes ancianos. Aunque el objetivo convencional de cLDL de < 2,6 mmol (100 mg/dl) puede parecer razonable, se debe esperar por los resultados de los ensayos con pacientes ancianos en prevención primaria actualmente en curso (STAREE [STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly]; clinictrials.gov registration: NCT02099123). La fragilidad, la polifarmacia y los síntomas musculares son factores relevantes que tener en consideración en pacientes ancianos.

##### Recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias de personas ancianas (≥ 70 años)

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con estatinas para personas ancianas con EA de la misma forma que para los pacientes más jóvenes <sup>538,539</sup>	I	A
Se puede considerar el inicio del tratamiento con estatinas en prevención primaria para pacientes de edad ≥ 70 años que tengan riesgo alto o superior <sup>538,539</sup>	IIb	B
Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas con una dosis baja si hay deterioro renal significativo o posibles interacciones medicamentosas	I	C

©ESC 2021

EA: enfermedad aterosclerótica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Adaptado<sup>3</sup>.

**4.6.4.3. Diabetes mellitus.** La reducción del cLDL de los pacientes diabéticos se ha asociado de manera constante con menos riesgo de ECV. Al igual que la prevención en personas aparentemente sanas, se propone un enfoque gradual para el control lipídico que dependa del riesgo, la estimación del beneficio a lo largo de la vida, las comorbilidades y las preferencias del paciente (figura 8). Los inhibidores de la PCSK9 también se pueden prescribir a pacientes diabéticos que no alcancen los objetivos de cLDL con estatinas o ezetimiba.

#### Recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias en la diabetes mellitus

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y muy alto riesgo (p. ej., con EA establecida o DOD grave <sup>c</sup> , se recomienda una intensificación del tratamiento hipolipemiente con el objetivo fundamental <sup>d</sup> de reducir el cLDL al menos un 50% y a un valor < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) <sup>21,22,522,540,541</sup>	I	A
Para los pacientes con DM2 mayores de 40 años con alto riesgo, se recomienda el tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental de reducir el cLDL al menos un 50% y a un valor < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) <sup>540,541</sup>	I	A
Para los pacientes de edad ≤ 40 años con DM1 o DM2 sin evidencia de DOD o cLDL > 2,6 mmol/l (100 mg/dl), se puede considerar el tratamiento con estatinas, a menos que no se planee una gestación	IIb	C
Se debe considerar la combinación de estatinas y ezetimiba si los objetivos de cLDL no se alcanzan <sup>515,542</sup>	IIa	B

©ESC 2021

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de recomendación.

<sup>c</sup>El DOD grave en este contexto específico implica una TFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; TFGe 46–79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria, enfermedad microvascular en al menos 3 localizaciones distintas (p. ej., albuminuria con retinopatía y neuropatía). Para más información, véase la tabla 4.

<sup>d</sup>Se recomienda un enfoque gradual para los objetivos de cLDL (véase la sección 3.2.3.1 y la figura 8).

Adaptado<sup>3</sup>.

**4.6.4.4. Enfermedad renal crónica.** Los pacientes con ERC tienen un riesgo de EA alto o muy alto y una dislipemia característica (triglicéridos altos, cLDL normal y cHDL bajo). El tratamiento solo con estatinas o combinado con ezetimiba (que permite mayores reducciones de cLDL sin aumentar la dosis de estatinas) tiene un efecto beneficioso en los eventos de EA en la ERC<sup>543</sup>. Sin embargo, para los pacientes con nefropatía en fase terminal, se recomienda no iniciar el tratamiento hipolipemiente (véase las recomendaciones más adelante). Si los pacientes con ERC en tratamiento hipolipemiente entran en fase terminal, se debe mantener el tratamiento.

#### Recomendaciones sobre el tratamiento lipídico para pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, estadios 3-5)

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con estatinas o el tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba para pacientes sin diálisis diaria en estadios 3-5 de ERC <sup>525,544,545</sup>	I	A
Se debe considerar la continuación del tratamiento de los pacientes tratados con estatinas, ezetimiba o el tratamiento doble con estatinas y ezetimiba al inicio de la diálisis, especialmente si tienen EA	IIa	C
Para los pacientes con ERC y diálisis sin EA, no se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas <sup>546,547</sup>	III	A

©ESC 2021

EA: enfermedad aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Adaptado<sup>3</sup>.

**Tabla 11**

Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar de la Dutch Lipid Clinic Network.

Criterio (escoja solo una puntuación por grupo, la más alta aplicable; el diagnóstico se basa en el total de puntos obtenidos)	Puntos
<b>1. Antecedentes familiares</b>	
Familiares de primer grado con enfermedad coronaria o vascular prematura (varones de edad < 55 años y mujeres < 60) o familiar de primer grado con cLDL por encima del percentil 95	1
Familiar de primer grado con xantoma tendinoso o arco corneal o menores de 18 años con cLDL por encima del percentil 95	2
<b>2. Anamnesis</b>	
Paciente con EC prematura (varón menor de 55 años y mujer menor de 60)	2
Pacientes con enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica (varones menores de 55 años y mujeres menores de 60)	1
<b>3. Examen físico</b>	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
<b>4. Concentración de cLDL (sin tratamiento)</b>	
cLDL ≥ 8,5 mmol/l (326 mg/dl)	8
cLDL 6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5
cLDL 5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
cLDL 4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1
<b>5. Análisis de ADN</b>	
Mutación funcional de los genes <i>LDLR</i> , <i>apolipoproteína B</i> o <i>PCSK9</i>	8
El diagnóstico «final» de HF requiere más de 8 puntos	
El diagnóstico de HF «probable» requiere 6–8 puntos	
El diagnóstico de HF «posible» requiere 3–5 puntos	

©ESC 2021

ADN: ácido desoxirribonucleico; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

**4.6.4.5. Hipercolesterolemia familiar.** Se puede identificar a los pacientes que pueden padecer dislipemias genéticas, como la HF heterocigota, por las alteraciones lipídicas importantes o los antecedentes familiares (tabla 11). Un cLDL > 4,9 mmol (190 mg/dl) en pacientes sin tratamiento previo requiere la evaluación minuciosa de HF. Sin embargo, en presencia de EA prematura o antecedentes familiares, se debe considerar la posibilidad de HF con cifras de cLDL menores. Además de las pruebas genéticas (no siempre accesibles) se recomienda utilizar los criterios del Dutch Clinical Lipid Network (tabla 11) para identificar posibles HF. La HF heterocigota es infrecuente y siempre se debe derivar a expertos en lipidos.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con HF se pueden encontrar en la Guía de la ESC/EAS de 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>3</sup>.

## 4.7. Presión arterial

La hipertensión es una de las principales causas evitables de morbilidad y mortalidad prematuras. Afecta a más de 150 millones de personas en Europa y a más de mil millones en el mundo, con una prevalencia de un ~30–45% de los adultos, que aumenta con la edad hasta más del 60% de los mayores de 60 años y representa

## Resumen de recomendaciones sobre el tratamiento clínico de la hipertensión

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Clasificación de la PA</b>		
Se recomienda la clasificación de la PA en óptima, normal y normal-alta o grados 1-3 de hipertensión, según la PA en consulta	I	C
<b>Diagnóstico de hipertensión</b>		
Se recomienda basar el diagnóstico de hipertensión en:		
Mediciones de PA repetidas en consulta, en más de una cita, excepto cuando la hipertensión sea grave (p. ej., grado 3 y sobre todo en pacientes con alto riesgo)	I	C
o		
PA fuera de consulta con MAPA o AMPA cuando sea posible	I	C
<b>Evaluación del daño orgánico mediado por hipertensión</b>		
Para todos los pacientes, se recomienda determinar la creatinina sérica, la TFGe, los electrolitos y el cociente albúmina/creatinina para evaluar la presencia de daño orgánico mediado por hipertensión. Se recomienda un ECG de 12 derivaciones y una ecocardiografía para los pacientes con alteraciones electrocardiográficas y signos/síntomas de disfunción del VI. Se recomiendan la oftalmoscopia o las pruebas de imagen retinianas para los pacientes con hipertensión de grado 2-3 y para todos los hipertensos con DM <sup>548–551</sup>	I	B
<b>Parámetros para el inicio del tratamiento hipotensor</b>		
Se recomienda iniciar el tratamiento según el riesgo de ECV absoluto, los beneficios a lo largo de la vida estimados y la presencia de daño orgánico mediado por hipertensión para la hipertensión grado 1 <sup>552,553</sup>	I	C
Se recomienda el tratamiento farmacológico para los pacientes con hipertensión de grado 2 o superior <sup>4,552</sup>	I	A
<b>Objetivos de PA en consulta</b>		
Se recomienda que el primer objetivo terapéutico sea disminuir la PA a < 140/90 mmHg en todos los pacientes y luego ajustar los objetivos según la edad y las comorbilidades específicas <sup>552,554</sup>	I	A
Se recomienda un objetivo fundamental en la franja de 120-130 mmHg para la mayoría de los pacientes de 18-69 años en tratamiento <sup>552,554–556</sup>	I	A
Se recomienda que el objetivo de la PAS sea < 140, e incluso < 130 si se tolera, para los pacientes de 70 o más años en tratamiento <sup>552,554,557</sup>	I	A
Se recomienda reducir la PAD de todos los pacientes en tratamiento a < 80 mmHg <sup>555,558,559</sup>	I	A
<b>Tratamiento de la hipertensión: intervenciones en el estilo de vida</b>		
Se recomiendan intervenciones en el estilo de vida para toda persona con PA normal-alta o superior <sup>c</sup>	I	A
<b>Tratamiento farmacológico de la hipertensión</b>		
Para la mayoría de los pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos, preferiblemente en un único comprimido. Las excepciones son los pacientes frágiles o de edad avanzada y aquellos con hipertensión grado 1 de bajo riesgo (especialmente con PAS < 150 mmHg) <sup>560–565</sup>	I	B

(Continuación)

## Resumen de recomendaciones sobre el tratamiento clínico de la hipertensión

Se recomienda que las combinaciones preferibles incluyan un bloqueador del SRA (p. ej., un IECA o ARA-II) con un BCC o un diurético, pero se puede utilizar otras combinaciones de los 5 grandes grupos (IECA o ARA-II, bloqueadores beta, BCC, tiacidas o diurético tiacídico) <sup>566–569</sup>	I	A
Si no se logra controlar la PA con tratamiento doble, se recomienda instaurar tratamiento triple, por lo general un bloqueador del SRA con un BCC y un diurético, preferiblemente combinados en un único comprimido <sup>563,570,571</sup>	I	A
Si no se logra controlar la PA con tratamiento triple, se recomienda agregar al tratamiento espirolactona o, si no se tolera, otros diuréticos como amilorida o dosis más altas de otros diuréticos, un bloqueador alfa o un bloqueador beta o clonidina <sup>555,572–574</sup>	I	B
No se recomienda la combinación de dos bloqueadores del SRA <sup>575,576</sup>	III	A
<b>Tratamiento del riesgo de ECV de los pacientes hipertensos</b>		
Se recomienda el tratamiento con estatinas para muchos pacientes hipertensos <sup>d</sup>	Sección 4.6	
Se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario en prevención secundaria para pacientes hipertensos <sup>e</sup>	Sección 4.9	

©ESC 2021

AMPA: automedición domiciliar de la presión arterial; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ECG: electrocardiograma; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.<sup>b</sup>Nivel de evidencia.<sup>c</sup>Más información en la sección 4.3.<sup>d</sup>Más información en la sección 4.6.<sup>e</sup>Más información en la sección 4.9.

~10 millones de muertes al año en el mundo<sup>577</sup>. A pesar de la gran cantidad de evidencia sobre la efectividad de los tratamientos hipotensores en la reducción del riesgo de ECV y muerte, la detección, el tratamiento y el control de la PA en Europa y en el mundo siguen siendo deficientes<sup>578</sup>.

Esta sección engloba las recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión aplicables a la práctica habitual de la atención primaria y secundaria. Para más información y recomendaciones sobre casos complejos y atención terciaria, está disponible la Guía de la ESC/ESH de 2018 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>4</sup>.

### 4.7.1. Definición y clasificación de la hipertensión

La PA se clasifica según la determinada en consulta en sedestación (tabla 12), cuyos valores se corresponden aproximadamente a las cifras medias de MAPA o AMPA de la tabla 13.

### 4.7.2. Determinación de la presión arterial

4.7.2.1. *Determinación de la presión arterial en consulta.* La PA se debe determinar en condiciones estandarizadas utilizando técnicas auscultatorias o dispositivos (semi)automáticos validados, como se describe en la tabla 14.



**Tabla 12**  
Categorías de presión arterial en sedestación determinada en consulta<sup>a</sup>.

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado 3	≥180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada <sup>b</sup>	≥140	y	> 90

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.  
<sup>a</sup>La categoría de PA se define según la PA en sedestación tomada en consulta y por el valor más alto de PA, bien sistólica o diastólica.  
<sup>b</sup>Solo sistólica.

**Tabla 13**  
Definiciones de hipertensión según la presión arterial en consulta, ambulatoria y domiciliaria.

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA en consulta <sup>a</sup>	≥140	y/o	≥90
PA ambulatoria			
Media durante el día (o en vigilia)	≥135	y/o	≥85
Media durante la noche (o el sueño)	≥120	y/o	≥70
Media de 24 h	≥130	y/o	≥80
PA domiciliaria media	≥135	y/o	≥85

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

4.7.2.2. *Determinación de la presión arterial en consulta sin supervisión.* Las determinaciones automatizadas de la PA en consulta repetidas pueden mejorar la reproducibilidad de la determinación de la PA. Si el paciente está sentado solo y sin observación, la PA en consulta sin supervisión puede reducir o eliminar el «efecto bata blanca», y los valores de PA en estas condiciones suelen ser más bajos que los de la PA en consulta convencional y más parecidos a la MAPA durante el día o los valores de AMPA. Hay poca información sobre el valor pronóstico de los valores de PA en consulta sin supervisión<sup>4</sup>.

4.7.2.3. *Monitorización ambulatoria de la presión arterial.* La MAPA es la media de determinaciones automáticas de la PA durante el día y la noche en 24 h. La MAPA es mejor predictor del daño orgánico mediado por hipertensión y de los desenlaces clínicos que la PA en consulta e identifica la hipertensión clínica aislada (efecto de «bata blanca») y la hipertensión enmascarada (véase más adelante). Los umbrales diagnósticos de la hipertensión son menores con MAPA que con la determinación en consulta (tabla 12)<sup>4</sup>.

4.7.2.4. *Automedición domiciliaria de la presión arterial.* Es la media de todas las determinaciones de PA llevadas a cabo con un monitor semiautomático validado durante al menos 3 días consecutivos (preferiblemente 6-7 días) con determinaciones durante la mañana y la tarde, en sedestación y en una habitación tranquila tras 5 min en reposo. Los umbrales para el diagnóstico de hipertensión con la automedición domiciliaria de la presión arterial (AMPA) son más bajos que los umbrales para la PA en

**Tabla 14**  
Consideraciones sobre la determinación de la presión arterial.

Los pacientes deben estar sentados y cómodos en un ambiente tranquilo con al menos 5 min de reposo antes de la determinación de la PA
Se deben registrar 3 determinaciones, con 1-2 min de diferencia si las determinaciones adicionales a la primera difieren en más de 10 mmHg. La PA se registra como la media de las últimas 2 determinaciones
Se puede llevar a cabo determinaciones adicionales en pacientes con PA inestable debido a arritmias como los pacientes con FA, en quienes se debe emplear técnicas auscultatorias, ya que los dispositivos automáticos no están validados para la determinación de la PA en la FA
Se debe usar un manguito estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo) para la mayoría de los pacientes, pero se pueden utilizar manguitos más grandes (circunferencia del brazo > 32 cm) y más pequeños (circunferencia del brazo < 26 cm)
El manguito se debe colocar al nivel del corazón, con la espalda y el brazo sujetos para evitar la contracción muscular y los aumentos isométricos de la PA dependientes del ejercicio
Cuando las técnicas auscultatorias, se debe usar las fases I y V (reducción repentina/desaparición) de los ruidos de Korotkoff para identificar la PAS y la PAD respectivamente
Se debe determinar la PA en ambos brazos en la primera visita para identificar diferencias entre ellos. Se debe usar como referencia el brazo con valores superiores
Se debe determinar la PA en pie tras 1 y 3 min de sedestación en la primera determinación de todos los pacientes para descartar hipotensión ortostática. En las citas posteriores de personas de edad avanzada, diabéticos o con otras enfermedades en las que la hipotensión ortostática pueda ser frecuente, se debe considerar también la PA en decúbito y ortostática. La hipotensión ortostática puede ocurrir menos de 1 min tras la incorporación y puede ser difícil de detectar con técnicas de determinación convencionales
Se debe registrar la frecuencia cardíaca y la palpación del pulso para descartar arritmias

FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

consulta (tabla 12). Que los pacientes se determinen la PA puede tener un efecto beneficioso en la adherencia a la medicación y el control de la PA<sup>4</sup>.

Las recomendaciones clínicas para la AMPA se presentan en la tabla 15.

#### 4.7.3. Cribado y diagnóstico de la hipertensión

Preferiblemente, se debería cribar a todos los adultos para detectar hipertensión<sup>578,579</sup>, pero la mayoría de los países carecen de los recursos y las infraestructuras necesarios. Esta guía recomienda oficialmente el cribado oportunista, al menos de las personas susceptibles, como aquellas con sobrepeso o antecedentes familiares de hipertensión (véase la sección 3.1).

Cuando se sospeche hipertensión, el diagnóstico se debe confirmar por determinaciones de PA en consulta repetidas durante varias citas o con MAPA o AMPA de 24 h (figura 14).

4.7.3.1. *Hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada.* La hipertensión clínica aislada se define como una PA elevada en consulta con cifras normales en la MAPA o la AMPA. Se presenta en un 30-40% de los pacientes. El riesgo asociado con la hipertensión de bata blanca es menor que con la hipertensión sostenida, pero podría ser más alta que la normotensión. Las personas con hipertensión de bata blanca deben recibir asesoramiento sobre el estilo de vida para reducir su riesgo cardiovascular y se les debe ofrecer la determinación de la PA al menos cada 2 años con MAPA o

**Tabla 15**

Indicaciones para la monitorización de la presión arterial domiciliar o en consulta ambulatoria.

Enfermedades en las que es más habitual la hipertensión de bata blanca, por ejemplo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión de grado 1 durante la determinación de la PA en consulta</li> <li>• PA muy elevada en consulta sin daño orgánico mediado por hipertensión</li> </ul>
Enfermedades/trastornos en que la hipertensión enmascarada es más común, por ejemplo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA normal-alta en consulta</li> <li>• Normotensión en consulta en pacientes con daño orgánico mediado por hipertensión o riesgo CV total alto</li> </ul>
Hipotensión ortostática y posprandial en pacientes sin tratamiento
Evaluación de la hipertensión resistente
Evaluación del control de la PA, especialmente en los pacientes con más riesgo
Respuesta exagerada de la PA al ejercicio
Cuando haya una variación considerable de la PA en consulta
Evaluación de los síntomas compatibles con hipotensión durante el tratamiento
Indicaciones específicas para AMPA en lugar de MAPA:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de los valores nocturnos de PA y si hay caídas de PA (p. ej., sospecha de hipertensión nocturna, como apnea del sueño, ERC, DM, hipertensión endocrina o disfunción autonómica)</li> </ul>

©ESC 2021

AMPA: automedición domiciliar de la presión arterial; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

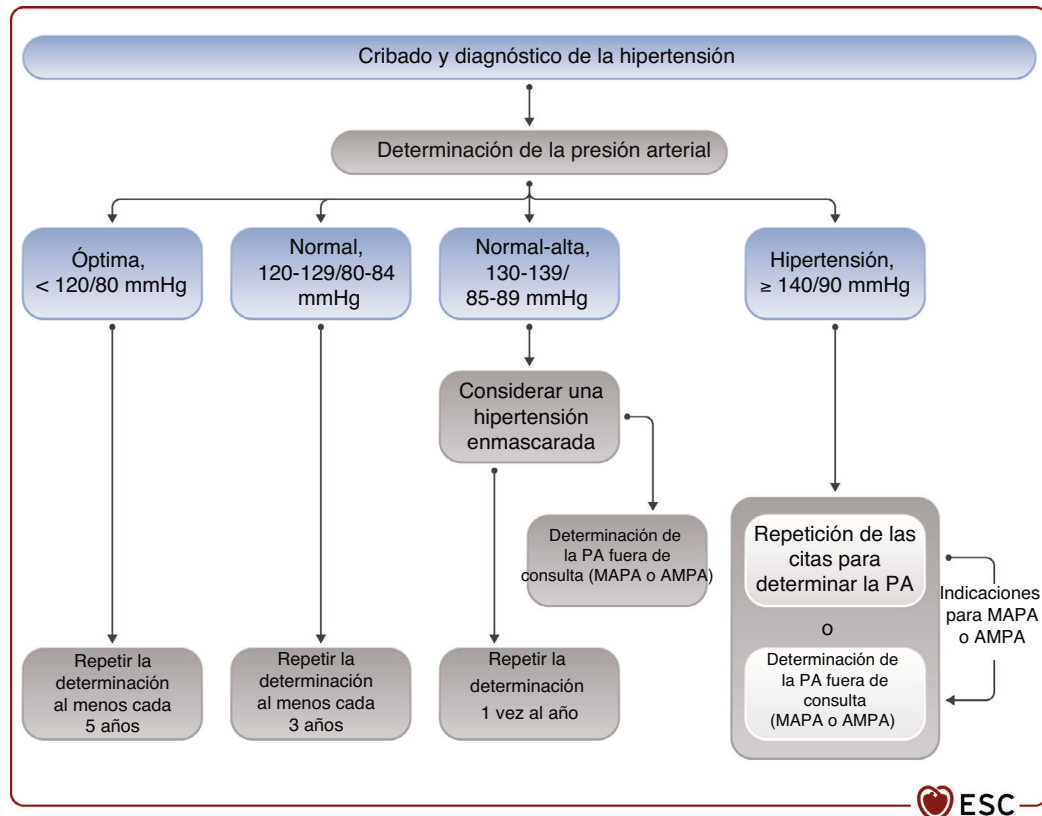
AMPA debido a las altas tasas de transición a hipertensión esencial. No está indicado por sistema el tratamiento farmacológico para la hipertensión de bata blanca.

La hipertensión enmascarada hace referencia a pacientes con normotensión en consulta pero una PA elevada en MAPA o AMPA. Estos pacientes suelen tener daño orgánico mediado por hipertensión y un riesgo cardiovascular equivalente al de la hipertensión esencial. Es más común en pacientes jóvenes o con normotensión en consulta. Se recomiendan cambios en el estilo de vida para la hipertensión enmascarada, y se debe considerar el tratamiento farmacológico para controlar la PA «fuera de la consulta», con monitorización periódica de la PA, habitualmente con AMPA.

#### 4.7.4. Evaluación clínica y estratificación del riesgo de los pacientes con hipertensión

Las pruebas diagnósticas habituales para los pacientes con hipertensión se muestran en la [tabla 16](#). Además de la exploración clínica, este proceso está dirigido a:

- Evaluar los factores de riesgo de EA (véase la sección 3.2) o la presencia de enfermedades cardíacas, vasculares o renales.
- Detectar evidencia de daño orgánico mediado por hipertensión, como hipertrofia del VI, nefropatía o retinopatía.
- Considerar las potenciales causas secundarias de hipertensión, como enfermedad cardiorenal, hiperaldosteronismo o feocromocitoma ([tabla 17](#)). Además, evaluar cuidadosamente el consumo de drogas (p. ej., cocaína), fármacos que puedan elevar la PA (como la ciclosporina o los simpaticomiméticos), regaliz,



**Figura 14.** Cribado y diagnóstico de la hipertensión. AMPA: automedición domiciliar de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

**Tabla 16**

Pruebas sistemáticas para pacientes con hipertensión.

Pruebas sistemáticas
Hemoglobina y/o hematocrito
Glucosa en ayunas y HbA <sub>1c</sub>
Lípidos en sangre: colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos
Potasio y sodio en sangre
Ácido úrico en sangre
Creatinina en sangre y TFG
Pruebas de función hepática
Análisis de orina: microscópico, proteína urinaria por tira reactiva o, preferentemente, cociente albúmina/creatinina
ECG de 12 derivaciones

©ESC 2021

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 17**

Características de los pacientes que incrementan la sospecha de hipertensión secundaria.

Características
Pacientes jóvenes (edad < 40 años) con hipertensión de grado 2 o inicio de hipertensión de cualquier grado en la infancia
Empeoramiento agudo de la hipertensión en pacientes con normotensión estable documentada previamente
Hipertensión resistente (PA descontrolada a pesar del tratamiento con dosis óptimas o las máximas toleradas de 3 o más medicamentos que incluyan un diurético, confirmadas por AMPA o MAPA)
Hipertensión grave (grado 3) o emergencia hipertensiva
Extenso daño orgánico mediado por hipertensión
Características clínicas o bioquímicas que indican hipertensión de causa endocrina o ERC
Características clínicas que indican AOS
Síntomas que indican feocromocitoma o antecedentes familiares de feocromocitoma

©ESC 2021

AMPA: automedición domiciliar de la presión arterial; AOS: apnea obstructiva del sueño; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial. Adaptado de<sup>4</sup>.

etc. Otras fuentes ofrecen más detalles sobre las pruebas diagnósticas por sospecha de hipertensión secundaria<sup>4</sup>.

Para los pacientes con alteraciones electrocardiográficas, se recomienda una ecocardiografía, que se debe considerar cuando el resultado pueda afectar a las decisiones clínicas. Se recomienda la oftalmoscopia en hipertensión de grado 2 o 3 y para todo paciente con DM. No se recomiendan la determinación sistemática de otros biomarcadores y las pruebas de imagen vascular<sup>548–551</sup>.

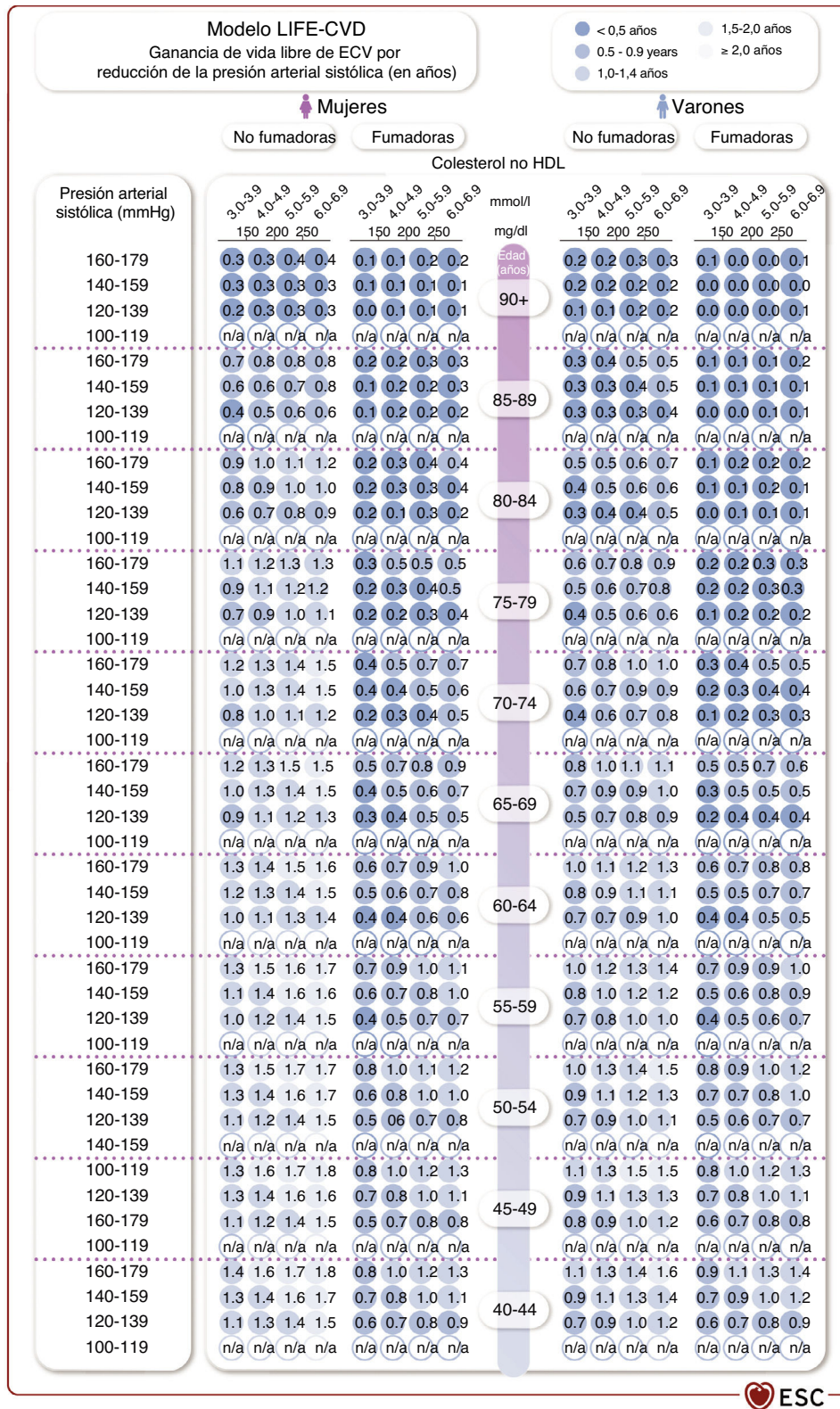
#### 4.7.5. Tratamiento de la hipertensión

El tratamiento de la hipertensión conlleva intervenciones en el estilo de vida para todos los pacientes y el tratamiento farmacológico para casi todos.

4.7.5.1. *Intervenciones en el estilo de vida para disminuir la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular.* Las intervenciones en el estilo de vida están indicadas para todo paciente con PA normal-alta o hipertensión porque pueden retrasar la necesidad del tratamiento farmacológico o complementar el efecto hipotensor del tratamiento farmacológico. Más aún, la mayoría de las intervenciones en el estilo de vida tienen beneficios para la salud más allá de su efecto hipotensor. Se trata en extenso sobre el estilo de vida en la sección 4.3.

4.7.5.2. *Inicio del tratamiento farmacológico.* Las decisiones sobre el tratamiento farmacológico en la prevención de la ECV se basan principalmente en el riesgo de ECV absoluto, los factores modificadores del riesgo, las comorbilidades, el beneficio estimado del tratamiento, la fragilidad y las preferencias del paciente. El tratamiento farmacológico para la hipertensión de grado 1 (PAS 140–159 mmHg) tiene un nivel de evidencia A para la reducción del riesgo de ECV. Sin embargo, en pacientes más jóvenes, el riesgo de ECV absoluto a 10 años suele ser bajo y se debe considerar los beneficios del tratamiento de por vida y comunicarlos antes de iniciar el tratamiento (figura 6 y sección 3.2.3.6). En muchos de estos casos, el beneficio absoluto a lo largo de la vida por cada 10 mmHg de reducción de la PAS es de moderado a alto (figura 15) (el beneficio absoluto se ha calibrado en países con riesgo de ECV de bajo a moderado). Además, la presencia de daño orgánico mediado por hipertensión obliga al tratamiento de la hipertensión de grado 1. Se recomienda el tratamiento para la hipertensión de grado 2 (PAS > 160 mmHg) no solo porque el beneficio a lo largo de la vida de la reducción de la PA es grande para casi todos estos pacientes, sino que también es importante la reducción del riesgo de daño orgánico mediado por hipertensión, que puede dar lugar a otras morbilidades como nefropatía, ictus hemorrágico e IC.

4.7.5.3. *Objetivos de presión arterial terapéuticos.* Cuando se instaure el tratamiento farmacológico, el objetivo es disminuir la PA hasta alcanzar objetivos en 3 meses. La evidencia actual indica que los objetivos de PA en la versión anterior de esta guía<sup>2</sup> eran demasiado conservadores, especialmente para pacientes de edad avanzada. Siguiendo el enfoque por pasos (sección 3.2.3.1), ahora se recomienda que el primer paso de tratamiento de todos los pacientes tratados sea una PAS < 140 mmHg y una PA diastólica (PAD) < 80 mmHg<sup>552,554</sup>. El intervalo objetivo fundamental de la PAS para pacientes jóvenes (18–69 años) es 120–130 mmHg, aunque algunos pacientes tratados pueden conseguir con seguridad cifras de PAS por debajo de estos valores y, si se tolera bien, no hay necesidad de retirar el tratamiento<sup>552,554–556</sup>. El objetivo fundamental de PAS para los pacientes de 70 o más años es < 140 mmHg, y hasta 130 mmHg si se tolera<sup>552,554,557,580</sup>. Este cambio en el intervalo de cifras objetivo de PA para personas de edad avanzada en comparación con las Guía de la ESC de 2016<sup>2</sup> está respaldado por la evidencia de que muchos pacientes ancianos pueden conseguir con seguridad estos objetivos terapéuticos, que se asocian con reducciones significativas del riesgo de ictus grave, IC y muerte cardiovascular<sup>557,580</sup>. También toma en consideración que incluso las PAS más bajas en el grupo de tratamiento intensivo del ensayo SPRINT (media, 124 mmHg) probablemente reflejan el intervalo habitual de la PAS en consulta, 130–139 mmHg<sup>555</sup>. Sin embargo, se reconoce que la evidencia que respalda objetivos más estrictos es menos contundente en caso de personas muy ancianas (> 80 años) y pacientes frágiles. Además, en los muy ancianos y sobre todo los pacientes frágiles, puede ser difícil conseguir los objetivos de PA recomendados debido a la mala tolerancia o la dificultad de obtener mediciones de alta calidad, por lo que vigilar la tolerabilidad y los efectos adversos es de vital importancia en estas poblaciones<sup>580</sup>.



**Figura 15.** Beneficios a lo largo de la vida de reducir la presión arterial 10 mmHg para personas aparentemente sanas según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad. El modelo actualmente está validado para países de riesgo bajo y moderado. El beneficio a lo largo de la vida expresado en «media de años de expectativa de vida sin infarto de miocardio o ictus» ganados por la reducción de 10 mmHg de la PAS. El beneficio a lo largo de la vida se calcula estimando el riesgo de ECV con el modelo LIFE-CVD multiplicado por las HR (0,80) de un metanálisis sobre el efecto hipotensor. Para disminuciones de la PAS de 20 mmHg, el efecto medio es casi el doble, etc. Para estimaciones individuales del beneficio a lo largo de la vida, se puede utilizar esta tabla o la versión electrónica del LIFE-CVD, evaluado en la aplicación móvil ESC CVD o en <https://u-prevent.com/>. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; colesterol no HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; LIFE-CVD: LIFETIME-perspective CardioVascular Disease; NP: no procede; PAS: presión arterial sistólica.



**Tabla 18**

Intervalos de presión arterial en consulta objetivo recomendados. El primer paso para todos los grupos es reducir la presión arterial sistólica a < 140 mmHg. Los siguientes objetivos óptimos se listan a continuación.

Grupo etario	Intervalos objetivo del tratamiento de la PAS en consulta				
	Hipertensión	+DM	+ERC	+EC	+Ictus/AIT
18-69 años	120-130	120-130	<140-130	120-130	120-130
	Una PAS inferior es aceptable si se tolera				
≥70 años	<140 y hasta 130 mmHg si se tolera				
	Una PAS inferior es aceptable si se tolera				
Objetivo del tratamiento de la PAD en consulta	<80 mmHg para todos los pacientes tratados				

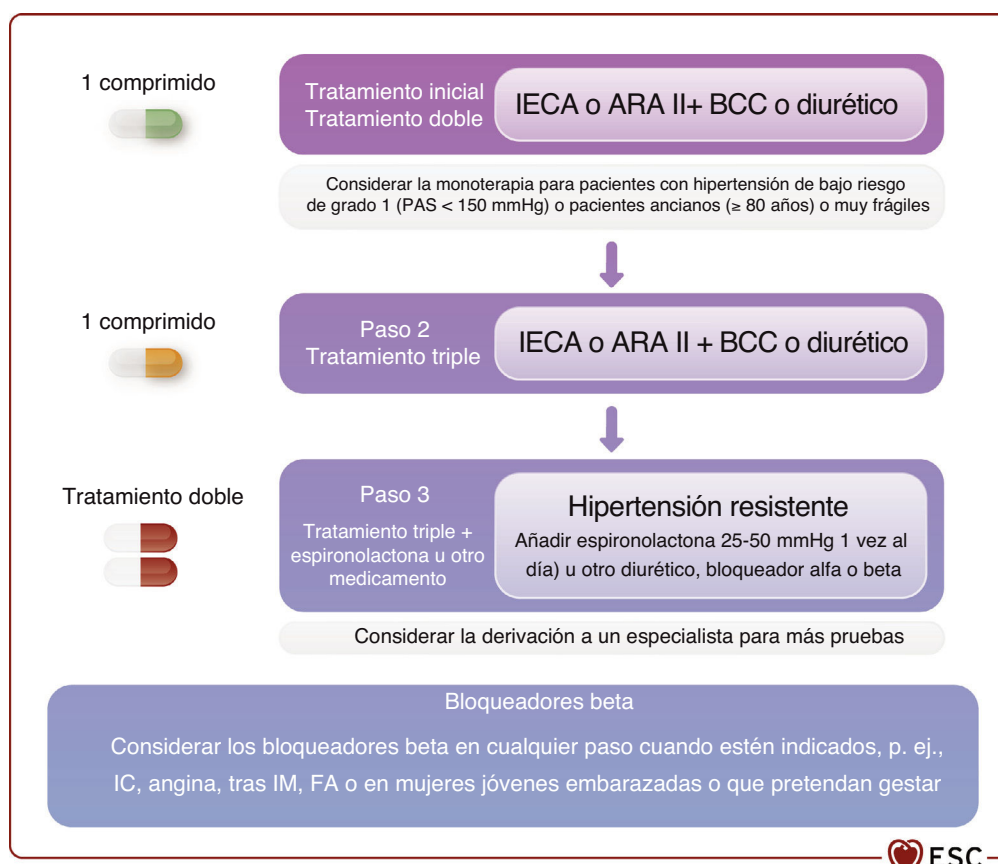
AIT: accidente isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

En comparación con la Guía de la ESC/ESH de 2018 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión<sup>4</sup>, se ha modificado de 65 a 70 años el umbral para identificar a los pacientes «de edad avanzada» por coherencia con otros apartados de esta guía. Aunque se ofrece un único umbral, es importante señalar que en la práctica clínica la edad biológica influye en él. Por ejemplo, una persona de 75 años en muy buena forma física puede cumplir los requisitos del tratamiento reservado para los menores de 70 años y viceversa, a una persona de 65 años muy frágil se la puede considerar «anciana».

Los objetivos de PA para subgrupos de pacientes con diversas comorbilidades se muestran en la [tabla 18](#).

4.7.5.3.1. *Objetivos de presión arterial por MAPA y AMPA.* No hay ensayos clínicos de resultados que hayan utilizado la MAPA o la AMPA para guiar el tratamiento. Por lo tanto, los objetivos de PA con estos sistemas están extrapolados de datos observacionales. Una PAS en consulta de 130 mmHg con tratamiento probablemente se corresponda con una PAS de 24 h de 125 mmHg o una PAS < 130 mmHg por AMPA<sup>4</sup>.

4.7.5.4. *Tratamiento farmacológico de la hipertensión.* El factor más importante para el beneficio es la magnitud de la reducción de la PA. Raramente se conseguirá el control óptimo de la PA con monoterapia.



**Figura 16.** Estrategia farmacológica básica para la hipertensión. Este algoritmo está recomendado para la mayoría de los pacientes con daño orgánico mediado por hipertensión, DM, enfermedad cerebrovascular y EAP. ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; FA: fibrilación auricular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

**Tratamientos combinado con dos fármacos desde el inicio.** Se debe considerar como el inicial de referencia para la hipertensión<sup>560–563,565,581</sup>. Las únicas excepciones serían los pacientes con una PA basal cercana al objetivo recomendado, que podrían alcanzar el objetivo con un único medicamento, o personas de edad muy avanzada (> 80 años) o muy frágiles, que podrían tolerar mejor una reducción menos intensa de la PA. La combinación inicial, incluso en dosis bajas, es más efectiva para la reducción de la PA que la monoterapia<sup>560,561,565</sup>, reduce antes la PA y, por lo tanto, se obtiene una respuesta más homogénea<sup>560,565</sup>. Más aún, la combinación de inicio no aumenta el riesgo de efectos adversos<sup>560–563,565</sup>. Iniciar el tratamiento combinado también ayuda a combatir la inercia terapéutica por la que solo se trata a los pacientes con un medicamento pese a un control inadecuado de la PA<sup>562</sup>.

**Estrategia de un comprimido para la hipertensión.** La mala adherencia a los medicamentos hipotensores es una de las principales causas del mal control de la PA y se relaciona directamente con el número de comprimidos<sup>581</sup>. La terapia combinada en un solo comprimido con un único comprimido (si está disponible) es preferible y mejora el control de la PA de la mayoría de los pacientes<sup>560–565</sup>.

**Tratamiento farmacológico recomendado y algoritmo para el tratamiento.** Las 5 principales clases de hipotensores han mostrado beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares: los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), los bloqueadores beta, los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) y las tiacidas o los diuréticos tiacídicos<sup>582</sup>. La figura 16 muestra un reciente algoritmo para la recomendación de tratamientos basado en la mejor evidencia disponible, consideraciones pragmáticas (como la disponibilidad de comprimidos combinados) y razonamientos fisiopatológicos<sup>4</sup>. El tratamiento preferible para la mayoría de los pacientes con hipertensión es la combinación de un IECA o un ARA-II con un BCC o tiacidas/diuréticos tiacídicos<sup>566–569</sup>. Para los pacientes que requieran tratamiento triple, se debe utilizar una combinación de IECA o ARA-II, BCC y tiacidas/tiacídicos<sup>563,570,571</sup>. Los bloqueadores beta se deben utilizar con indicaciones especiales (p. ej., angina, tras infarto de miocardio, arritmia o IC-Fer, o como alternativa a los IECA o ARA-II para mujeres en edad fértil)<sup>582</sup>. No se recomienda combinar un IECA y un ARA-II, pues no producen beneficios adicionales en los resultados y aumentan el riesgo de daño<sup>575,576</sup>. Se recomiendan modificaciones específicas del algoritmo de tratamiento para los pacientes con EC, ERC, IC y FA<sup>4</sup>.

#### 4.7.6. Hipertensión resistente

La hipertensión resistente se define como una PA descontrolada a pesar del tratamiento con las dosis óptimas o mejor toleradas de 3 o más fármacos que incluyan un diurético, confirmada con MAPA o AMPA. Es probable que la prevalencia de la hipertensión resistente se aproxime a menos del 10% de los pacientes hipertensos en tratamiento. La espironolactona es el fármaco más efectivo para disminuir la PA en la hipertensión resistente cuando se añade al tratamiento preexistente; sin embargo, el riesgo de hiperpotasemia aumenta en pacientes con ERC y TFGe < 45 ml/min/m<sup>2</sup> y potasio en sangre > 4,5 mmol/l<sup>555,572</sup>. Los fármacos que absorben potasio reducen el riesgo de hiperpotasemia<sup>573</sup>. Cuando no se tolere la espironolactona, hay evidencia para el tratamiento con amilorida, bloqueadores alfa, bloqueadores beta o agentes de acción central como la clonidina<sup>555,572,574</sup>. La denervación renal y los tratamientos con dispositivos se podrían considerar para casos específicos y se debaten en la Guía de la ESC/ESH de 2018 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión<sup>4</sup>.

#### 4.7.7. Tratamiento de la hipertensión en mujeres

El diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión en mujeres es similar que en varones, excepto para las mujeres en edad fértil o embarazadas debido a los potenciales efectos adversos de algunos fármacos para el feto, especialmente en el primer trimestre. Además, se debe considerar el efecto de los anticonceptivos orales en el riesgo de desarrollar o empeorar la hipertensión.<sup>4</sup>

#### 4.7.8. Duración del tratamiento y el seguimiento

El tratamiento de la hipertensión suele mantenerse indefinidamente porque interrumpir el tratamiento suele dar como resultado que la PA vuelva a los valores previos al tratamiento. Para quienes hayan tenido éxito implementando cambios en el estilo de vida, es posible reducir gradualmente la dosis o el número de fármacos. Una vez la PA se ha controlado y está estable, se debería programar citas anuales e incluir el control de otros factores de riesgo, la función renal y el daño orgánico mediado por hipertensión y reforzar los cambios en el estilo de vida. Cuando a un paciente con PA controlada se le descontrola, se debe considerar la posible falta de adherencia al tratamiento. La AMPA ayuda a los pacientes a participar en el control y puede mejorar el control de la PA. La AMPA es esencial para monitorizar el control de la PA de pacientes con hipertensión clínica aislada o enmascarada. La supervisión del seguimiento del paciente involucra cada vez más a profesionales de enfermería y farmacia, y es probable que se apoye cada vez más en la telemedicina y las aplicaciones móviles.

### 4.8. Diabetes mellitus

#### Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Cribado</b>		
Se debe considerar la determinación de la HbA <sub>1c</sub> (no necesariamente en ayunas) o la glucosa en ayunas en el cribado de DM en pacientes con o sin EA <sup>583</sup>	Ila	A
<b>Estilo de vida</b>		
Se recomiendan cambios en el estilo de vida que incluyan la deshabituación tabáquica, una dieta baja en grasas saturadas y alta en fibras, AF aeróbica y entrenamiento de fuerza <sup>584</sup>	I	A
Se recomienda reducir la ingesta energética para contribuir a la pérdida de peso o prevenir la ganancia de peso lenta <sup>584</sup>	I	B
Para los pacientes que estén motivados, se debe considerar las dietas hipocalóricas con reintroducción de alimentos para las fases de mantenimiento justo tras el diagnóstico, ya que pueden llevar a la remisión de la DM <sup>585,586</sup>	Ila	A
<b>Objetivos de glucemia</b>		
Para la mayoría de los pacientes adultos con DM2 o DM2, se recomienda un objetivo de HbA <sub>1c</sub> < 7,0% (53 mmol/mol) para la reducción del riesgo de ECV y complicaciones microvasculares <sup>587,588</sup>	I	A
Para pacientes con DM de larga duración o adultos frágiles, se debe considerar objetivos de HbA <sub>1c</sub> más laxos (menos estrictos) <sup>588</sup>	Ila	B
Para los diabéticos que no sean frágiles y no tengan EA, se debe considerar un objetivo de HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5% (48 mmol/mol) en el momento del diagnóstico o en el curso de la DM2 <sup>587,588</sup>	Ila	B

(Continuación)

**Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus**

Tratamiento de la hiperglucemia y la EA o los riesgos cardiorenales		
Para la mayoría de los pacientes sin antecedentes de EA, ERC o IC, se recomienda la metformina como tratamiento de primera línea tras evaluar la función renal <sup>589</sup>	I	B
Para los pacientes con DM2 y EA, se debe considerar la metformina, a no ser que haya contraindicaciones <sup>5,590–592</sup>	Ila	B
Se debe considerar evitar las hipoglucemias y la ganancia de peso excesiva <sup>559,588,593</sup>	Ila	B
Para los pacientes con DM2 y EA, se recomienda el tratamiento con un aGLP-1 o un iSGLT2 con resultados probados para reducir el riesgo cardiovascular o los eventos cardiorenales <sup>590–592</sup>	I	A
Para los pacientes con DM2 y daño de órgano diana <sup>a</sup> , se puede considerar el tratamiento con un iSGLT2 o un aGLP-1 con beneficios probados para reducir la mortalidad cardiovascular y total <sup>594–597</sup>	Iib	B
Para los pacientes con DM2 y ERC, se recomienda el tratamiento con un iSGLT2 para mejorar la EA y el pronóstico cardiorenal <sup>598,599</sup>	I	A
Para los pacientes con DM2 e IC-FEr, se recomienda el tratamiento con un iSGLT2 que han demostrado beneficio en la reducción de las hospitalizaciones por IC y las muertes cardiovasculares <sup>600,601</sup>	I	A
Para los pacientes con DM2 sin EA, IC o ERC, se debe considerar el tratamiento con un iSGLT2 o un aGLP-1 según el riesgo estimado (p. ej., con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL) de eventos cardiovasculares adversos o eventos cardiorenales por el perfil de riesgo <sup>602</sup>	Ila	B

©ESC 2021

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; AF: actividad física; aGLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1; DIAL: DIAbetes Lifetime-perspective prediction; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.<sup>b</sup>Nivel de evidencia.<sup>c</sup>Véase la [tabla 4](#).**4.8.1. Conceptos clave sobre los factores de riesgo y nuevos paradigmas**

Salvo por el control de la glucosa, la prevención de la EA sigue los mismos principios que para las personas sin DM2. La consecución de objetivos de PA y cLDL es especialmente importante. La evidencia de los ensayos más recientes demuestra que los fármacos de las clases del SGLT2 y los aGLP-1 disminuyen los riesgos de EA, IC y renales independientemente de los valores basales de HbA<sub>1c</sub> y de que los pacientes estén en tratamiento con metformina. Estos beneficios son más evidentes en pacientes con EA, IC o ERC preexistentes, pero no parece que se extiendan a los grupos con riesgo alto. Estos datos han dado lugar a nuevos algoritmos de tratamiento.

**4.8.1.1. Intervenciones en el estilo de vida.** El abordaje del estilo de vida es una prioridad para la prevención de la EA y el tratamiento de la DM. La mayoría de las personas con DM son obesas, por lo que el control del peso es crucial. Es posible adoptar diversos patrones dietéticos en los que el predominio de frutas, verduras, cereales integrales y fuentes proteicas poco grasas son más importantes que las proporciones de energía que aporta cada nutriente. Se debe

restringir el consumo de sal. Las recomendaciones específicas son limitar las grasas saturadas y trans y el consumo de alcohol, moderar el consumo de carbohidratos y aumentar el consumo de fibra dietética. Una dieta de estilo mediterráneo, en la que las fuentes de grasas se derivan principalmente de aceites monoinsaturados, protege contra la EA. Hay más información en la sección 4.3.2.

La combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza es efectiva para prevenir la progresión de la DM2 y para el control glucémico. Los fumadores deben recibir apoyo para la deshabituación tabáquica (véase la sección 4.5). Las intervenciones en el estilo de vida reducen el futuro riesgo micro y macrovascular, así como la mortalidad a largo plazo<sup>603</sup>. Los cambios intensivos en el estilo de vida con dietas hipocalóricas y pérdidas de peso medias de 10 kg conllevan la remisión de la DM2 en el 46% de los casos al año y el 36% a los 2 años<sup>585</sup>. En pacientes con prediabetes hay que evaluar otros factores de riesgo de EA antes (para incentivar mejoras) y después de los cambios en el estilo de vida<sup>604</sup>.

**4.8.1.2. Control glucémico.** El UKPDS<sup>587</sup> estableció la importancia del tratamiento hipoglucemiante intensivo para reducir el riesgo de ECV de los pacientes con DM de reciente diagnóstico con mejor evidencia en respaldo de la metformina, que sigue siendo el fármaco de primera elección para la mayoría de los pacientes diagnosticados de DM. Se llevaron a cabo 3 ensayos para analizar si se podía reducir los eventos cardiovasculares con un tratamiento de la glucemia más intensivo<sup>559,588,593</sup>. Sin embargo, se observaron aumentos inesperados de las muertes totales y por EA en el ensayo ACCORD<sup>559</sup> y se observó una tendencia similar en el VADT<sup>593</sup>. Los resultados generaron preocupación sobre el control intensivo de la glucosa, especialmente en pacientes diabéticos de edad avanzada o con EA preexistente. Los metanálisis posteriores de ensayos relevantes mostraron reducciones de los IAM no mortales y los eventos coronarios, pero sin efectos en los ictus o la mortalidad total<sup>605,606</sup>. Los metanálisis indican que los beneficios en ECV con una reducción media de la HbA<sub>1c</sub> del 0,9% a los 5 años fueron menores que con el tratamiento del colesterol y de la PA. Se debe personalizar los objetivos de HbA<sub>1c</sub> para ajustarlos a las características y las preferencias individuales.

Cuatro ensayos con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4<sup>607–610</sup> en pacientes con DM y EA preexistente o en alto de riesgo demostraron no inferioridad (es decir, seguridad), pero no demostraron superioridad en reducción del riesgo de ECV. Sin embargo, hubo un aumento en la tasa de hospitalizaciones por IC con la saxagliptina en el ensayo AVOR-TIMI 53<sup>608</sup>.

**4.8.1.3. Nuevas clases de fármacos para la diabetes mellitus: beneficios cardiovasculares.** Ensayos recientes con 2 tipos de fármacos (iSGLT2 y aGLP-1) han demostrado beneficios cardiovasculares independientes del control de la glucemia y, en los estudios que lo analizaron se tuvieron en cuenta, el tratamiento basal con metformina<sup>596,597,611</sup>. Hace poco se ha hecho un metanálisis sistemático de los resultados (figuras 1-4 del material adicional)<sup>590,591</sup>.

Tres ensayos han demostrado los beneficios CV de los iSGLT2 empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina<sup>611–613</sup>. Los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) se redujeron ligeramente, un 14%, con efectos dudosos en los ictus y sin efectos en los infartos de miocardio<sup>590</sup>. Sin embargo, se observaron reducciones del 24% en la incidencia de hospitalización por IC/muerte por ECV y del 44% en los objetivos renales<sup>590</sup>. Los beneficios en los MACE fueron evidentes solo en los pacientes con EA al inicio del estudio, pero los beneficios renales y en la IC alcanzaban a los pacientes con DM2 con múltiples factores de riesgo. Sin embargo, en un ensayo más reciente con pacientes con DM2 y EA, se observó que la ertugliflozina era no inferior al placebo en cuanto al objetivo de los

MACE<sup>614</sup>. Por lo tanto, no está claro si estos resultados representan un efecto de clase. Otros 4 ensayos con iSGLT2 han demostrado los beneficios de la canagliflozina<sup>598</sup> y la dapagliflozina<sup>599</sup> en pacientes con ERC (y en el ensayo DAPA-CKD se observaron beneficios similares en personas sin DM) y de la dapagliflozina<sup>600</sup> y la empagliflozina<sup>601</sup> en pacientes con IC-Fer, y ambos ensayos mostraron beneficios similares a los reportados en pacientes sin DM2.

El patrón específico de los resultados de los ensayos (como la separación temprana de las curvas por hospitalización por IC) indica que los beneficios de los iSGLT2 pueden estar más relacionados con los efectos hemodinámicos cardiorrenales que con la aterosclerosis<sup>600</sup>. Aparte de infecciones genitourinarias, las tasas de acontecimientos adversos (incluida la cetoacidosis diabética) fueron bajas por lo general. En un ensayo se observó un exceso de amputaciones y fracturas<sup>612</sup>, pero no hubo desequilibrios en los demás ensayos. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene genitourinaria antes de prescribirles estos medicamentos.

Los aGLP-1 reducen los MACE, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa aproximadamente un 12%, con una reducción del 9% de los infartos de miocardio y el 16% de los ictus<sup>591</sup>. Más aún, la IC disminuyó un 9% y el objetivo renal compuesto, un 17%. No es posible explicar los resultados por la reducción de la glucemia, y en diversos ensayos con iSGLT2 y aGLP-1, los análisis de subgrupos han indicado que estos beneficios podrían ser independientes del tratamiento con metformina<sup>594–597</sup>. La mayoría de los ensayos se llevaron a cabo con pacientes con EA preexistente o, en el ensayo REWIND (*Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*), con una proporción significativa de pacientes con riesgo de ECV alto<sup>615</sup>. Los efectos secundarios de esta clase de fármacos son principalmente náuseas y vómitos, que se pueden reducir con dosificación progresiva. El riesgo de hipoglucemia se puede reducir disminuyendo las dosis de sulfonilureas o insulina.

Los numerosos resultados positivos de estas 2 clases de fármacos (iSGLT2 y aGLP-1) se han traducido en cambios rápidos en los algoritmos de DM, pero con algunas diferencias en la interpretación<sup>602</sup>. La mayoría de las guías sobre DM, también el informe de consenso de la *American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)* de 2020<sup>592</sup>, recomiendan la metformina como tratamiento de primera línea, mientras que las GPC de la ESC<sup>5</sup> de 2019 recomiendan el tratamiento con iSGLT2 y aGLP-1 sin metformina para pacientes con DM y ECV o con muy alto riesgo de ECV, como se revisó<sup>602</sup>. Se convocó a un grupo de los equipos de redacción de la ADA/EASD y de las GPC de la ESC<sup>616</sup> como panel de expertos. El panel de expertos subrayó las similitudes generales del enfoque y la necesidad de asegurar que los pacientes con DM2, ECV, IC o ERC reciban el tratamiento apropiado con un iSGLT2 o un aGLP-1. El panel concluyó que este tratamiento se debe iniciar independientemente del tratamiento de fondo, el control de la glucemia o los objetivos terapéuticos individuales<sup>616</sup>. La opinión de la ESC es que la metformina se debe considerar, pero no es un tratamiento de primera línea obligatorio para los pacientes con EA o evidencia de daño de órgano diana. Es cierto que el inicio del tratamiento con metformina para estos pacientes no debe excluir o retrasar el inicio del tratamiento basado en la evidencia con iSGLT2 o aGLP-1. Un análisis de puntuación de riesgo y rentabilidad sería útil para determinar qué pacientes sin EA o evidencia de DOD son candidatos a estos nuevos tratamientos. En los datos mencionados, no hay evidencia de interacción alguna en los beneficios por sexo. Por último, los pacientes con DM2 deben involucrarse en la toma de decisiones tras habérseles explicado los potenciales beneficios y efectos secundarios de los medicamentos.

#### 4.8.2. Diabetes mellitus tipo 1

En el ensayo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) se estableció la importancia del control estricto de la glucemia para disminuir los riesgos de enfermedad microvascular y macrovascular tanto en varones como en mujeres con DM1<sup>617</sup>. Un seguimiento de 27 años en este ensayo demostró que 6,5 años de tratamiento intensivo de la DM se asocian con una pequeña reducción de la tasas de mortalidad por cualquier causa<sup>617</sup>. Un objetivo glucémico de HbA<sub>1c</sub> en un 6,5–7,5% (48–58 mmol/mol) parece ser un enfoque equilibrado para el tratamiento a largo plazo.

Más recientemente, no se ha demostrado que la metformina disminuya la progresión del GIM carotídeo de los pacientes con DM1 considerados en alto riesgo de ECV<sup>618</sup>. No se recomienda prescribirla a pacientes con DM1 con esa indicación. Los iSGLT2 mejoran el control metabólico en la DM1 y puede complementar el tratamiento con insulina de ciertos pacientes.

#### 4.9. Tratamiento antitrombótico

##### Recomendaciones sobre tratamiento antitrombótico

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para la prevención secundaria de la ECV, se recomienda AAS 75–100 mg/día <sup>619</sup>	I	A
Para la prevención secundaria en caso de intolerancia al AAS, se recomienda clopidogrel 75 g/día como alternativa <sup>620</sup>	I	B
Se puede considerar el clopidogrel 75 g/día con preferencia sobre el AAS para pacientes con EA establecida <sup>620,621</sup>	Iib	A
Para los pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, se recomienda el tratamiento concomitante con un inhibidor de la bomba de protones <sup>622,623</sup>	I	A
Para los pacientes diabéticos con alto o muy alto riesgo, se puede recomendar una dosis baja de AAS para prevención primaria en ausencia de contraindicaciones <sup>5,624,625</sup>	Iib	A
Para los pacientes con riesgo cardiovascular bajo-moderado, no se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario debido al aumento del riesgo de hemorragia grave <sup>624,626–630</sup>	III	A

AAS: ácido acetilsalicílico; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica.

<sup>a</sup>Clase de evidencia.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

##### 4.9.1. Tratamiento antitrombótico para pacientes sin enfermedad aterosclerótica

En un metanálisis de 2009 sobre pacientes con bajo riesgo de ECV, se informó de una reducción del 12% en la EA con ácido acetilsalicílico y un aumento de las hemorragias graves<sup>619</sup>. La reducción del riesgo de ECV y el riesgo hemorrágico eran similares en varones y mujeres<sup>631</sup>. En ensayos de prevención primaria más recientes se informó de beneficio discreto o nulo en pacientes sin EA y un constante aumento de las hemorragias<sup>624,626,627</sup>. Un metanálisis actualizado no reveló una reducción de la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa con ácido acetilsalicílico, aunque sí se observó una disminución del riesgo de infarto de



miocardio no mortal (RR = 0,82) y de ictus isquémico (RR = 0,87)<sup>628</sup>. Por el contrario, el ácido acetilsalicílico se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia grave (RR = 1,50), hemorragia intracraneal (RR = 1,32) y hemorragia gastrointestinal grave (RR = 1,52), sin diferencias en el riesgo de hemorragia mortal (RR = 1,09). El riesgo hemorrágico aumentó especialmente en los ancianos. Se encontraron resultados similares en otros metanálisis recientes<sup>629,630</sup>. En general, aunque el ácido acetilsalicílico no debe prescribirse sistemáticamente a pacientes sin EA establecida, no se puede negar que los beneficios superan a los riesgos en algunos pacientes con riesgo de ECV alto o muy alto<sup>632,633</sup>. En pacientes diabéticos sin EA evidente, el ensayo ASCEND informó de una reducción del riesgo del 12% y un aumento considerable del riesgo hemorrágico, pero no de hemorragia intracraneal o mortal<sup>624</sup>. Un metanálisis sobre el ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en la DM mostró que el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un evento isquémico adverso grave en 5 años es 95<sup>625</sup>. Por lo tanto, como para los pacientes sin DM, el ácido acetilsalicílico se puede considerar si el riesgo de ECV es excepcionalmente alto. Solo 1 de cada 4 pacientes del ensayo ASCEND recibía tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones. Generalizar la prescripción de estos fármacos podría potenciar los beneficios del ácido acetilsalicílico en prevención primaria para pacientes con riesgo aterosclerótico alto.

Se necesitan más estudios con menores de 70 años aparentemente sanos con riesgo (muy) alto de ECV. Hasta entonces, las decisiones para estos pacientes con alto riesgo se deben tomar caso por caso y considerando los riesgos isquémico y hemorrágico.

#### 4.9.2. Tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida

En la enfermedad aterosclerótica establecida, el ácido acetilsalicílico se asocia con reducciones significativas de los eventos vasculares, como ictus y eventos coronarios, y una reducción del 10% de la mortalidad total<sup>619</sup>. Estos beneficios superan el peligro de hemorragia.

En pacientes con infarto de miocardio previo, ictus o EAEL, el clopidogrel mostró superioridad frente al ácido acetilsalicílico contra los eventos isquémicos, con similar perfil de seguridad<sup>620</sup>. Los análisis de subgrupos indicaron mayor beneficio del clopidogrel en pacientes con EAEL. Un metanálisis mostró una leve reducción clínica del riesgo con un inhibidor del P2Y<sub>12</sub> en monoterapia (NNT = 244), sin efectos en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad vascular y las hemorragias graves<sup>621</sup>. En la sección 6 hay más recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico específicamente para la EC, la enfermedad cerebrovascular y la EAEL, con posibles indicaciones de doble inhibición para los pacientes con EAEL.

#### 4.9.3. Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones reducen el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes con tratamiento antiagregante plaquetario y pueden ser un tratamiento adyuvante útil para mejorar la seguridad<sup>634,635</sup>. Los inhibidores de la bomba de protones que específicamente inhiben el CYP2C19 (omeprazol o esomeprazol) pueden reducir la respuesta farmacodinámica del clopidogrel. Aunque no se ha demostrado que esta interacción afecte al riesgo de eventos isquémicos, no se recomienda la prescripción de omeprazol o esomeprazol concomitante con clopidogrel<sup>622</sup>.

## 4.10. Tratamiento antiinflamatorio

### Recomendaciones sobre el tratamiento antiinflamatorio

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se puede considerar las dosis de colchicina bajas (0,5 mg 1 vez al día) en prevención secundaria cardiovascular, especialmente si otros factores de riesgo no están controlados o si se presentan eventos de ECV a pesar del tratamiento óptimo <sup>85,86</sup>	IIB	A

ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Haber reconocido los componentes inflamatorios del proceso aterosclerótico ha llevado a investigar varios tratamientos antiinflamatorios en los últimos años. El primer estudio que analizó los resultados en reducción de la inflamación sin efectos en la concentración lipídica ha sido el CANTOS, cuyos resultados preliminares con el anticuerpo monoclonal canakinumab lo muestran eficaz como tratamiento antiinflamatorio para pacientes con alto riesgo<sup>636</sup>. Sin embargo, este fármaco no se desarrolló con esta indicación debido al riesgo de infección mortal y su elevado coste. El metotrexato es el segundo fármaco antiinflamatorio estudiado con este propósito, pero no se mostró efectivo en la reducción de desenlaces cardiovasculares<sup>637</sup>.

En 2019 el ensayo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) informó de una reducción significativa (HR = 0,77) de los eventos cardiovasculares con dosis bajas de colchicina (0,5 mg 1 vez al día) en pacientes con IAM reciente. El más reciente ensayo LoDoCo2 (segunda dosis baja de colchicina) reforzó estos resultados en pacientes con EC crónica (HR = 0,69)<sup>85</sup>. En este estudio se observó tendencia al aumento de la mortalidad no cardiovascular, lo que requiere más estudio.

El tratamiento con colchicina en la práctica diaria necesita establecerse con más ensayos clínicos y experiencias en la práctica clínica. Sin embargo, los resultados alentadores justifican considerar las dosis bajas de colchicina para ciertos pacientes en alto riesgo.

## 4.11. Rehabilitación cardíaca y programas de prevención

### Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la participación en un programa de RC supervisado médicamente, estructurado, integral y multidisciplinar de todos los pacientes que han sufrido un evento CV o revascularización coronaria y aquellos con IC (especialmente IC-Fe) <sup>638–642</sup>	I	A
Se deben considerar métodos para incrementar la derivación a RC y prevención (p. ej., recordatorios electrónicos o derivaciones automáticas, derivaciones e interconsultas, seguimiento estructurado por profesionales de enfermería o sanitarios e inicio temprano del programa tras el alta) <sup>643–646</sup>	Ila	B
La RC con programas domiciliarios, la telemedicina y las intervenciones con dispositivos móviles de salud pueden incrementar la participación de los pacientes y la adherencia a largo plazo a los hábitos saludables <sup>647,648</sup>	IIB	B

EA: enfermedad aterosclerótica; IC: insuficiencia cardíaca; IC-Fe: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; RC: rehabilitación cardíaca.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

La RC es una intervención integral y multidisciplinaria que no solo incluye entrenamiento con ejercicio y asesoramiento para la AF, sino también educación en salud, modificación de los factores de riesgo, asesoramiento nutricional/dietético y consejo laboral y psicosocial<sup>358</sup>. Los programas de prevención y rehabilitación tras eventos de EA o revascularización disminuyen las hospitalizaciones, los infartos de miocardio, la mortalidad cardiovascular y, en algunos programas, la mortalidad por cualquier causa<sup>638,640–642</sup>. También pueden reducir los síntomas de depresión/ansiedad<sup>649</sup>. En pacientes con IC crónica (principalmente IC-FEr), la RC basada en el ejercicio puede mejorar la mortalidad por cualquier causa, reducir el número de ingresos hospitalarios y mejorar la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida<sup>639,650</sup>. La RC es coste-efectiva<sup>651</sup>.

Los ensayos clínicos y los registros son muy heterogéneos, lo que influye las recomendaciones nacionales, la legislación y el reembolso/compensación<sup>652,653</sup>. Los resultados de revisiones recientes aportan a los clínicos los requisitos mínimos para una RC exitosa tras SCA o cirugía de revascularización coronaria:

- La RC es una intervención integral y multidisciplinaria<sup>466,649,654,655</sup>.
- La RC deben supervisarla y llevarla a cabo profesionales de la salud formados adecuadamente, entre ellos cardiólogos<sup>649</sup>.
- La RC debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el evento cardiovascular<sup>649</sup>.
- La RC basada en el ejercicio incluye ejercicios aeróbicos y de fuerza muscular que deben prescribirse caso por caso según el cribado antes del ejercicio y las pruebas de esfuerzo<sup>656</sup>.
- La dosis de RC basada en el ejercicio (número de semanas de entrenamiento del ejercicio × número medio de sesiones semanales × duración media de la sesión en minutos) debe ser > 1.000<sup>638</sup>.
- El número de sesiones de RC basada en el ejercicio debe ser > 36<sup>641</sup>.
- Durante la RC deben abordarse y tratarse todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos<sup>642</sup>.

Recientemente, la *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC) propuso unos estándares mínimos y óptimos para la mejora de la prevención secundaria con programas de RC en Europa<sup>657</sup>.

Aunque la prescripción de ejercicio de entrenamiento debe adoptar el modelo FITT (frecuencia, intensidad, tiempo y tipo), entre los profesionales de la medicina hay desacuerdos y variaciones sobre el modelo<sup>658</sup>. Para optimizar los ejercicios de entrenamiento, la EAPC ha introducido un instrumento digital e interactivo para la toma de decisiones: EXPERT (*Expert Prescription in Everyday practice and Rehabilitation Training*) (<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool>)<sup>659</sup>. Ningún componente del ejercicio es por sí solo predictor de mortalidad, solo la adherencia total al programa mejora el pronóstico<sup>660</sup>.

A pesar de los beneficios comprobados, las tasas de derivación, participación e implementación de RC son bajas<sup>653,660,661</sup>. La utilización suele ser menor en mujeres, pero la participación y la adherencia se ven afectadas por un conjunto de factores intrapersonales, interpersonales, clínicos, logísticos y relacionados con los sistemas de salud y los propios programas de RC<sup>662</sup>. Hay más inclusión en RC si se hace intervención de enfermería o sanitario de confianza, mientras que la adherencia suele ser mayor cuando se implementan intervenciones a distancia (es decir, en el hogar)<sup>643</sup>. La coordinación de estos programas por personal de enfermería aumenta la efectividad<sup>644–646</sup>. La RC en el hogar con o sin supervisión telemática puede aumentar la participación y parece ser igualmente efectiva que la RC desarrollada en centros sanitarios<sup>647</sup>. Las intervenciones de telemedicina son más efectivas

que no llevar a cabo ninguna intervención<sup>648</sup>, pero también pueden complementar la RC convencional. Además, el uso en sanidad de dispositivos móviles como los *smartphones* puede ser tan efectivo como la RC en centros y muestra mejoras significativas de la calidad de vida relacionada con la salud<sup>663</sup>. Estas nuevas intervenciones pueden apoyar al paciente en mantener conductas saludables a largo plazo tras los programas de RC especializados<sup>664</sup>.

## 5. POLÍTICAS DE INTERVENCIÓN POBLACIONAL

### Recomendaciones sobre políticas de intervención poblacional

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b,c</sup>
La política y las estrategias sobre AF, dieta, tabaquismo y consumo de tabaco y alcohol en las restricciones y obligaciones del Gobierno, los medios y la educación, el etiquetado y la información, los incentivos económicos y los contextos educativos, laborales y comunitarios tienen diferentes niveles de recomendación (véase las tablas de la sección 5 del material adicional)		
Se recomienda implementar medidas para reducir la contaminación atmosférica, la emisión de partículas y contaminantes gaseosos y el consumo de combustibles fósiles y limitar las emisiones de dióxido de carbono para reducir la mortalidad y la morbilidad por ECV	I	C

©ESC 2021

AF: actividad física; ECV: enfermedad cardiovascular.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>El nivel de evidencia no se aplica adecuadamente a las políticas de intervención y las evidencias empíricas varían enormemente entre los distintos enfoques propuestos.

### 5.1. Estrategias poblacionales para la prevención de la enfermedad cardiovascular

Las estrategias dirigidas a la prevención de las ECV se centran en medidas preventivas que requieren grandes intervenciones en salud pública enfocadas en los estilos de vida y promover la vigilancia de las ECV. Estas medidas están diseñadas para dirigir poblaciones con el objeto de modificar el riesgo atribuible a la población. Se basa en la paradoja de la prevención descrita por Geoffrey Rose en 1981<sup>665</sup>. El riesgo atribuible a la población depende de los RR y de la prevalencia del factor de riesgo entre la población general. Si la prevalencia de un factor de RR significativo es baja, el riesgo atribuible a la población puede ser bajo. Por el contrario, si la prevalencia de un factor de RR de bajo impacto es frecuente, el riesgo atribuible a la población puede ser alto. El enfoque preventivo basado en el paradigma de Geoffrey Rose<sup>665,666</sup> afirma que cambios pequeños en el riesgo de enfermedad de toda la población conllevan de manera constante mayores reducciones en la carga de enfermedad que solo un gran cambio en solo una persona con alto riesgo<sup>667,668</sup>. Es decir, la exposición de muchas personas a un riesgo pequeño puede generar más enfermedad que unas pocas personas expuestas a un riesgo importante. Esta gran estrategia poblacional (en oposición a las estrategias que se centran en las personas en alto riesgo) tiene grandes ventajas poblacionales al mismo tiempo que solo tiene un ligero beneficio individual, ya que se centra en la salud cardiovascular de un gran número de personas a lo largo de toda su vida. Cabe señalar que el riesgo alto y la prevención a escala poblacional no son mutuamente excluyentes, por lo cual deben coexistir.

La prevalencia de enfermedades de alto riesgo y tasas de incidencia de ECV varían en cada país. Se conocen muchas de las

causas subyacentes y están estrechamente relacionadas con los hábitos alimentarios, la PA, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la empleabilidad, la privación social y el entorno. El objetivo de las estrategias poblacionales para la prevención de ECV es el control de los determinantes subyacentes de la salud cardiovascular para, de esta forma, reducir las tasas de incidencia en la población. La estrategia poblacional puede reportar diversos beneficios, como reducir las desigualdades sanitarias, prevenir otras enfermedades como el cáncer, las enfermedades pulmonares y la DM2 y ahorrar gastos al evitar eventos cardiovasculares y la jubilación anticipada debido a problemas de salud.

El comportamiento individual se sitúa en un entorno con niveles jerárquicos que engloba las decisiones individuales, las influencias familiares, culturales, étnicas, laborales y de salud, además de las políticas regionales, estatales y mundiales (como las políticas de la UE y los acuerdos de comercio internacionales). El objetivo de esta sección de la GPC es aportar recomendaciones basadas en la evidencia sobre las intervenciones más efectivas para reducir el riesgo poblacional de ECV promoviendo decisiones saludables a escala comunitario, regional y mundial. Los sistemas de salud no pueden solventar los problemas de salud por sí solos y requieren apoyos políticos. Para apoyar esta causa, la OMS organiza desde 1990 las Conferencias Mundiales sobre la Promoción de la Salud.

## 5.2. Intervenciones poblacionales en factores de riesgo específicos

Las intervenciones poblacionales buscan alterar el entorno social, modificar ciertos determinantes sociales de la salud y proporcionar incentivos para fomentar cambios en el comportamiento individual y la exposición a los factores de riesgo. Los determinantes sociales de la salud incluyen el estatus socioeconómico (educación, ocupación e ingresos), las desigualdades en la distribución de la riqueza, los diseños comunitarios y urbanos y las redes sociales, por nombrar algunos. Los profesionales de la salud tienen un papel muy importante en la promoción de intervenciones poblacionales basadas en la evidencia. Al modificar el contexto general, se pueden inducir decisiones saludables por defecto en toda una población (en todos los grupos etarios y, en especial, los vulnerables). El cometido de las autoridades nacionales y locales es crear entornos sociales en los que se ofrezcan opciones saludables por defecto, teniendo en consideración la alfabetización en salud<sup>669,670</sup>. La evidencia que se presenta en el presente documento se basa en revisiones exhaustivas y estudios individuales, y hace notar que raramente es posible utilizar un ECA para evaluar intervenciones poblacionales (en contraste con las intervenciones individuales)<sup>671,672</sup>. La importancia de las cardiopatías en mujeres ya es evidente y las diferencias de sexo en la prevención cardiovascular han llevado a campañas de concienciación dirigidas a reducir las inequidades de sexo en la investigación y la práctica clínica. Al interpretar esta sección, es importante reconocer que muchas veces hay intereses especiales que puede influir las decisiones sobre las políticas de promoción de la salud.

El material adicional de esta sección presenta evidencia sobre estrategias poblacionales centradas en intervenciones sobre factores de riesgo específicos, como la PA (sección 5.2.1), la dieta (sección 5.2.2), el tabaquismo y el consumo de tabaco (sección 5.2.3) y el consumo de alcohol (sección 5.2.4). Los cambios en el estilo de vida a escala poblacional llevan tiempo, pueden ser caros y deben perdurar. Más aún, los beneficios pueden tardar en manifestarse. Sin embargo, persisten a largo plazo y mejoran la calidad de vida relacionada con la salud y el bienestar.

### 5.2.1. Actividad física

Véase la sección 3.1 del material adicional.

### 5.2.2. Dieta

Véase la sección 3.2 del material adicional.

### 5.2.3. Tabaquismo y consumo de tabaco

Véase la sección 3.3 del material adicional.

### 5.2.4. Alcohol

Véase la sección 3.4 del material adicional.

## 5.3. Medio ambiente, contaminación atmosférica y cambio climático

La contaminación atmosférica contribuye a la mortalidad y la morbilidad. En concreto, aumenta el riesgo de enfermedades respiratorias y cardiovasculares, especialmente EC, IC, arritmias y parada cardíaca, enfermedad cerebrovascular y tromboembolia venosa<sup>158,673,674</sup>. Se ha estimado que la pérdida de expectativa de vida debido a la contaminación medioambiental en 2,9 años, con un exceso total de mortalidad mundial estimada de 8,8 millones/año<sup>159</sup>. Entre los posibles mecanismos por los que la contaminación medioambiental se relaciona con la ECV, se encuentran que favorece la aterosclerosis, la inflamación, la trombosis, las alteraciones del sistema vascular, la fibrosis miocárdica, los cambios epigenéticos y las interacciones con factores de riesgo clásicos<sup>158</sup>.

Los emisores más importantes de partículas finas son el tráfico rodado, las centrales eléctricas y la combustión industrial y doméstica de petróleo, carbón y madera. Entre los principales componentes de la contaminación atmosférica exterior, están las partículas aéreas (con tamaños que van desde las partículas gruesas de diámetro de 2,5-10  $\mu\text{m}$  hasta las partículas finas < 2,5  $\mu\text{m}$  y las ultrafinas < 0,1  $\mu\text{m}$ ) y los contaminantes gaseosos como el ozono, el dióxido de nitrógeno, los compuestos volátiles orgánicos, el monóxido de carbono y el dióxido de sulfuro, producidos principalmente por la quema de combustibles fósiles<sup>158,675</sup>. Hasta un tercio de los europeos que viven en zonas urbanas están expuestos a una calidad del aire que excede los estándares de calidad de la UE. La Comisión de la UE acordó un paquete de políticas que implementará antes de 2030 con medidas para reducir las emisiones nocivas del tráfico, las centrales de energía y la agricultura.

También se debe prestar atención a la contaminación atmosférica y el ruido en interiores. La contaminación en el hogar, como la que se produce al utilizar biomasa, representa más de 3 millones de muertes en el mundo<sup>38</sup>. La OMS ha estimado que el 30% de la población europea está expuesta a niveles de ruido nocturno que exceden los 55 dB<sup>161</sup>. Estos niveles se han asociado con hipertensión, arterioesclerosis, EC, mortalidad cardiovascular e ictus. Sin embargo, cabe destacar que hasta el momento los esfuerzos para reducir la exposición al ruido no han demostrado beneficios en salud<sup>161</sup>.

También se ha establecido la influencia del suelo y el agua en la ECV<sup>157</sup>. Se requieren más estudios para reducir esta contaminación, así como regulaciones industriales y controles de agua potable<sup>157</sup>.

Las organizaciones de pacientes y los profesionales de la salud son muy importantes en la educación y las iniciativas políticas. Se

necesita información sobre los comportamientos de los pacientes durante los picos de niebla industrial (*smog*). Los incentivos económicos, como reducir los impuestos sobre los coches eléctricos e híbridos y fomentar el uso del transporte público, pueden ayudar a mejorar la calidad del aire. Se debe dar prioridad a los diseños urbanos que promuevan la construcción de nuevas casas y escuelas en áreas lejanas a autopistas y factorías contaminantes.

También se debe fomentar la legislación sobre «aire limpio» centrada en promover la reducción de la emisión de partículas y el uso del transporte público. La necesidad urgente de aceptar lo que pueden parecer «sacrificios de la comodidad» por beneficios distantes en la salud y los altos costes de transición durante la reorganización de industrias al completo probablemente sean un dilema para la estrategia poblacional. Un ejemplo de esta legislación es Un Pacto Verde Europeo, por el que la UE tiene como objetivo ser climáticamente neutra para 2050.

### 5.3.1. Cambio climático

El cambio climático como resultado del aumento del consumo de combustibles fósiles y como fuente importante de contaminación atmosférica y gases «invernadero» se está convirtiendo en un problema grave de salud pública y de preocupaciones medioambientales. Las medidas sociales para reducir el uso de estos combustibles con una transición hacia energías renovables es una de las prioridades más urgentes en la reducción de la contaminación atmosférica y el cambio climático<sup>676</sup>. Los políticos también tendrán que abordar el impacto de la dieta, especialmente de las cadenas de producción cárnica no sostenibles a largo plazo, así como el impacto de estilos de vida sedentarios en variables que alteran el clima.

## 5.4. Implicaciones para las políticas y la promoción de la salud pública gubernamentales y no gubernamentales

Véase la sección 3.5. del material adicional.

## 6. GESTIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESPECÍFICO POR ENFERMEDAD

Esta sección trata de la prevención de las ECV en contextos clínicos específicos. Un número significativo de pacientes ya presentan comorbilidades que representan un riesgo adicional. Los principios generales de la modificación del estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo más importantes se detallan en la sección 4. En esta sección solo se añaden aspectos relacionados con enfermedades concretas.

### 6.1. Enfermedad coronaria

El tratamiento agudo específico de la EC ya se trata en detalle en una GPC reciente<sup>677–680</sup>.

En cuanto al tratamiento antitrombótico, el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) durante 12 meses, preferiblemente con prasugrel o ticagrelor, es el estándar tras un SCA<sup>681–683</sup>. Los datos son contradictorios sobre si se prefiere el prasugrel al ticagrelor<sup>684,685</sup>. Un TAPD de 6 meses suele ser demasiado corto<sup>686</sup>, pero se puede considerar para ciertos pacientes con alto riesgo de hemorragias.

Para los pacientes con síndromes coronarios crónicos con ICP programada, la duración estándar del TAPD es de 6 meses, pero se puede reducir a 1–3 meses cuando el riesgo hemorrágico sea muy

alto<sup>622</sup>. El clopidogrel es el inhibidor del P2Y<sub>12</sub> de elección, pero el prasugrel y el ticagrelor también se pueden considerar tras intervenciones complejas<sup>622</sup>.

El TAPD prolongado (> 12 meses) tras ICP, SCA o síndromes coronarios crónicos es una opción para pacientes que toleren bien el tratamiento y tengan características de riesgo isquémico alto<sup>687,688</sup>. En pacientes con EC estable, la doble inhibición plaquetaria con una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg 2 veces al día) y el AAS mejoraron los eventos cardiovasculares a cambio de más eventos hemorrágicos que con AAS solo<sup>83</sup>.

Según los datos presentados antes y siguiendo la GPC de síndromes coronarios crónicos<sup>622</sup>, se debe considerar la adición de un segundo antitrombótico (inhibidor del P2Y<sub>12</sub> o una dosis baja de rivaroxabán) al AAS en prevención secundaria a largo plazo para pacientes con alto riesgo isquémico sin alto riesgo hemorrágico. Se pueden considerar para pacientes con riesgo isquémico moderado sin alto riesgo hemorrágico, pero los beneficios son menores<sup>622</sup>. Para más detalle sobre las opciones de tratamiento antitrombótico, consulte la GPC de la ESC sobre síndromes coronarios crónicos<sup>622</sup>.

### Recomendaciones para pacientes con enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con infarto de miocardio o revascularización previos, se recomienda AAS 75-100 mg/día <sup>619</sup>	I	A
Para los pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio o revascularización pero con evidencia clara de EC en pruebas de imagen, se puede considerar el AAS 75-100 mg/día <sup>622</sup>	IIb	C
Para los pacientes con SCA, se recomienda la adición de un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> al AAS durante 12 meses, a no ser que haya contraindicaciones como riesgo hemorrágico excesivo <sup>681–683</sup>	I	A
Para los pacientes con síndromes coronarios crónicos tras endoprótesis coronaria, se recomienda la adición de clopidogrel 75 mg/día al AAS durante 6 meses independientemente del tipo de endoprótesis, a no ser que esté indicada una duración menor (1-3 meses) debido al riesgo de hemorragia mortal <sup>622</sup>	I	A
Se debe considerar la adición de un antitrombótico (un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> o una dosis baja de rivaroxabán) al AAS en prevención secundaria a largo plazo para pacientes con riesgo alto de eventos isquémicos sin alto riesgo hemorrágico <sup>83,622,687–689</sup>	IIa	A
Se puede recomendar la adición de un segundo antitrombótico al AAS en prevención secundaria a largo plazo para pacientes con riesgo moderado de eventos isquémicos sin riesgo hemorrágico <sup>83,622,687–689</sup>	IIb	A
Se recomiendan los IECA (o ARA-II) si el paciente presenta otras enfermedades (como IC, hipertensión o DM) <sup>622</sup>	I	A
Se recomiendan los bloqueadores beta para los pacientes con disfunción del VI o IC sistólica <sup>622</sup>	I	A
Para los pacientes con EA establecida, se recomienda el tratamiento hipolipemiente oral con un objetivo fundamental de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción ≥ 50% de los valores basales de cLDL	I	A

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EA: enfermedad aterosclerótica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.



El tratamiento de las dislipemias y de la hipertensión en pacientes con EC se detalla en las secciones 4.6 y 4.7 respectivamente. Para los IECA (o ARA-II) y bloqueadores beta, consulte la Guía de la ESC de 2019 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos<sup>622</sup>.

## 6.2. Insuficiencia cardiaca

El tratamiento de la IC busca mejorar la mortalidad, las tasas de hospitalización y la calidad de vida<sup>690</sup>. Para conseguirlo, son fundamentales los programas de tratamiento multidisciplinarios y el seguimiento estructurado que incluyan la instrucción del paciente, la optimización del tratamiento médico, el empleo de la telemedicina, los cambios en el estilo de vida, el apoyo psicosocial y la mejora del acceso a los servicios de salud<sup>691–694</sup>.

En el tratamiento de los factores de riesgo de ECV, se aplican principios similares a pacientes con IC y sin ella. Sin embargo, en pacientes con IC, la baja concentración de colesterol<sup>695,696</sup> y el bajo peso corporal se asocian con un aumento de la mortalidad<sup>697,698</sup>. No se recomienda iniciar el tratamiento hipolipemiante de pacientes con IC sin indicaciones claras para el tratamiento<sup>3</sup>. Mientras que la pérdida de peso involuntaria se asocia con un peor pronóstico cualquiera sea el IMC basal, los efectos de la pérdida de peso voluntaria no están claros.

Por el contrario, los ejercicios de entrenamiento habituales (especialmente la combinación de ejercicios aeróbicos y de fuerza) mejora el estado clínico de todos los pacientes con IC<sup>650,699,700</sup> y mejora la carga de ECV y el pronóstico en la IC-FER<sup>700,701</sup>.

Se recomienda cribar en todos los pacientes con IC las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares y, una vez identificadas, tratarlas<sup>690</sup>. Entre estas enfermedades se incluyen la EC, la hipertensión, las dislipemias, la DM, la obesidad, la caquexia y la sarcopenia, los trastornos tiroideos, la ERC, la anemia, la ferropenia y la apnea del sueño<sup>690</sup>.

Los antagonistas neurohormonales (IECA<sup>702–705</sup>, ARA-II<sup>706</sup>, inhibidores de la neprililina y del receptor de la angiotensina [INRA]<sup>707–710</sup>, los bloqueadores beta<sup>711–717</sup> y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides [ARM]<sup>718,719</sup>) mejoran la supervivencia y reducen el riesgo de hospitalización por IC de los pacientes con IC-FER sintomática<sup>690</sup>. Estos fármacos también reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con IC-FER sintomática<sup>702–719</sup>. Además, la dosis de estos fármacos debe incrementarse progresivamente hasta la dosis máxima tolerada, que puede ser distinta en varones que en mujeres, sobre todo en caso de alta recidiva tras hospitalización por IC<sup>690,720,721</sup>.

Los iSGLT2 (actualmente dapagliflozina y empagliflozina) en combinación con un bloqueador neurohormonal reducen el riesgo de muerte cardiovascular y empeoramiento de la IC en pacientes con IC-FER sintomática con o sin DM<sup>600,601</sup>, y se recomiendan para todo paciente con IC-FER sintomática que ya esté en tratamiento con un IECA (o ARA-II), un bloqueador beta y un ARM.

Más recientemente, un estimulador del receptor de la guanil ciclasa oral soluble (vericiguat) combinado con un bloqueador neurohormonal estándar en pacientes con IC-FER sintomática y una hospitalización reciente por IC redujo el compuesto de muerte por cualquier causa y hospitalización por IC<sup>722</sup>.

Otros fármacos aportan moderados beneficios adicionales a ciertos pacientes con IC-FER sintomática. Se debe considerar los diuréticos<sup>723,724</sup>, la ivabradina<sup>725,726</sup> y la hidralazina<sup>727,728</sup>, y se puede considerar la digoxina<sup>729</sup> como tratamiento complementario para ciertos pacientes con IC-FER sintomática. Algunos de estos tratamientos reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (p. ej., la ivabradina).

Además, el implante de un desfibrilador automático está indicado para ciertos pacientes con IC-FER sintomática para reducir

el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa, y el de resincronización cardiaca para reducir la morbilidad y la mortalidad (para más información, consulte la Guía de la ESC de 2021 sobre IC)<sup>690</sup>.

### Recomendaciones sobre las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para pacientes sintomáticos (clase funcional de la New York Heart Association II-IV) con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (< 40%) con beneficios demostrados en eventos clínicos como la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda se incluir a todo paciente con IC en un programa de RC integral para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>c 691–694</sup>	I	A
Para todo paciente con IC-FER, se recomienda la RC basada en el ejercicio para reducir el riesgo de hospitalización por IC <sup>700,701</sup>	I	A
Se recomienda cribar en los pacientes con IC por comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares que, de hallarse, habría que tratar si existe un tratamiento seguro y efectivo, no solo para aliviar los síntomas, sino también para mejorar el pronóstico <sup>c</sup>	I	A
Para los pacientes con IC-FER sintomática, se recomienda añadir un IECA a un bloqueador beta o a un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>702–705</sup>	I	A
Para los pacientes con IC-FER sintomática, se recomienda añadir un bloqueador beta a un IECA (o un INRA) y un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>711–717</sup>	I	A
Para los pacientes con IC-FER ya tratados con un IECA (o un INRA) y un bloqueador beta, se recomienda un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>718,719</sup>	I	A
Para los pacientes con IC-FER, se recomienda el sacubitrilo-valsartán como sustituto del IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>707,730</sup>	I	B
Para los pacientes con IC-FER sintomáticos que no toleren un IECA o un INRA, se recomienda un ARA-II para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte cardiovascular (también se debe prescribir un bloqueador beta y un ARM) <sup>706</sup>	I	B
Para los pacientes con IC-FER, se recomiendan dapagliflozina o empagliflozina, además del tratamiento óptimo con un IECA (o un INRA), un bloqueador beta y un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>600,601,730</sup>	I	A
Para los pacientes con IC-FER sintomática que hayan sufrido un empeoramiento de la IC pese al tratamiento con un IECA (o un INRA), un bloqueador beta y un ARM, se puede considerar el vericiguat para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular <sup>722</sup>	IIb	B
Para los pacientes con IC-FER y signos/síntomas de congestión, se recomiendan los diuréticos para reducir el riesgo de hospitalización por IC <sup>723,724</sup>	I	C
Para los pacientes sintomáticos con FEVI ≤ 35% en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm en tratamiento con dosis basadas en la evidencia de bloqueador beta (o dosis máxima tolerada por debajo de la evidencia), un IECA (o un INRA) o un ARM, se debe considerar la ivabradina para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte cardiovascular <sup>725</sup>	IIa	B

(Continuación)

**Recomendaciones sobre las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para pacientes sintomáticos (clase funcional de la New York Heart Association II-IV) con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (< 40%) con beneficios demostrados en eventos clínicos como la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares**

Para los pacientes asintomáticos con FEVI $\leq$ 35% en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca $\geq$ 70 lpm que no toleren o tengan contraindicaciones para los bloqueadores beta, se debe considerar la ivabradina para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte cardiovascular. También se debería tratarlos con un IECA (o ARNI) y un ARM <sup>726</sup>	Ila	C
Para los pacientes que se autodefinan como raza negra con FEVI $\leq$ 35% o < 45% con un VI dilatado y en NYHA III-V a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un bloqueador beta y un ARM, se debe considerar la hidralazina y el dinitrato de isosorbida para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte <sup>731</sup>	Ila	B
Para los pacientes con IC-Fer sintomática que no toleren los IECA, ARA-II o INRA (o los tengan contraindicados), se puede considerar la hidralazina y el dinitrato de isosorbida para reducir el riesgo de muerte <sup>728</sup>	I Ib	B
Para los pacientes con IC-Fer sintomática en ritmo sinusal pese al tratamiento con un IECA (o INRA), un bloqueador beta o un ARM, se puede considerar la digoxina para reducir el riesgo de muerte <sup>729</sup>	I Ib	B

©ESC 2021

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; IC: insuficiencia cardiaca; IC-Fer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilina y del receptor de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; RC: rehabilitación cardiaca.  
<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Se aplica a todos los pacientes con IC independientemente de la FEVI.

Por recomendaciones sobre implante de desfibriladores automáticos, véase<sup>600</sup>.

**6.3. Enfermedades cerebrovasculares**

Las intervenciones para las enfermedades cerebrovasculares dependen del tipo de evento (isquémico o hemorrágico)<sup>732,733</sup>. Los eventos isquémicos están causados principalmente por aterosclerosis, embolia cardiaca o microangiopatías<sup>734</sup>. Otros mecanismos (como disección arterial, foramen oval permeable, trombofilia o enfermedades hereditarias) son relativamente raros. La hemorragia intracerebral generalmente se origina por angiopatía hipertensiva o angiopatía amiloide cerebral<sup>735</sup>. La hemorragia puede originarse por un aumento de la PA, el tratamiento con anticoagulantes o trastornos de la coagulación<sup>733,735</sup>.

En pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT), los antitrombóticos previenen nuevos eventos vasculares. Los eventos isquémicos cardioembólicos, que se presentan principalmente en la FA, requieren anticoagulación (véase las secciones 3.4.3 y 6.6)<sup>736–742</sup>. Para mecanismos no cardioembólicos, se recomiendan los antiagregantes plaquetarios<sup>619,620,743–753</sup>.

El AAS es el antitrombótico más estudiado para el ictus isquémico no cardioembólico. Una dosis de AAS de 75–150 mg/día reduce el riesgo de ictus isquémico recurrente y eventos vasculares graves<sup>619,743</sup>. El clopidogrel muestra ligera superioridad frente al AAS<sup>620</sup>. En pacientes con ictus isquémico o AIT y estenosis carotídea homolateral, la adición de ticagrelor al AAS en comparación con AAS en monoterapia reduce el riesgo de ictus o muerte a 1 mes sin aumentar el riesgo de hemorragia grave<sup>754</sup>. La adición de AAS al clopidogrel se asoció con una reducción no significativa de eventos vasculares graves y un aumento del riesgo hemorrágico a largo plazo<sup>747–749</sup>. Sin embargo, en pacientes con ictus isquémico leve o AIT, el TAPD corto con AAS y clopidogrel es beneficioso<sup>750,751</sup>. Asimismo, el TAPD con ticagrelor y AAS frente a

AAS en monoterapia reduce los ictus y las muertes a los 30 días tras un ictus isquémico de leve a moderado o un AIT no tratado con trombolisis o trombectomía. Sin embargo, el TAPD con ticagrelor y AAS no mejoró la incidencia de discapacidad y contribuyó a hemorragias graves<sup>755</sup>. El TAPD con dipiridamol y AAS también mostró superioridad sobre el AAS en monoterapia<sup>744</sup>. Sin embargo, en pacientes con ictus isquémico, el dipiridamol con AAS frente al clopidogrel solo mostró tasas similares de ictus recurrente, incluido el hemorrágico<sup>745</sup>, pero más eventos hemorrágicos graves. En pacientes con ictus isquémico no cardioembólico, los antagonistas de la vitamina K por vía oral no son superiores al AAS y conllevan más riesgo hemorrágico<sup>752,753</sup>. En ausencia de una clara causa de isquemia o sospecha de origen cardioembólico (p. ej., ictus embólico de causa indeterminada), ni el dabigatrán ni el rivaroxabán son mejores que el AAS<sup>756,757</sup>.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la PA y los lípidos son coherentes con las recomendaciones generales especificadas en las secciones 4.6 y 4.7.4. La reducción de la PA en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica y una PA de 140/90 o superior reduce el riesgo de ictus recurrente<sup>758,759</sup>. Los objetivos óptimos de PA para estos pacientes no están claros, como tampoco el tratamiento<sup>760</sup>. La mayor parte de la evidencia disponible versa sobre los IECA, los ARA-II y los diuréticos. Las comorbilidades pueden ayudar a orientar la elección del antihipertensivo. Para los pacientes con ictus lacunar reciente, el objetivo de PAS es < 130 mmHg<sup>761</sup>.

Para los pacientes con ictus (isquémico o hemorrágico) o AIT y cLDL en 100–190 mg/dl, la atorvastatina 80 mg/día redujo la incidencia general de ictus y eventos cardiovasculares<sup>762</sup>. Los últimos ensayos respaldan un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)<sup>508</sup>.

La evidencia de lesiones cerebrovasculares (como hiperintensidades de la sustancia blanca, lagunas o infarto no lacunar) en ausencia de antecedentes de ictus es relativamente común en las pruebas de neuroimagen, especialmente de pacientes ancianos. La enfermedad cerebrovascular asintomática es un marcador de aumento del riesgo de ictus<sup>763,764</sup>. La hipertensión arterial, la DM y el consumo de cigarrillos contribuyen a estas lesiones y hay que tratarlos. No hay estudios sobre las mejores opciones de tratamiento para el infarto cerebral asintomático<sup>765</sup>.

**Recomendaciones para pacientes con enfermedad cerebrovascular**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b,c</sup>
Para los pacientes con eventos cerebrovasculares, se recomienda mejorar los factores del estilo de vida, además del tratamiento farmacológico adecuado <sup>732,733,741</sup>	I	A
Para los pacientes con ictus isquémico o AIT, se recomienda la prevención con antitrombóticos. La elección del antitrombótico dependerá del mecanismo del evento. Para los pacientes con ictus isquémico o AIT no cardioembólico, se recomienda el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, y para aquellos con ictus isquémico o AIT cardioembólico, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes <sup>732,741</sup>	I	A
Para los pacientes con ictus isquémico o AIT no cardioembólico, se recomienda la prevención con ácido acetilsalicílico en monoterapia o dipiridamol con ácido acetilsalicílico o con clopidogrel solo <sup>620,743–745</sup>	I	A
Para los pacientes con ictus isquémico menor <sup>c</sup> o AIT, se debe considerar el TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel o ácido acetilsalicílico y ticagrelor durante las 3 semanas posteriores a un evento agudo <sup>750,751,755</sup>	I Ia	A

(Continuación)

**Recomendaciones para pacientes con enfermedad cerebrovascular**

Para los pacientes con ictus o AIT y PA en 140/90 o superior, se recomienda reducir la PA <sup>757,766</sup>	I	A
--	---	---

©ESC 2021

AIT: accidente isquémico transitorio; PA: presión arterial; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>El ictus menor se define como una puntuación  $\leq 3$  o  $\leq 5$ , dependiendo del ensayo, en la Escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

**6.4. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores**

La EAEI sintomática o asintomática ( $ITB \leq 0,90$ ) se asocia con un aumento del doble de la tasa de eventos coronarios a 10 años, mortalidad cardiovascular y mortalidad total<sup>125</sup>. A los 5 años del diagnóstico de EAEI, el 20% de los pacientes sufren un IAM o ictus y la mortalidad es del 10-15%<sup>767</sup>.

Todos los pacientes con EAEI necesitan mejorar su estilo de vida y tratamiento farmacológico. La deshabitación tabáquica aumenta la distancia de deambulación y disminuye el riesgo de amputación<sup>2</sup>. En pacientes diabéticos, el control glucémico mejora los eventos en las extremidades<sup>768</sup>. Las estatinas ofrecen ligeras mejoras en la distancia de deambulación y disminuyen el riesgo de eventos adversos en las extremidades<sup>769,770</sup>. La politerapia con estatinas y ezetimiba<sup>771</sup> o un inhibidor de la PCSK9 también tiene efectos beneficiosos<sup>772</sup>.

Los antiagregantes plaquetarios se utilizan para prevenir eventos en las extremidades y eventos cardiovasculares en general. La estrategia antiagregante plaquetaria óptima no está clara<sup>773</sup>. Actualmente El TAPD está recomendado solo tras intervención (independientemente del tipo de endoprótesis) durante al menos 1 mes.

En el ensayo COMPASS, las dosis bajas de rivaroxabán en combinación con AAS en pacientes con ECV y un  $ITB < 0,90$  redujeron no solo los eventos de EA, sino también los eventos adversos en las extremidades, incluida la amputación ( $HR = 0,54$ ), aunque a expensas de mayor riesgo de hemorragia grave<sup>774</sup>. Estos resultados, junto con los beneficios similares del rivaroxabán frente al AAS en monoterapia, indican que los anticoagulantes son beneficiosos en la EAEI. Sin embargo, se necesitan más estudios. El tratamiento antitrombótico óptimo se describe con más detalle en la guía ESC/EACTS 2017 sobre cirugía vascular<sup>775</sup>. Se debe destacar que no se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario para pacientes con EAEI asintomática sola (p. ej.,  $ITB$  bajo)<sup>775</sup>.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la PA y los lípidos son coherentes con las recomendaciones generales especificadas en las secciones 4.6 y 4.7. Los objetivos de hipertensión se basan principalmente en el ensayo INVEST<sup>776</sup>. Una PAS por debajo de 110-120 mmHg puede aumentar los eventos cardiovasculares en pacientes con EAEI<sup>776</sup>. Los IECA y los ARA-II reducen los eventos cardiovasculares en pacientes con EAEI<sup>575,777</sup> y se prefieren (en monoterapia o en combinación como parte del tratamiento)<sup>778</sup>. Los bloqueadores beta no están contraindicados en la EAEI de leve a moderada, ya que no afectan a la capacidad de deambulación o a los eventos adversos en las extremidades<sup>779</sup> y reducen significativamente los eventos coronarios<sup>780</sup>. Sin embargo, los bloqueadores beta se deben considerar cuidadosamente en la isquemia crítica que amenaza las extremidades.

**Recomendaciones para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores: el mejor tratamiento médico**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para todo paciente con EAEI, se recomienda la deshabitación tabáquica <sup>29,781</sup>	I	B
Para todo paciente con EAEI, se recomienda una dieta sana y cifras de PA óptimas	I	C
Para los pacientes con claudicación intermitente:		
Se recomienda ejercicio de entrenamiento supervisado <sup>782-784</sup>	I	A
Se recomienda el ejercicio de entrenamiento no supervisado cuando la supervisión no sea posible o no esté disponible	I	C
Para los pacientes con EAEI sintomática <sup>c</sup> , se recomienda tratamiento antiagregante plaquetario	I	C
Para todo paciente con EAEI, se recomienda una PA $< 140/90$ mmHg <sup>776,785,786</sup>	I	A
Para todo paciente diabético con EAEI, se recomienda el control glucémico estricto <sup>768</sup>	I	A
Para todos los pacientes con EAP e hipertensión <sup>d</sup> , se debe considerar los IECA o los ARA-II como tratamiento de primera línea <sup>575,787</sup>	Ila	B
Para los pacientes diabéticos con EAEI crónica sintomática sin alto riesgo hemorrágico, se puede considerar la combinación de una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg 2 veces al día) y ácido acetilsalicílico (100 mg 1 vez el día) <sup>774</sup>	Iib	B

©ESC 2021

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; DM: diabetes mellitus; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EAP: enfermedad arterial periférica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>No hay evidencia disponible para todas las localizaciones. Cuando haya evidencia sobre la localización cardiovascular, se presenta en la sección correspondiente.

<sup>d</sup>Para los pacientes negros, se debe proponer los BCC.

**6.5. Enfermedad renal crónica**

La enfermedad renal crónica grave se asocia con un riesgo muy alto de ECV y se considera un equivalente de riesgo de la EC (véase la sección 3.2). Los factores de riesgo no clásicos emergen según disminuye la TFGe y aumenta el riesgo de los eventos cardiovasculares no ateroscleróticos<sup>204</sup>. Los ensayos generalmente excluyen a los pacientes con  $TFGe < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En los pacientes con diálisis diaria, los síndromes coronarios pueden presentarse de forma atípica, y los equivalentes a una angina, como disnea o fatiga, son frecuentes<sup>788</sup>. El tratamiento estándar para la ECV es efectivo en los pacientes con diálisis, pero los síndromes asociados con la hemodiálisis (como hipotensión intradiálisis y aturdimiento miocárdico) que causan mortalidad modifican el pronóstico.

La clasificación del riesgo de los pacientes con ERC en diversos estadios se resume en la tabla 4. Se recomienda el tratamiento con estatinas o la combinación estatinas-ezetimiba para los pacientes con ERC y riesgo de ECV suficientemente alto, pero no si están en diálisis. Esta recomendación se basa en la evidencia del estudio SHARP, que demostró una reducción de los eventos ateroscleróticos graves<sup>525</sup>. La dosis de estatinas se debe ajustar según un tratamiento de intensidad moderada basado en una experiencia limitada y los riesgos asociados con los tratamientos de alta intensidad<sup>543</sup>. Los análisis de subgrupos de un reciente estudio con un inhibidor de la PCSK9 demostraron que también puede

beneficiar a los pacientes en los primeros estadios de la ERC (60-90 y también 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>789</sup>.

Para los pacientes diabéticos con hipertensión y albuminuria, se recomienda el tratamiento con un IECA o un ARA-II. Estos fármacos deben ajustarse progresivamente hasta la dosis máxima tolerada (grado 1B de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes*).

Para los pacientes diabéticos con ERC no dependiente de diálisis, a su vez se recomiendan unos objetivos de HbA<sub>1c</sub> individualizados desde el 6,5 a < 8,0%. El papel de los iSGLT2 y los aGLP-1 en la ERC con DM se trata en la sección 4.8. La dapagliflozina ha mostrado renoprotección y cardioprotección prometedoras<sup>599</sup>, y se están llevando a cabo más estudios con iSGLT2 en pacientes con ERC sin DM<sup>790</sup>.

En general, el tratamiento de la EC en pacientes con ERC debe informarse de la modificación de su presentación clínica en la ERC y las comorbilidades y los riesgos de efectos secundarios del tratamiento. El tratamiento de los factores de riesgo establecidos suele ser deficiente en los pacientes con ERC.

#### Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica: el mejor tratamiento médico<sup>a</sup>

Recomendaciones	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Para los pacientes diabéticos con hipertensión y albuminuria, se recomienda el tratamiento con un IECA o un ARA-II. Estos fármacos deben ajustarse progresivamente hasta la dosis máxima tolerada	I	B
Para los pacientes con ERC, se debe considerar un iSGLT2 con beneficios demostrados para la prevención del deterioro renal y la mortalidad <sup>599</sup>	IIa	B
No se recomienda la combinación de IECA y ARA-II	III	C

©ESC 2021

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa.

<sup>a</sup>Las recomendaciones sobre el tratamiento de la ERC para pacientes con DM se hallan en la sección 4.8.

<sup>b</sup>Clase de recomendación.

<sup>c</sup>Nivel de evidencia.

## 6.6. Fibrilación auricular

La estrategia ABC (*Atrial fibrillation Better Care*) es un enfoque holístico («A», *anticoagulation/avoid stroke* [anticoagulación/evitar el ictus]; «B», *better symptom management* [mejor tratamiento de los síntomas], y «C», *cardiovascular and comorbidity optimization* [optimización cardiovascular y de las comorbilidades]) que simplifica el tratamiento integral de los pacientes con FA<sup>215</sup>. La estrategia ABC disminuye el riesgo de mortalidad por cualquier causa y el objetivo compuesto ictus, hemorragia grave, muerte cardiovascular o primera hospitalización<sup>791</sup> y disminuye la tasa de eventos cardiovasculares<sup>792,793</sup> y los costes relacionados con la salud<sup>794</sup>.

El componente «C» de la estrategia ABC (la optimización cardiovascular y de las comorbilidades) se refiere a identificar y tratar las enfermedades concomitantes, los factores de riesgo cardiometabólico y los factores del estilo de vida poco saludables. El tratamiento de las enfermedades subyacentes mejora el control del ritmo de los pacientes con FA persistente e IC<sup>216</sup>. En los pacientes obesos, la pérdida de peso previene la recurrencia de FA y los síntomas<sup>795–802</sup>. Dado que la hipertensión causa FA, es obligatorio tratarla. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo de FA de nuevo diagnóstico<sup>803,804</sup> y la abstinencia reduce la recurrencia de FA en bebedores habituales<sup>798</sup>. Muchos estudios han demostrado los efectos beneficiosos del entrenamiento y la AF

de intensidad moderada<sup>805–807</sup>. Sin embargo, la incidencia de la FA parece que aumenta entre los deportistas de élite, principalmente en deportes de resistencia<sup>808–811</sup>. Se debe animar a los pacientes a practicar ejercicio de intensidad moderada y mantenerse físicamente activos para prevenir la aparición o la recurrencia de FA, pero evitando el ejercicio de resistencia excesivo. La RC es un programa universalmente recomendado para pacientes con SCA o revascularizados y para pacientes con IC<sup>639,640,655</sup>. Los beneficios de la RC basada en el ejercicio no son tan claros en pacientes con FA, pero la RC se sigue recomendando con las indicaciones ya mencionadas<sup>812</sup>. La PAP continua puede mejorar el control del ritmo y atenuar la recurrencia de FA en pacientes con AOS<sup>813–816</sup>. El control glucémico intensivo no afecta a las tasas de FA de nueva aparición<sup>817</sup>. Sin embargo, un buen control glucémico durante los 12 meses posteriores a una ablación de FA reduce la recurrencia de FA<sup>818</sup>. Todos los pacientes con IC y FA deben recibir tratamiento para la IC según lo establecido en la guía<sup>819</sup>.

#### Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo y las comorbilidades para pacientes con fibrilación auricular<sup>215</sup>

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda identificar y tratar los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento <sup>795</sup>	I	B
Para reducir la carga de FA y la gravedad de los síntomas, se recomienda la modificación de estilos de vida poco saludables y el tratamiento dirigido para las enfermedades intercurrentes <sup>216,795–802</sup>	I	B
Se recomienda prestar atención al buen control de la PA de los pacientes con FA e hipertensión para reducir la recurrencia de FA y el riesgo de ictus y hemorragia <sup>800,801</sup>	I	B
Para los pacientes obesos con FA, se debe considerar la pérdida de peso y el tratamiento de otros factores de riesgo para reducir la incidencia, la progresión, la recurrencia y los síntomas de FA <sup>795–797</sup>	IIa	B
Para la prevención de la FA y para los pacientes con FA candidatos a tratamiento anticoagulante oral, se debe considerar el asesoramiento y el tratamiento para evitar el consumo excesivo de alcohol <sup>798,803,804</sup>	IIa	B
Como ayuda en la prevención de la incidencia y la recurrencia de FA, se debe considerar la AF salvo el ejercicio de resistencia excesivo, que puede causarla <sup>805–812</sup>	IIa	C
Se debe considerar el tratamiento óptimo de la AOS para reducir la incidencia, la progresión, la recurrencia y los síntomas de FA <sup>813–816</sup>	IIb	C

©ESC 2021

AF: actividad física; AOS: apnea obstructiva del sueño; FA: fibrilación auricular.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 6.7. Multimorbilidad

La población está envejeciendo rápidamente y la supervivencia tras ECV aguda ha mejorado<sup>820</sup>, lo que ha llevado a un aumento del número de pacientes de edad avanzada con ECV y multimorbilidades<sup>812,822</sup>. Esta evolución se asocia con altos costes para los servicios de salud<sup>823,824</sup>, peores indicadores pronósticos y mayores tasas de reingreso<sup>825</sup> y mortalidad<sup>826</sup>.

Hasta el 70% de los pacientes de edad ≥ 70 años tienen al menos 1 ECV y 2 tercios también sufren comorbilidades no cardiovascu-



lares. La multimorbilidad es importante en los pacientes con ECV<sup>823</sup>.

Las enfermedades predominantes en los pacientes mayores de 60 años son hipertensión, hiperlipemia, cardiopatía isquémica, arritmias, DM y EC<sup>823</sup>. Otras comorbilidades frecuentes son la anemia y la artritis. Los defectos de visión, los problemas de cuello y espalda, la osteoartritis, la EPOC, la depresión y el cáncer son algunas de las comorbilidades no cardiovasculares más comunes en los pacientes con ECV. La mayoría de los estudios no han encontrado diferencias de sexo en las comorbilidades. Sin embargo, los varones tienen más comorbilidades con la ECV (sobre todo más depresión)<sup>822,826,827</sup>.

Hasta ahora, las guías para el tratamiento de la ECV se habían centrado principalmente en ECV individuales. La aplicación de una guía para ECV individuales a los pacientes con multimorbilidad no suele ser posible, ya que la competencia terapéutica es muy frecuente (22,6%)<sup>820</sup> y el tratamiento de una enfermedad puede empeorar otra coexistente. Los retos para el tratamiento de la ECV y la multimorbilidad son interacciones enfermedad-enfermedad, enfermedad-fármaco y fármaco-fármaco<sup>820</sup>. Además, la farmacocinética puede ser distinta en cada paciente con comorbilidades y la expectativa de vida debe tenerse en cuenta cuando se inicie el tratamiento con un nuevo fármaco. Se debe proponer un enfoque basado en los valores siempre que sea posible<sup>820</sup>. Por lo general, no está claro que aumente el beneficio cuando se añade un nuevo fármaco a un tratamiento ya existente<sup>828</sup>. Más aún, el tratamiento de pacientes con ECV y multimorbilidades suele dividirse entre varios especialistas, lo que complica la toma de decisiones y la adherencia al tratamiento recomendado<sup>820</sup>.

Los pacientes con ECV y multimorbilidades han estado infrarrepresentados en la mayoría de los ensayos clínicos que fundamentan estas guías. Ensayos que incluyan a pacientes con multimorbilidades y objetivos importantes para ellos, los ensayos pragmáticos y el empleo de registros y *big data* podrían ser de ayuda para establecer tratamiento óptimos y estrategias para pacientes con ECV y multimorbilidades<sup>820</sup>.

Para los pacientes con ECV y multimorbilidades, hay un alegato por el cambio de paradigma de unos tratamientos centrados en la enfermedad a tratamientos centrados en el paciente que pongan en el centro la consecución de objetivos terapéuticos de los pacientes<sup>828</sup>. «¿Qué es lo más importante para usted?» debería ser la pregunta en la que se centre la atención, y no «¿qué le ocurre?».

La atención centrada en el paciente debe incluir la evaluación de las preferencias de este, la interpretación de la evidencia y sus aplicaciones a cada paciente concreto, la consideración de un pronóstico general que incluya la expectativa de vida, el estado funcional y la calidad de vida, y la viabilidad clínica. Se debería considerar la adherencia al tratamiento, los efectos farmacológicos adversos, la carga económica y el estrés que experimentan los cuidadores al optimizar los tratamientos y los planes de cuidados en los que se enfatiza la adherencia a la medicación esencial y no se pausa ningún fármaco<sup>828</sup>. Más aún, los planes de cuidados avanzados deben comenzar lo antes posible. Se necesitan equipos multidisciplinares y la colaboración estrecha entre profesionales de atención primaria y especialistas. Por último, los sistemas de apoyo automatizados para la multimorbilidad y la ECV podrían ayudar a poner en común las evidencias relevantes y la toma de decisiones adecuadas<sup>829</sup>.

## 7. MENSAJES CLAVE

### Factores de riesgo y clasificación del riesgo

- Los principales factores de riesgo de EA son el colesterol, la PA, el consumo de cigarrillos, la DM y la obesidad.

- En personas aparentemente sanas, pacientes con EA establecida y pacientes diabéticos, los factores de riesgo se tratan con un enfoque por pasos para la consecución de los objetivos terapéuticos fundamentales.
- El riesgo de ECV a 10 años de las personas aparentemente sanas de 40-69 años se estima con SCORE2 y el de las de 70 o más años, con SCORE2-OP.
- Los umbrales de riesgo de ECV a 10 años específicos para la edad, con consideración de los modificadores del riesgo, la fragilidad, las comorbilidades, el riesgo de ECV a lo largo de la vida, el beneficio terapéutico, la polifarmacia y las preferencias de los pacientes, deben guiar las decisiones sobre el tratamiento de los lípidos y la PA.
- Hay varias formas de comunicar el riesgo (residual) de ECV y deben adaptarse a cada paciente.

### Modificadores del riesgo

- El estrés psicosocial se asocia con riesgo de EA.
- Las puntuaciones de riesgo actuales pueden subestimar o sobrestimar el riesgo de ECV en grupos étnicos minoritarios que difieran.
- La puntuación de calcio coronario es la mejor modalidad de imagen establecida para mejorar la estratificación del riesgo de ECV.
- La fragilidad es un factor de riesgo funcional de morbilidad y mortalidad tanto cardiovascular como no cardiovascular.
- La evaluación de la fragilidad no es un método que determine la elegibilidad para ningún tratamiento, sino que sirve para elaborar un plan de tratamiento individualizado con prioridades predefinidas.
- Se debe preguntar sistemáticamente por los antecedentes familiares y, cuando haya antecedentes familiares de EA, se debe llevar a cabo una exhaustiva evaluación del riesgo de ECV.
- Los datos actuales no respaldan el empleo de la puntuación de riesgo poligénico para la evaluación del riesgo de ECV en prevención primaria.
- La aparición de EA y su pronóstico se vinculan con gradientes sociales.
- La contaminación atmosférica tiene firme relación con la EA.
- No se debe hacer sistemáticamente determinaciones adicionales de biomarcadores en sangre y orina.
- Se debe evaluar el riesgo de ECV de las personas obesas.

### Cuadros clínicos

- La ERC es un factor independiente de riesgo de EA, y esta es la principal causa de muerte en la ERC.
- Una reducción a corto plazo de aproximadamente un 30% de la albuminuria al iniciar el tratamiento con inhibidores del SRAA se asocia con beneficios en los resultados cardiovasculares y renales.
- Asimismo los iSGLT2 se asocian con beneficios en el riesgo cardiovascular y renal.
- La FA se asocia con un aumento del riesgo de muerte y de ECV.
- La IC isquémica es la manifestación clínica más avanzada de la aterosclerosis miocárdica.
- El diagnóstico de IC sintomática, así como la presentación asintomática con disfunción del VI, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus isquémico, muerte cardiovascular).
- Hay un solapamiento entre los factores del riesgo cardiovascular y del cáncer: el riesgo cardiovascular de los pacientes con cáncer depende tanto de la toxicidad cardiovascular de los tratamientos como de los factores propios de cada paciente.

- Se debe monitorizar los signos o síntomas de disfunción cardiaca antes, periódicamente durante y tras el tratamiento.
- Se debe recomendar encarecidamente el ejercicio, en especial el ejercicio aeróbico, para prevenir la cardiotoxicidad.
- La EPOC es un importante factor de riesgo de ECV, sobre todo EA, ictus e IC.
- Los pacientes con EPOC son propensos a las arritmias (FA y taquicardia ventricular) y la muerte súbita cardiaca.
- Se debe buscar ECV en todos los pacientes con EPOC.
- Los medicamentos comunes para la EPOC suelen ser seguros en términos de eventos adversos cardiovasculares.
- Las enfermedades inflamatorias crónicas aumentan el riesgo de ECV.
- La infección por el VIH se asocia con un aumento del riesgo de EAEI y EC.
- La gripe y la periodontitis tienen relación con la EA.
- La migraña, en especial la migraña con aura, es un importante factor independiente del riesgo de ictus y cardiopatía isquémica.
- El riesgo de ictus isquémico de los pacientes con migraña con aura aumenta considerablemente por el consumo de anticonceptivos orales y cigarrillos.
- El sueño no reparador y la duración del sueño que se desvían significativamente de las 7 h/día recomendadas se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular.
- Los trastornos mentales son comunes entre la población general (prevalencia a 12 meses del 27%) y se asocian con un exceso de mortalidad.
- La aparición de ECV multiplica por 2,2 el riesgo de trastornos mentales y conlleva peores pronósticos.
- Algunos trastornos mentales, incluso los síntomas de ansiedad y depresión, se asocian con la aparición de ECV y con un peor pronóstico para los pacientes con ECV (EC, hipertensión arterial, FA, IC).
- La causa principal del exceso de mortalidad está en factores de riesgo derivados de la conducta (como el tabaquismo) y el deterioro de la capacidad para los autocuidados (p. ej., adherencia al tratamiento).
- La EHNA se asocia con otros factores de riesgo cardiometabólicos.
- Se debe evaluar otros factores de riesgo cardiometabólicos en los pacientes con EHNA.
- Enfermedades específicas del sexo:
  - La preeclampsia y la hipertensión relacionada con el embarazo se asocian con mayor riesgo de ECV.
  - El síndrome del ovario poliquístico confiere un riesgo significativo de futura DM.
  - La DE de los varones se asocia con futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.
  - Se debe buscar ECV en los varones con DE.
  - Preguntar por la DE debería ser un procedimiento estándar en la evaluación habitual del riesgo cardiovascular de los varones.

### Factores de riesgo e intervenciones individuales

- La AF habitual es la base de la prevención de la EA.
- Se recomienda la AF aeróbica combinada con ejercicios de fuerza y la reducción del tiempo de sedentarismo.
- Una dieta sana disminuye el riesgo de ECV y otras enfermedades crónicas.
- El cambio de una dieta basada en productos de origen animal a otra vegetal puede reducir las ECV.
- Conseguir y mantener un peso saludable gracias a cambios en el estilo de vida tiene efectos favorables en los factores de riesgo (PA, lípidos, glucosa, metabolismo) y disminuye el riesgo de ECV.
- Para los pacientes con alto riesgo, se debe considerar la cirugía bariátrica cuando los cambios en la dieta y la PA u otras intervenciones no invasivas no tengan éxito.
- También se puede considerar los fármacos antiobesidad con efectos protectores contra la EA.
- Los pacientes con trastornos mentales tienen un aumento drástico de los riesgos relacionados con el estilo de vida, que se debe reconocer y tratar.
- Los tratamientos de salud mental mejoran el estrés y la calidad de vida, reducen el riesgo de suicidio y pueden mejorar los desenlaces cardiovasculares.
- El tratamiento de la EA en pacientes con trastornos mentales requiere coordinación y comunicación multidisciplinares.
- La deshabituación tabáquica reduce rápidamente el riesgo de ECV y es la estrategia más rentable para la prevención de la EA.
- Hay evidencia contundente sobre las intervenciones asistidas con fármacos: la TSN, el bupropión, la vareniclina y otras politerapias. La combinación más efectiva es de fármacos y apoyo durante el seguimiento.
- Cuanto más bajo, mejor: el efecto del cLDL en los riesgos de ECV parece estar determinado por los valores basales y la duración total de la exposición al cLDL.
- La disminución del cLDL con estatinas, ezetimiba y, si fuese necesario y rentable, con inhibidores de la PCSK9 disminuyen el riesgo de EA en proporción a la reducción absoluta de cLDL.
- Cuando no se alcanzan los objetivos de cLDL según el nivel de riesgo, se debe buscar una reducción del cLDL  $\geq 50\%$  y después intentar la reducción de otros factores de riesgo como parte de la toma de decisiones conjunta con el paciente.
- Ante la sospecha de hipertensión, el diagnóstico debe confirmarse determinando la PA en consulta en varias citas o con AMPA o MAPA.
- Se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida para todos los pacientes con hipertensión, ya que pueden retrasar la necesidad de tratamiento farmacológico o complementar los efectos hipotensores del tratamiento farmacológico.
- Se recomiendan los fármacos hipotensores para la mayoría de los adultos con PA en consulta  $\geq 140/90$  mmHg y todos los adultos con PA  $\geq 160/100$  mmHg.
- Para todos los grupos de pacientes, incluso los de edad avanzada autónomos, los objetivos del tratamiento de la PA son inferiores que en la anterior Guía de la ESC para la prevención de la ECV.
- Se recomienda extender los tratamientos con un único comprimido para reducir la mala adherencia al tratamiento hipotensor.
- Para tratar a la mayoría de los pacientes, se debe utilizar un único algoritmo de tratamiento simple basado en politerapia con bloqueadores del SRAA y un BCC o tiacidas/diurético tiacídico o los tres. Los bloqueadores beta también se pueden utilizar cuando las guías lo indiquen.
- Muchos pacientes con hipertensión tendrán el suficiente nivel de riesgo para beneficiarse del tratamiento con estatinas en prevención primaria. En prevención secundaria se recomiendan los antiagregantes plaquetarios.
- Un enfoque multifactorial, con cambios en el estilo de vida, es imprescindible para personas con DM2.
- El tratamiento de la hiperglucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y, en menor grado, el riesgo de ECV. Los objetivos glucémicos para los pacientes ancianos o frágiles deben relajarse.
- Los nuevos fármacos antihiperglucemiantes son especialmente importantes para los pacientes con DM2 y EA y (riesgo aumentado de) IC o nefropatía, por normal general e independientemente de los valores glucémicos.

### Diabetes mellitus tipo 1

- El tratamiento intensivo de la hiperglucemia en la DM reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares y la

mortalidad prematura. Se recomienda un objetivo de HbA<sub>1c</sub> de 6,5–7,5 (48–58 mmol/mol).

- En la DM1 no se recomienda la metformina para disminuir el riesgo de ECV.
- Se ha recomendado la dapagliflozina para el tratamiento de la DM1, aunque conlleva un aumento del riesgo de cetoacidosis diabética.
- El tratamiento de otros factores de riesgo, en especial el tabaquismo, la PA y el colesterol, sigue siendo una forma importante de disminuir el riesgo de ECV en la DM1.
- Todos los pacientes con EA establecida necesitan algún tipo de tratamiento antitrombótico.
- El tratamiento antiinflamatorio es una estrategia prometedora en la prevención de la ECV.
- Todos los pacientes deben participar en RC basada en el ejercicio tan pronto como sea posible tras un SCA o una cirugía de revascularización coronaria o ICP o en caso de IC-FER crónica.
- La RC basada en el ejercicio y los programas de prevención deben cumplir ciertos estándares de calidad y adecuarse al perfil de cada paciente.
- Se debe potenciar y fomentar la participación y la adherencia a largo plazo a estos programas. La telerrehabilitación y el uso de dispositivos móviles para la salud pueden ayudar a conseguir este objetivo.

### **Estrategias poblacionales para la prevención de la enfermedad cardiovascular**

#### *Actividad física*

- Un porcentaje significativo de la población mundial, y en especial de la europea, presenta altos niveles de sedentarismo e inactividad física.
- El porcentaje de personas que practican ejercicio habitualmente es mayor entre los varones que entre las mujeres.
- El progreso en aumentar los niveles de AF ha sido lento en todo el mundo, en gran parte debido a la falta de concienciación e inversión.
- La dosis óptima de distintos tipos de AF para la ECV y la prevención general aún está en controversia y se actualiza frecuentemente. Sin embargo, aumentar el nivel de AF de moderado a vigoroso y reducir el tiempo sedentario es beneficioso, y cualquier nivel de AF se considera mejor que ninguno.
- Los médicos deben implementar la AF para la promoción de la salud como si fuese la prescripción de medicamentos, y también deben fomentarla otros profesionales de la salud.
- Las intervenciones poblacionales son efectivas para fomentar la AF en grupos de edad, sexo y raza, poblaciones de ingresos altos, medios y bajos y distintos entornos (guarderías, colegios, gimnasios, empresas y lugares de trabajo en general).
- La práctica de AF en el colegio debería ser  $\geq 3$  h/semana y preferiblemente 60 min/día.
- Las estrategias poblacionales son complementarias a las individuales.
- Dieta
- Las medidas estructurales como los cambios en la cadena de suministros agrícolas y la industria alimentaria, la reformulación de productos, la limitación del *marketing* (digital) dirigido a menores, los impuestos sobre comidas/nutrientes poco saludables y el etiquetado centrado en los consumidores pueden ayudar a tomar mejores decisiones alimentarias.
- Los entornos saludables en la comunidad, el transporte público, la escuela y los lugares de trabajo favorecen decisiones alimentarias saludables.
- El Plan de Acción Global de la OMS para la Prevención y el Control de Enfermedades No Transmisibles 2013–2020, ampliado hasta 2025, recomienda el desarrollo de objetivos en las agendas

mundiales, regionales y nacionales. Entre los 10 objetivos voluntarios que conseguir en 2025 está una reducción relativa del 30% en el consumo medio poblacional de sodio/sal<sup>830</sup>.

#### *Tabaquismo y consumo de tabaco*

- La adolescencia es el momento más vulnerable para contraer tabaquismo, con consecuencias a lo largo de la vida.
- Las campañas de prevención hasta ahora han reducido el consumo de tabaco más entre las chicas que entre los chicos.
- Se debe informar a los adolescentes de que el tabaquismo no contribuye a la pérdida de peso.
- Los impuestos altos para todos los productos del tabaco es la política más efectiva para reducir la adquisición del hábito tabáquico entre los jóvenes.
- Deberían aplicarse restricciones al tabaco sin combustión debido a las contundentes evidencias sobre su nocividad.
- También deberían aplicarse restricciones a los cigarrillos electrónicos por el mismo motivo.
- El empaquetado simple es efectivo para reducir el atractivo de los productos del tabaco.
- Deberían imponerse restricciones a la publicidad, la promoción y los patrocinios de la industria tabacalera.
- Un objetivo puede ser una decisión común para que Europa esté libre de tabaquismo en 2030.

#### *Alcohol*

- El consumo de alcohol se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular y es el principal factor de riesgo de muerte prematura y discapacidad de las personas de 15–49 años.
- Las intervenciones para paliar las consecuencias nocivas del alcohol (aumentar el precio único por bebida alcohólica y los impuestos indirectos, restringir el acceso a las bebidas alcohólicas e implementar restricciones y prohibiciones exhaustivas en la publicidad y la promoción de las bebidas alcohólicas) son rentables y devuelven beneficios.
- Los profesionales de la salud pueden preguntar sobre el consumo de alcohol en cada examen médico y deben informar a los pacientes de que el alcohol es muy energético: aporta 7 kcal/g sin nutrientes.

#### *Medio ambiente, contaminación y cambio climático*

- La contaminación atmosférica contribuye a la mortalidad y la morbilidad y en particular aumenta el riesgo de enfermedades respiratorias y cardiovasculares.
- La exposición ambiental se ha convertido en una nueva prioridad ya que, además de sus efectos en la salud, también se ha descrito que la contaminación atmosférica es uno de los principales contribuyentes al cambio climático, especialmente por el consumo de combustibles fósiles que conllevan el aumento de emisiones de dióxido de carbono.

### **Tratamiento del riesgo de enfermedad cardiovascular específico por enfermedad**

#### *Enfermedad coronaria*

- La prevención multidimensional es esencial para los desenlaces de la EC a corto y largo plazo.

#### *Insuficiencia cardiaca*

- Los pacientes con IC se benefician de los programas de tratamiento multidisciplinarios.

- Varios antagonistas neurohormonales, así como las nuevas moléculas, mejoran los desenlaces clínicos en pacientes con IC-FEr sintomáticos.

#### *Enfermedades cerebrovasculares*

- Los eventos isquémicos están causados principalmente por aterotrombosis, cardioembolia o enfermedad de pequeños vasos, mientras que las hemorragias intracerebrales están causadas por angiopatía hipertensiva o angiopatía cerebral amiloide.
- Se recomiendan los antiagregantes plaquetarios para los eventos no cardioembólicos y los anticoagulantes para los cardioembólicos.
- Los hipotensores reducen las recurrencias en pacientes con ictus o AIT previo y PA elevada.
- Las estatinas previenen los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes con ictus o AIT.

#### *Enfermedad arterial de las extremidades inferiores*

- La EAEL se asocia con un aumento del riesgo de ECV.
- El tratamiento antiagregante plaquetario (solo o en combinación con una dosis baja de un anticoagulante oral) reduce el riesgo de acontecimientos eventos adversos en las extremidades y el riesgo general de ECV de los pacientes con EAEL.
- La deshabitación tabáquica y el control de otros factores de riesgo de ECV mejoraran el pronóstico.

#### *Enfermedad renal crónica*

- La hipertensión, las dislipemias y la DM son frecuentes en pacientes con ERC y requieren una estrategia terapéutica para los riesgos altos.
- El tratamiento del riesgo incluye el estilo de vida, la deshabitación tabáquica, la nutrición, suficiente bloqueo del SRAA, control de la PA por objetivos, control de los lípidos y, en la ECV establecida, ácido acetilsalicílico.
- Se da gran valor a los programas de formación en autocuidados y el tratamiento en equipos con atención integral para los pacientes con DM, ERC y ECV.

#### *Fibrilación auricular*

- El tratamiento holístico de los pacientes con FA mejora el pronóstico y reduce los costes relacionados con la salud.
- La modificación exhaustiva de los factores de riesgo y la atención a las enfermedades subyacentes reducen la carga de FA y su recurrencia.

#### *Multimorbilidad*

- El número de pacientes con múltiples comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares está aumentando rápidamente.
- Ante un paciente con comorbilidades, se debe considerar la competencia terapéutica, ya que el tratamiento de una enfermedad puede empeorar otra concomitante.
- Para los pacientes multimórbidos con ECV, se recomienda un cambio en el paradigma del tratamiento centrado en la enfermedad a otro centrado en el paciente.

## 8. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

### **Clasificación del riesgo de enfermedad cardiovascular**

- Algoritmos de riesgo para pacientes con ECV establecida y pacientes con DM específicos para cada país.

- Comparación formal de la efectividad y la rentabilidad del tratamiento de la ECV guiado por riesgo frente al tratamiento guiado por nivel de factor de riesgo.
- Comparación de la precisión de los modelos de riesgo de ECV ajustados por riesgos competitivos frente a modelos estándar del riesgo de ECV.
- Incorporación de potenciales marcadores de riesgo a los modelos de riesgo convencionales, como el estatus socioeconómico y la etnia.
- Comparación de estrategias de tratamiento guiadas por el beneficio del tratamiento frente a estrategias guiadas por riesgo en la reducción de los niveles de factores de riesgo y del riesgo de ECV.
- Tratamiento del riesgo de ECV de los pacientes ancianos (> 85 años) con fragilidad importante, para quienes hoy no hay datos.
- Comparación de diferentes métodos para la estimación del riesgo de ECV a lo largo de la vida y el beneficio a lo largo de la vida del tratamiento de los factores de riesgo.

### **Modificadores del riesgo**

#### *Factores psicosociales*

- Más evidencia de que los factores psicosociales añaden valor y mejoran la predicción del riesgo de los modelos de factores de riesgo clásicos.

#### *Etnia*

- Cuestionar si el reajuste de los factores de riesgo por etnia es homogéneo en los países europeos.
- Riesgos asociados con otros orígenes étnicos.

#### *Fragilidad*

- Consenso sobre un instrumento clínico de cribado de fragilidad aplicado a todo el desarrollo de EA.
- Contribución cuantitativa de la fragilidad a la estrategia de predicción del riesgo total de ECV.
- Con qué grado de fragilidad debería ser menos agresivo el tratamiento de los factores de riesgo.

#### *Antecedentes familiares*

- Desentrañar el papel, los mecanismos y el peso (genético, socioeconómico) de los antecedentes familiares en el riesgo de ECV.

#### *Genética*

- El potencial de las puntuaciones de riesgo poligénico para complementar las puntuaciones de riesgo existentes.

#### *Determinantes socioeconómicos*

- Más evidencia procedente de distintas regiones de riesgo de que la inclusión de factores socioeconómicos mejora la predicción del riesgo por encima de los factores de riesgo clásicos tanto en varones como en mujeres.

#### *Exposición medioambiental*

- Determinar si la contaminación atmosférica reclasifica el riesgo individual.

#### *Biomarcadores*

- El valor añadido de los biomarcadores en la clasificación del riesgo.



## Cuadros clínicos

### Enfermedad renal crónica

- Identificar un número relevante de biomarcadores, además de la albuminuria, y quizá la puntuación de calcio coronario para subclasificar el riesgo cardiovascular en la ERC.
- Identificación precoz y precisa de la ERC progresiva con nuevos biomarcadores más sensibles que la TFGe y la albuminuria.

### Fibrilación auricular

- Evaluar los efectos de las intervenciones en la reducción de eventos además de los ictus.
- ¿La FA es un factor causal del aumento de morbilidad y mortalidad por ECV?
- Predicción del riesgo de ictus de los pacientes con FA de bajo riesgo.
- Está apareciendo evidencia que sugiere que el ictus puede aparecer en pacientes con FA incluso tras la restauración del ritmo sinusal.

### Insuficiencia cardiaca

- Se desconoce si los pacientes con IC-Fe de origen isquémico deben tener un objetivo de cLDL diferente del recomendado para pacientes sin IC en prevención secundaria.

### Cáncer

- ECA con cirugía preventiva para demostrar el efecto evidente en la prevención de eventos cardiovasculares.

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- Aunque es muy probable que la ECV y la EPOC compartan vías fisiopatológicas, siguen sin estar claras.

### Enfermedades inflamatorias

- El mejor modo de integrar a la evaluación del riesgo de ECV información sobre las enfermedades inflamatorias.
- El efecto de los antiinflamatorios modernos (como los inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], las interleucinas [IL 17, 17 y 23] en el riesgo cardiovascular.

### Infecciones

- Ensayos a gran escala para evaluar la eficacia de la vacunación contra la gripe o el tratamiento de la periodontitis en la prevención de la ECV.
- La asociación de infección por el VIH y el riesgo total de ECV.

### Migraña

- No existen datos que permitan la identificación fiable de subgrupos de pacientes migrañosos con un riesgo particular (p. ej., migraña activa, auras muy frecuentes, pacientes más jóvenes, mujeres).
- El papel de los factores de comorbilidad (como foramen oval permeable o factores protrombóticos) no está claro y por ahora no hay indicaciones para el cribado o el tratamiento de estos factores.

### Trastornos del sueño

- No hay pruebas de que el aumento de las horas de sueño mejore la predicción del riesgo.

- Se necesitan ensayos sobre las vías complejas que vinculan las alteraciones del sueño con la ECV.

### Trastornos mentales

- Se desconoce el mecanismo exacto por el que los trastornos mentales aumentan las ECV.
- Cómo la consideración de trastornos mentales mejora los modelos de riesgo cardiovascular.

### Esteatosis hepática no alcohólica

- Si la EHNA aumenta el riesgo cardiovascular por encima de los factores de riesgo clásicos.

### Enfermedades específicas por sexo

- En qué grado el aumento del riesgo de ECV asociado con diversas enfermedades en mujeres se presenta independientemente de los factores de riesgo de ECV convencionales, aunque los datos de mujeres todavía carezcan de potencia estadística respecto a los varones.
- Información sobre si las condiciones específicas de las mujeres mejoran la clasificación del riesgo.
- No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre un posible aumento del riesgo de hipertensión o DM con menopausia prematura.
- No hay suficientes estudios de las especificidades de la ECV en la población transgénero.

### Disfunción eréctil

- Los beneficios del cribado sistemático de DE y el medio más eficaz para evaluarla no están claras.
- No está claro el beneficio de buscar enfermedad vascular subclínica en los varones con DE y riesgo de ECV de bajo a intermedio.

## Factores de riesgo e intervenciones individuales

### Actividad física y ejercicio

- Conocimiento sobre la importancia relativa de varias características de la AF y el ejercicio de fuerza o su combinación en la mortalidad por cualquier causa, la incidencia de ECV y la mortalidad.
- Conocimiento sobre cómo el sexo, la edad, el peso, la raza/etnia, la ocupación y el estatus socioeconómico pueden modificar asociaciones entre la AF y la salud.
- Implementación de estrategias para la conseguir adherencia a la AF a largo plazo.
- Evaluación de los efectos de la *eHealth* en la promoción de la AF.

### Alimentación

- Estrategias efectivas para fomentar cambios en la dieta y disfrutar y mantener una dieta saludable.

### Peso corporal

- Conocimiento e implementación de estrategias efectivas con fármacos y en el estilo de vida centradas en la pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo.

### Intervenciones psicosociales y en salud mental

- La efectividad de los tratamientos de salud mental para la prevención de eventos cardiovasculares graves.

- Cómo implementar efectivamente medidas de prevención de ECV en la población de pacientes con trastornos mentales en alto riesgo.

#### *Intervenciones en tabaquismo*

- Una mejor comprensión sobre la incorporación efectiva de la deshabitación tabáquica a la práctica clínica.

#### *Lípidos*

- Evidencia empírica derivada de ECA sobre el enfoque por pasos para la intensificación del tratamiento. Se necesita estudiar la viabilidad y los efectos de alcanzar los objetivos de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl), especialmente en prevención primaria.
- Se necesita más evidencia sobre los efectos de los tratamientos modificadores de los lípidos en la mortalidad total en forma de seguimientos a largo plazo tras ECA, especialmente de personas jóvenes con riesgo de ECV de bajo a moderado y ancianos y sobre nuevas intervenciones.
- Se necesita profundizar en la rentabilidad de utilizar el riesgo vitalicio de ECV y puntuaciones de riesgo de ECV más precisas para ajustar las intervenciones.
- El valor de los triglicéridos y los valores de cHDL como objetivo para el tratamiento.
- Si la reducción de lipoproteína a con estatinas, ezetimiba o iPCSK9 como tratamiento de fondo puede reducir el riesgo de EA.
- Si los alimentos funcionales y los suplementos alimenticios con efectos hipolipemiantes pueden reducir de forma segura el riesgo de ECV.

#### *Presión arterial*

- ¿Cuál es el beneficio incremental sobre las calculadoras de riesgo de ECV de las determinaciones de daño orgánico mediado por hipertensión en la reclasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertensión?
- Evidencia empírica directa de ECA sobre el enfoque por pasos para la intensificación del tratamiento.
- ¿Cuáles son los beneficios de tratar la PA de los pacientes normotensos?
- Más datos sobre los beneficios del tratamiento de la PA en personas de edad muy avanzada y la influencia de la fragilidad.
- Efectos de las estrategias terapéuticas del tratamiento con un único comprimido frente a varios comprimidos en la adherencia al tratamiento, el control de la PA y los desenlaces clínicos.
- Efectividad del tratamiento antihipertensivo en la prevención del deterioro cognitivo o la demencia.
- Eficacia y rentabilidad de los procedimientos invasivos y los dispositivos para el tratamiento de la hipertensión.
- Umbrales de tratamiento de la PA específicos por sexo para varones y mujeres.

#### *Diabetes mellitus*

- Se necesita trabajar en el desarrollo de puntuaciones de riesgo de eventos cardiacos graves e IC en la DM2.
- Se necesita comprobar si la combinación de un iSGLT2 con un aGLP-1 disminuye los MACE u otros eventos más allá de cada fármaco por separado.
- La seguridad a largo plazo de las nuevas clases de fármacos.

#### *Tratamiento antitrombótico*

- Se necesita definir el papel del tratamiento antitrombótico en prevención primaria para pacientes con (muy) alto riesgo.

#### *Rehabilitación cardiaca y programas de prevención*

- El efecto y la implementación óptima de la RC basada en el ejercicio para mujeres, pacientes ancianos/frágiles, pacientes con dispositivos electrónicos implantables tras trasplante cardiaco o reemplazo de válvula y en pacientes con FA, ictus, IC-FEC, EAEI o múltiples comorbilidades.
- Se necesitan otros modelos de RC rentables para asegurar la participación de los pacientes en todo el mundo, también los países de ingresos bajos y medios.
- Se necesitan grandes ECA sobre los efectos a largo plazo de la telerrehabilitación y el uso de dispositivos móviles para la salud.

#### *Medio ambiente, contaminación atmosférica y cambio climático*

- Se necesitan estudios sobre la exposición individual para determinar los efectos de las medidas de mitigación.

#### *Tratamiento del riesgo de enfermedad cardiovascular específico por enfermedad*

##### *Enfermedad coronaria*

- Se necesita evaluar en mayor profundidad la eficacia y la seguridad del AAS u otros tratamientos antitrombóticos en pacientes sin manifestaciones clínicas de EC, pero con EA identificada en pruebas de imagen, como angio-TC con contraste.
- No está claro el tratamiento antitrombótico óptimo para los pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos.
- Se necesitan ensayos clínicos que comparen la eficacia y la seguridad de los inhibidores de P2Y<sub>12</sub> frente al rivaroxabán o la politerapia con otros inhibidores del factor Xa en dosis bajas y AAS para determinar qué subgrupos se benefician más con cada estrategia.

##### *Insuficiencia cardiaca*

- No se ha demostrado con ningún tratamiento farmacológico o el implante de dispositivo que modifique el riesgo de ningún evento cardiovascular en los pacientes con IC-FEC.
- Es necesario abordar el uso de dosis más bajas de tratamiento de la IC para las mujeres con IC-FEr, ya que las mujeres suelen estar infrarrepresentadas en muchos ensayos sobre la IC.

##### *Enfermedad cerebrovascular*

- La selección óptima de pacientes para el TAPD corto.
- El régimen antihipertensivo óptimo y los objetivos de PA.
- Los valores objetivo de cLDL óptimos.
- El tratamiento óptimo para pacientes con enfermedad cerebrovascular asintomática.

##### *Enfermedad arterial de las extremidades inferiores*

- No están claros el tipo y la potencia óptimos del tratamiento antitrombótico para pacientes con diferentes manifestaciones de EAEI sintomática o asintomática.

##### *Enfermedad renal crónica*

- Se han dedicado muy pocos ensayos sobre la ECV a pacientes con ERC, especialmente con ERC avanzada.

- Se necesitan más estudios prospectivos que se centren en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la EC y la ECV en la ERC.

#### Fibrilación auricular

- Los efectos de varios factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en la FA.
- El tratamiento óptimo de la AOS y su efecto en la progresión de la FA y sus síntomas.

#### Multimorbilidad

- El efecto de distintos conjuntos o combinaciones de morbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares en los eventos cardiovasculares.
- Las estrategias de tratamiento óptimas y pragmáticas para los pacientes con morbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares, especialmente adherencia terapéutica y los tratamientos en competencia.

## 9. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular</b>		
Se recomienda evaluar sistemáticamente el riesgo de ECV en general de toda persona con cualquier factor de riesgo vascular mayor (como antecedentes familiares de ECV prematura, HF, factores de riesgo de ECV como tabaquismo, hipertensión arterial, DM, hiperlipemia, obesidad o comorbilidades que aumenten el riesgo de ECV)	I	C
No se recomienda la evaluación sistemática del riesgo de ECV de los varones menores de 40 años y las mujeres menores de 50 sin factores de riesgo cardiovascular conocidos	III	C
<b>Recomendaciones sobre la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular</b>		
Para toda persona aparentemente sana menor de 70 años sin EA establecida, DM, ERC o trastornos raros/genéticos lipídicos o HTA, se recomienda estimar el riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal con las tablas SCORE2	I	B
Para toda persona de edad $\geq 70$ años aparentemente sana sin EA establecida, DM, ERC o trastornos raros/genéticos lipídicos o HTA, se recomienda estimar el riesgo a 10 años de ECV mortal y no mortal con las tablas SCORE2-OP	I	B
Se debe considerar en alto o muy alto riesgo a los pacientes con ECV, DM, nefropatía de moderada a grave o trastornos raros/genéticos lipídicos o HTA	I	A
Para personas aparentemente sanas con riesgo alto o muy alto de EA, así como para pacientes con EA establecida o DM, se recomienda intensificar el tratamiento con un enfoque por pasos que busque el tratamiento intensivo de los factores de riesgo tomando en consideración el riesgo de ECV, el beneficio del tratamiento de los factores de riesgo, los modificadores del riesgo, las comorbilidades y las preferencias del paciente	I	B
Para las personas aparentemente sanas sin DM, ERC, trastornos genéticos/raros lipídicos o HTA, o los lípidos que tengan una puntuación de riesgo de ECV muy alta (SCORE2 $\geq 7,5\%$ los menores de 50 años; SCORE2 $\geq 10\%$ los de 50-69 años, y SCORE2-OP $\geq 15\%$ los de 70 o más años), se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de EA	I	C
<b>Recomendación para la comunicación del riesgo cardiovascular</b>		
Se recomienda un debate informado sobre el riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento ajustado a las necesidades del paciente	I	C
<b>Recomendaciones sobre los modificadores del riesgo</b>		
No se recomienda recopilar sistemáticamente otros posibles modificadores como puntuaciones de riesgo genético, biomarcadores en sangre u orina, pruebas vasculares o pruebas de imagen (más allá de la puntuación de CAC o la ecografía carotídea para la detección de placas)	III	B
<b>Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular en cuadros clínicos específicos</b>		
Para todo paciente con ERC, con o sin DM, se recomienda el oportuno cribado de EA y de progresión de la nefropatía incluyendo monitorización de la albuminuria	I	C
Se recomienda monitorizar la disfunción cardíaca con técnicas de imagen y biomarcadores en sangre antes, periódicamente durante y tras el tratamiento oncológico	I	B
Se recomienda el cribado de factores de riesgo cardiovascular y la optimización del perfil de riesgo de ECV de los pacientes en tratamiento oncológico	I	C
Se recomienda que se considere la EA y los factores de riesgo de EA en todo paciente con EPOC	I	C
Para pacientes con ECV, obesidad e hipertensión, se recomienda el cribado de sueño no reparador (p. ej., con la pregunta: «¿Cada cuánto tiene problemas para dormirse o mantenerse dormido o duerme demasiado?»)	I	C
Se recomienda la derivación a un especialista en caso de problemas de sueño importantes que no responden a las medidas para la higiene del sueño en 4 semanas	I	C
Se recomienda considerar la influencia de los trastornos mentales, ya sea con deterioro funcional significativo o disminución del uso de los servicios de salud, como una influencia en el riesgo de ECV	I	C
Se recomienda que los adultos de todas las edades se esfuercen en mantener AF de intensidad moderada al menos 150-300 min/semana o AF aeróbica vigorosa 75-150 min/semana o una combinación equivalente, para reducir la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares	I	A
Se recomienda que los adultos que no puedan realizar AF de intensidad moderada 150 min/semana se mantengan tan activos como su capacidad y su estado de salud les permitan	I	B
Se recomienda reducir el tiempo sedentario y comprometerse al menos a una actividad ligera durante el día para reducir la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares	I	B

(Continuación)

Se recomienda la práctica de ejercicio de fuerza, además de aeróbico, 2 o más días por semana para reducir la mortalidad por cualquier causa	I	B
<b>Recomendaciones sobre alimentación y consumo de alcohol</b>		
Se recomienda una dieta saludable para todas las personas como piedra angular de la prevención cardiovascular	I	A
Se recomienda adoptar una dieta mediterránea o similar para reducir el riesgo de ECV	I	A
Se recomienda sustituir las grasas saturadas por grasas insaturadas para reducir el riesgo de ECV	I	A
Se recomienda disminuir el consumo de sal para reducir la PA y el riesgo de ECV	I	A
Se recomienda adoptar un patrón alimentario de origen vegetal, rico en fibra, que incluya cereales integrales, frutas, verduras, legumbres y frutos secos	I	B
Se recomienda restringir el consumo de alcohol a un máximo de 100 g a la semana	I	B
Se recomienda consumir pescado, preferiblemente graso, al menos una vez a la semana y restringir el consumo de carne (procesada)	I	B
Se recomienda restringir la ingesta de azúcares libres, especialmente bebidas azucaradas, a un máximo del 10% de la ingesta energética	I	B
<b>Recomendaciones sobre el peso corporal</b>		
Para las personas con sobrepeso y obesidad, se recomienda un objetivo de pérdida de peso para reducir la PA, la dislipemia y el riesgo de DM2 y así mejorar el perfil de riesgo de ECV	I	A
Aunque hay una amplia gama de dietas efectivas para la pérdida de peso, se recomienda una dieta saludable para mantener la salud cardiovascular a lo largo del tiempo	I	A
<b>Recomendaciones sobre salud mental e intervenciones psicosociales individuales</b>		
Los pacientes con trastornos mentales necesitan más atención y apoyo para mejorar la adherencia a los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico	I	C
Para los pacientes con EA y trastornos mentales, se recomienda una atención a la salud mental basada en la evidencia y la cooperación interdisciplinaria	I	B
No se recomiendan los ISRS, los IRSN ni los antidepresivos tricíclicos para los pacientes con IC y depresión mayor	III	B
<b>Recomendaciones sobre estrategias para la intervención en el tabaquismo</b>		
Se debe cesar todo consumo de tabaco, ya que este es una importante causa independiente de EA	I	A
Se recomienda la deshabituación tabáquica independientemente de la ganancia de peso, ya que esta no disminuye los beneficios de la deshabituación para la EA	I	B
<b>Recomendaciones sobre los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad</b>		
Para las personas aparentemente sanas con riesgo de ECV alto o muy alto o con EA establecida o DM, se recomienda una intensificación del tratamiento por pasos con consideración del riesgo de ECV, el beneficio del tratamiento, los modificadores del riesgo y las preferencias del paciente	I	C
<b>Recomendaciones sobre la reducción farmacológica del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes menores de 70 años</b>		
Se recomienda prescribir estatinas de alta intensidad hasta la dosis máxima tolerada para la consecución de los objetivos de cLDL por riesgo específico para cada grupo	I	A
Para los pacientes con EA establecida, se recomienda un tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental de cLDL de <1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción $\geq 50\%$ de los valores basales	I	A
Si no se alcanzan los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas, se recomienda combinarla con ezetimiba	I	B
Se recomienda la combinación con inhibidores de la PCSK9 en prevención secundaria para pacientes que no alcancen los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	I	A
Se recomienda la combinación con inhibidores de la PCSK9 para pacientes con muy alto riesgo y HF (con EA u otro factor de riesgo importante) que no alcancen los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	I	C
Para las pacientes premenopáusicas que tengan intención de gestar o no utilicen métodos anticonceptivos adecuados, no se recomienda el tratamiento con estatinas	III	C
<b>Recomendación sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con hipertrigliceridemia</b>		
Se recomienda el tratamiento con estatinas como medicamento de primera elección para la reducción del riesgo de ECV de las personas con alto riesgo e hipertrigliceridemia (triglicéridos > 2,3 mmol/l [200 mg/dl])	I	A
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento de las dislipemias en ancianos (edad <math>\geq 70</math> años)</b>		
Se recomienda el tratamiento con estatinas para los ancianos con EA de la misma forma que para los pacientes más jóvenes	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas con una dosis baja si hay un deterioro renal significativo o son posibles interacciones medicamentosas	I	C
<b>Recomendación sobre el tratamiento de las dislipemias en la diabetes mellitus</b>		
Para los pacientes con DM2 y muy alto riesgo (p. ej., con EA establecida o DOD grave), se recomienda intensificar el tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental de reducción del cLDL $\geq 50\%$ y valores de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	I	A
Para los pacientes mayores de 40 años con DM2 y alto riesgo, se recomienda el tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental de reducción del cLDL $\geq 50\%$ y cifras de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	I	A



(Continuación)

<b>Recomendaciones sobre el tratamiento lipídico para pacientes con enfermedad renal crónica moderada-grave (estadios 3-5 de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)</b>		
Para pacientes con ERC en estadios 3-5 sin diálisis diaria, se recomienda el tratamiento con estatinas o combinado de estatinas-ezetimiba	I	A
Para los pacientes con ERC en diálisis sin EA, no se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas	III	A
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento clínico de la hipertensión</b>		
<i>Clasificación de la PA</i>		
Se recomienda la clasificación de la PA en óptima, normal y normal-alta, o grados 1-3 de hipertensión, según la PA en consulta	I	C
<i>Diagnóstico de hipertensión</i>		
Se recomienda basar el diagnóstico de hipertensión en:		
Determinaciones de PA repetidas en consulta, en más de una cita, excepto cuando la hipertensión sea grave (p. ej., grado 3, sobre todo en pacientes con alto riesgo) o	I	C
PA fuera de consulta con MAPA o AMPA cuando sea posible	I	C
<i>Evaluación del daño orgánico mediado por hipertensión</i>		
Para todos los pacientes, se recomienda la determinación de la creatinina sérica, la TFGe, los electrolitos y el cociente albúmina/creatinina para evaluar la presencia de daño orgánico mediado por hipertensión. Para los pacientes con alteraciones electrocardiográficas y signos/síntomas de disfunción del VI, se recomienda un ECG de 12 derivaciones y ecocardiografía. Para los pacientes con hipertensión de grados 2 o 3 y todo paciente hipertenso con DM, se recomienda una oftalmoscopia o pruebas de imagen retinianas	I	B
<i>Parámetros para el inicio del tratamiento hipotensor</i>		
Se recomienda iniciar el tratamiento según el riesgo de ECV absoluto, la estimación de los beneficios a lo largo de la vida y la presencia de daño orgánico mediado por hipertensión para la hipertensión grado 1	I	C
Se recomienda el tratamiento farmacológico para los pacientes con hipertensión de grado $\geq 2$	I	A
<i>Objetivos de PA en consulta</i>		
Para todos los pacientes, se recomienda que el primer objetivo terapéutico sea disminuir la PA a $< 140/90$ mmHg y luego ajustar los objetivos según la edad y las comorbilidades específicas	I	A
Para la mayoría de los pacientes de 18-69 años con tratamiento, se recomienda un objetivo fundamental en el intervalo de 120-130 mmHg	I	A
Para para los pacientes de edad $\geq 70$ años en tratamiento, se recomienda un objetivo de PAS $< 140$ e incluso $< 130$ si se tolera	I	A
Para todos los pacientes en tratamiento, se recomienda reducir la PAD a $< 80$ mmHg	I	A
<i>Tratamiento de la hipertensión: intervenciones en el estilo de vida</i>		
Para toda persona con PA normal-alta o superior, se recomiendan intervenciones en el estilo de vida	I	A
<i>Tratamiento de la hipertensión: fármacos</i>		
Para la mayoría de los pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos, preferiblemente en un único comprimido. Las excepciones son los pacientes frágiles o de edad avanzada y aquellos con hipertensión de grado 1 y bajo riesgo (especialmente con PAS $< 150$ mmHg)	I	B
Se recomienda que las combinaciones preferibles incluyan un bloqueador del SRA (p. ej., un IECA o ARA-II) con un BCC o un diurético, pero se pueden utilizar otras combinaciones de los 5 grandes grupos (IECA o ARA-II, bloqueadores beta, BCC, tiacidas o un diurético tiacídico)	I	A
Si no se logra controlar la PA con tratamiento combinado se recomienda, se recomienda instaurar el tratamiento triple, generalmente un bloqueador del SRA con un BCC y un diurético, preferiblemente combinados en un único comprimido	I	A
Si no se logra controlar la PA con tratamiento triple, se recomienda añadir espironolactona al tratamiento o, si no se tolera, otros diuréticos como amilorida o dosis más altas de otros diuréticos, un bloqueador alfa o un bloqueador beta o clonidina	I	B
No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRA	III	A
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus</b>		
<i>Estilo de vida</i>		
Se recomiendan cambios en el estilo de vida que incluyan la deshabituación tabáquica, una dieta baja en grasas saturadas y alta en fibras, AF aeróbica y entrenamiento de fuerza	I	A
Se recomienda reducir la ingesta energética para contribuir a la pérdida de peso o prevenir la ganancia de peso lenta	I	A
<i>Objetivos glucémicos</i>		
Para la mayoría de los adultos con DM2 o DM2, se recomienda un objetivo de HbA <sub>1c</sub> $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) para reducir el riesgo de ECV y complicaciones microvasculares	I	A
<i>Tratamiento de la hiperglucemia y la EA/los riesgos cardiorenales</i>		
Para la mayoría de los pacientes sin antecedentes de EA, ERC o IC, se recomienda la metformina como tratamiento de primera línea tras evaluar la función renal	I	B
Se recomienda el tratamiento con un aGLP-2 o un iSGLT2 con resultados probados para reducir el riesgo cardiovascular y los eventos cardiorenales en pacientes con DM2 y EA	I	A

(Continuación)

Para los pacientes con DM2 y ERC, se recomienda el tratamiento con un iSGLT2 para mejorar los eventos cardiovascular y cardiorrenales	I	A
Para los pacientes con DM2 e IC-FER, se recomienda el tratamiento con un iSGLT2 con demostrado beneficio en los resultados para disminuir las hospitalizaciones por IC y la muerte cardiovascular	I	A
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico</b>		
Para la prevención secundaria de la ECV, se recomienda AAS 75-100 mg/día	I	A
Se recomienda clopidogrel 75 mg/día en prevención secundaria como alternativa al AAS en caso de intolerancia a este	I	B
Para los pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, se recomienda el tratamiento concomitante con un inhibidor de la bomba de protones	I	B
Para los pacientes con riesgo cardiovascular bajo-moderado, no se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario debido al aumento del riesgo de hemorragia grave	III	A
<b>Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca</b>		
Para los pacientes que han sufrido eventos de EA y revascularización y los pacientes con IC (principalmente IC-FER), se recomienda la participación en una rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio, estructurada, integral y multidisciplinaria para mejorar los resultados	I	A
<b>Recomendación sobre políticas de intervención poblacionales</b>		
Se recomienda implementar medidas para reducir la contaminación atmosférica, la emisión de partículas y contaminantes gaseosos y el consumo de combustibles fósiles y limitar las emisiones de dióxido de carbono para reducir la mortalidad y la morbilidad por ECV	I	C
<b>Recomendaciones para pacientes con enfermedad coronaria</b>		
Para los pacientes con infarto de miocardio o revascularización previos, se recomienda AAS 75-100 mg/día	I	A
Para los pacientes con SCA, se recomienda añadir al AAS un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> durante 12 meses, a no ser que haya contraindicaciones como riesgo hemorrágico excesivo	I	A
Para los pacientes con síndromes coronarios crónicos tras endoprótesis coronaria, independientemente del tipo de endoprótesis, se recomienda añadir al AAS clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses, a no ser que esté indicada una pauta más corta (1-3 meses) debido al riesgo de hemorragia mortal	I	A
Se recomiendan los IECA (o ARA-II) si el paciente presenta otras enfermedades (como IC, hipertensión o DM)	I	A
Se recomiendan los bloqueadores beta para los pacientes con disfunción del VI o IC sistólica	I	A
Para los pacientes con EA establecida, se recomienda el tratamiento hipolipemiente oral con un objetivo fundamental de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción ≥ 50% de los valores basales de cLDL	I	A
<b>Recomendaciones sobre intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (&lt; 40%) con demostrado beneficio en desenlaces clínicos como la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares</b>		
Para todo paciente con IC se recomienda un programa de RC integral para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Para los pacientes sintomáticos estables con IC-FER, se recomiendan la RC basada en ejercicio para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Para los pacientes con IC, se recomienda el cribado de comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares que, de hallarse, habría que tratar si existe un tratamiento seguro y efectivo, no solo para aliviar los síntomas, sino también para mejorar el pronóstico	I	A
Para los pacientes con IC-FER sintomática, se recomienda añadir un IECA a un bloqueador beta o un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Para los pacientes con IC-FER sintomática, se recomienda añadir un bloqueador beta a un IECA (o un INRA) y un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Para los pacientes con IC-FER tratados con un IECA (o un INRA) y un bloqueador beta, se recomienda un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Para los pacientes con IC-FER, se recomienda el sacubitrilo-valsartán como sustituto de un IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	B
Para los pacientes sintomáticos con IC-FER que no toleren un IECA o un INRA, se recomienda un ARA-II para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte CV (también se debe prescribir un bloqueador beta y un ARM)	I	B
Para los pacientes con IC-FER, se recomiendan dapagliflozina o empagliflozina, además del tratamiento óptimo con un IECA (o un INRA), un bloqueador beta y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Para los pacientes con IC-FER y signos/síntomas de congestión, se recomiendan los diuréticos para reducir el riesgo de hospitalización por IC	I	C
<b>Recomendaciones para pacientes con enfermedad cerebrovascular</b>		
Para los pacientes con un evento cerebrovascular, se recomienda mejorar los factores del estilo de vida, además del tratamiento farmacológico adecuado	I	A
Para los pacientes con ictus isquémico o AIT, se recomienda la prevención con antitrombóticos. La elección del antitrombótico dependerá del mecanismo del evento. Para los pacientes con ictus isquémico o AIT no cardioembólico, se recomienda el tratamiento con antiagregantes plaquetarios; para aquellos con ictus isquémico o AIT cardioembólico, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes	I	A
Para los pacientes con ictus isquémico o AIT no cardioembólico, se recomienda la prevención con AAS en monoterapia o dipiridamol + AAS o clopidogrel solo	I	A
Para los pacientes con ictus o AIT con PA de 140/90 o superior, se recomienda reducir la PA	I	A

(Continuación)

Recomendaciones para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores: tratamiento médico óptimo		
Se recomienda la deshabitación tabáquica para todo paciente con EAEI	I	B
Se recomienda una dieta saludable y valores óptimos de PA para todo paciente con EAEI	I	C
Para los pacientes con claudicación intermitente:		
Se recomienda ejercicio de entrenamiento supervisado	I	A
Se recomienda ejercicio de entrenamiento no supervisado cuando la supervisión no sea posible o no esté disponible	I	C
Para los pacientes con EAEI sintomática, se recomienda tratamiento antiagregante plaquetario	I	C
Para los pacientes con EAEI e hipertensión, se recomienda reducir la PA a < 140/90 mmHg	I	A
Para todos los pacientes diabéticos con EAEI, se recomienda el control glucémico estricto	I	A
Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica: tratamiento médico óptimo		
Para los pacientes diabéticos con hipertensión y albuminuria, se recomienda el tratamiento con un IECA o un ARA-II. Estos fármacos deben ajustarse progresivamente hasta la dosis máxima tolerada	I	B
No se recomienda la combinación de IECA y ARA-II	III	C
Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida y tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes en pacientes con fibrilación auricular		
Se recomienda identificar y tratar los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento	I	B
Se recomienda modificar los estilos de vida poco saludables y el tratamiento dirigido de las enfermedades intercurrentes para reducir la carga de FA y la gravedad de los síntomas	I	B
Se recomienda prestar atención al buen control de la PA de los pacientes con FA e hipertensión para reducir las recurrencias de FA y los riesgos de ictus y de hemorragias	I	B

©ESC 2021

AF: actividad física; aGLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1); AIT: accidente isquémico transitorio; AMPA: automedición domiciliar de la presión arterial; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; BCC: bloqueador de los canales del calcio; CAC: calcio coronario; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardiaca; IC-Fer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; IRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; RC: rehabilitación cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP: *Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons*; SRA: sistema renina-angiotensina; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.<sup>a</sup>Clase de recomendación.<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 10. INDICADORES DE CALIDAD

Los indicadores de calidad son instrumentos que pueden utilizarse para evaluar la calidad del tratamiento, incluidos los procesos de tratamiento y los eventos clínicos<sup>730</sup>. También se pueden utilizar para mejorar la adherencia a las recomendaciones propuestas en las GPC a través de los esfuerzos para asegurar la calidad y las comparativas entre los proveedores de tratamientos de calidad de la salud<sup>831</sup>. Por ello, el papel de los indicadores de calidad en la mejora de la calidad está cada vez más reconocido y atrae el interés de las autoridades sanitarias, las organizaciones profesionales, los pagadores y la población general<sup>832</sup>.

La ESC reconoce la necesidad de medir e informar sobre la calidad y los resultados de la atención cardiovascular, lo que ha llevado al desarrollo y la implementación de indicadores de calidad para la ECV. La metodología de desarrollo de los indicadores de calidad de la ESC está publicada<sup>832</sup> y, hasta la fecha, se ha desarrollado un grupo de indicadores de calidad para la evaluación inicial de las ECV<sup>833,834</sup>. Para facilitar mejoras en la calidad de las iniciativas, los indicadores de calidad de la ESC específicos para cada enfermedad se incluyen en las GPC de la ESC correspondientes<sup>215,680</sup>. Este proceso, además, está respaldado por la integración en el EORP (*EURObservational Research Programme*) y en el proyecto EuroHeart (*European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials*)<sup>835</sup>.

Los indicadores de calidad para la prevención de la ECV están disponibles para cada enfermedad específica, como el tratamiento

de la PA elevada<sup>836</sup> y los lípidos en prevención secundaria<sup>837</sup>. Sin embargo, no existe un conjunto de indicadores de calidad general que englobe la profundidad de la prevención de la ECV. Este conjunto de indicadores de calidad debe evaluar la adopción de las recomendaciones de esta GPC y la adherencia a ellas, y podría aplicarse retrospectivamente para evaluar la calidad de los cuidados basados en la evidencia. Por lo tanto, y siguiendo otras GPC de la ESC, se inició el desarrollo y la definición de indicadores de calidad para la prevención de la ECV durante la redacción del presente documento y los resultados se publicarán en un documento aparte.

## 11. MATERIAL ADICIONAL

El material adicional con tablas, figuras y texto que complementan el texto principal solo están disponibles en inglés en las páginas web de *European Heart Journal* y la ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

## 12. INFORMACIÓN SOBRE LOS AUTORES

Filiaciones de los autores/miembros del grupo de trabajo: Yvo M. Smulders, *Internal Medicine, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos*; David Carballo, *Cardiology, Geneva University Hospitals, Ginebra, Suiza*; Konstantinos C. Koskinas, *Cardiology, Bern University Hospital-INSELSPITAL, Berna, Suiza*;

Maria Bäck, *Unit of Physiotherapy, Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Suecia, y Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, y Sahlgrenska University Hospital, Gotemburgo, Suecia*; Athanase Benetos, *Geriatric Department CHRU de Nancy and ISERM DCAC, Université de Lorraine, Nancy, Francia*; Alessandro Biffi, *Cardiology, FIMS y EFSMA, Roma, Italia*; José Manuel Boavida, *APDP-Diabetes Portugal, IDF-E International Diabetes Federation Europe, Lisboa, Portugal*; Davide Capodanno, *Cardiothoracic, Vascular and Transplants, Policlinico G. Rodolico-San Marco, University of Catania, Catania, Italia*; Bernard Cosyns, *Cardiology, Centrum voor Hart en vaatziekte (CHVZ) Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruselas, Bélgica*; Carolyn A. Crawford (Irlanda del Norte), *ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francia*; Constantinos H. Davos, *Cardiovascular Research Laboratory, Biomedical Research Foundation, Academy o Athens, Atenas, Grecia*; Ileana Desormais, *INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Tropical Neuroepidemiology, GEIST, Limoges, Francia*; Emanuele Di Angelantonio, *Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido*; Oscar H. Franco Duran, *ISPM Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Berna, Suiza*; Sigrun Halvorsen, *Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevaal, Oslo, Noruega*; F.D. Richard Hobbs, *NDPCHS, University of Oxford, Oxford, Reino Unido*; Monika Hollander, *Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Países Bajos*; Ewa A. Jankowska, *Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Polonia*; Matthias Michal, *Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Maguncia, Alemania*; Simona Sacco, *Department of Applied Clinical and Biotechnological Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italia*; Naveed Sattar, *Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido*; Lale Tokgozoglu, *Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turquía*; Serena Tonstad, *Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Noruega*; Konstantinos P. Tsioufis, *First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University, Hippokraton Hospital, Atenas, Grecia*; Ineke van Dis, *European Heart Network, Bruselas, Bélgica*; Isabelle C. van Gelder, *Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Gröningen, Países Bajos*; Christoph Wanner, *Department of Nephrology, University Würzburg, Alemania*; Bryan Williams, *Institute of Cardiovascular Science, University College London, Londres, Reino Unido*.

### 13. ANEXO

#### ESC Scientific Document Group

Incluye a los revisores del documento y las Sociedades de Cardiología de la ESC.

*Revisores del documento*: Guy De Backer (coordinador de la revisión de la GPC) (Bélgica), Vera Regitz-Zagrosek (coordinadora de la revisión de la GPC) (Alemania), Anne Hege Aamodt (Noruega), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Christian Albus (Alemania), Riccardo Asteggiano (Italia), Magnus Bäck (Suecia), Michael A. Borger (Alemania), Carlos Brotons (España), Jelena Čelutkienė (Lituania), Renata Cifkova (República Checa), Maja Cikes (Croacia), Francesco Cosentino (Italia), Nikolaos Dages (Alemania), Tine De Backer (Bélgica), Dirk De Bacquer (Bélgica), Victoria Delgado (Países Bajos), Hester Den Ruijter (Países Bajos), Paul Dendale (Bélgica), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Brian A. Ference<sup>1</sup> (Reino

Unido), Jean Ferrières (Francia), Marc Ferrini (Francia), Miles Fisher<sup>2</sup> (Reino Unido), Danilo Fliser (Alemania), Zlatko Fras (Eslovenia), Dan Gaita (Rumanía), Simona Giampaoli (Italia), Stephan Gielen (Alemania), Ian Graham (Irlanda), Catriona Jennings (Irlanda), Torben Jorgensen (Dinamarca), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Maryam Kavousi (Países Bajos), Wolfgang Koenig (Alemania), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Madalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Aleš Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Konstantinos Makrilakis (Grecia), Giuseppe Mancina (Italia), Pedro Marques-Vidal (Suiza), John William McEvoy (Irlanda), Paul McGreavy (Reino Unido), Bela Merkely (Hungría), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Joep Perk (Suecia), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Piepoli (Italia), Nana Goar Pogossova (Rusia), Eva Irene Bossano Prescott (Dinamarca), Kausik K. Ray (Reino Unido), Zeljko Reiner (Croacia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Lars Rydén (Suecia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Marta Sitges (España), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Isabella Sudano (Suiza), Monica Tiberi (Italia), Rhian M. Touyz (Reino Unido), Andrea Ungar (Italia), W.M. Monique Verschuren (Países Bajos), Olov Wiklund (Suecia), David Wood (Reino Unido/Irlanda) y José Luis Zamorano (España).

#### Sociedades de Cardiología de la ESC que han participado activamente en el proceso de revisión de la GPC de la ESC 2021 sobre prevención de las ECV

**Alemania**: German Cardiac Society, Ulf Landmesser; **Argelia**: Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia**: Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria**: Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaiyán**: Azerbaijan Society of Cardiology, Elman Alakbarov; **Bélgica**: Belgian Society of Cardiology, Jonathan De Sutter; **Bielorrusia**: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Plavova; **Bosnia y Herzegovina**: Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilic; **Bulgaria**: Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Chipre**: Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustira; **Croacia**: Croatian Cardiac Society, Cardiology, Bosko Skoric; **Dinamarca**: Danish Society of Cardiology, Ann Bovin; **Egipto**: Egyptian Society of Cardiology, Bassem Zarif; **Eslovaquia**: Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Eslovenia**: Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España**: Sociedad Española de Cardiología, Regina Dalmau; **Estonia**: Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Federación Rusa**: Russian Society of Cardiology, Yury Belenkov; **Finlandia**: Finnish Cardiac Society, mma-Mari Hekkala; **Francia**: French Society of Cardiology, Serge Kownator; **Georgia**: Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Grecia**: Hellenic Society of Cardiology, Harry Grassos; **Hungría**: Hungarian Society of Cardiology, Eszter Szabados; **Irlanda**: Irish Cardiac Society, John William McEvoy; **Islandia**: Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Israel**: Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Italia**: Italian Federation of Cardiology, Francesco Barillà; **Kirguistán**: Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo (República de)**: Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Letonia**: Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Líbano**: Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Lituania**: Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Šlapikas; **Luxemburgo**: Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Macedonia del Norte**: North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Malta**: Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Marruecos**: Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Moldavia (República de)**: Moldavian Society of Cardiology, Victor Rudi; **Montenegro**: Montenegrin Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Noruega**: Norwegian Society of Cardiology, Erik Ekker Solberg; **Países Bajos**: Netherlands



Society of Cardiology, Hareld M.C. Kemps; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Tomasz Zdrojewski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Rabaçal; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Riyaz Patel; **República Árabe Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Renata Cifkova; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Anna Kiessling; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Otmir Pfister; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Salem Abdessalem; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdoganzun; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Uzbequistán:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Guzál Mullabayeva.

#### Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica

Colin Baignet (coordinador) (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Estados Unidos), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Jean-Philippe Collet (Francia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Bernard Jung (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Aleksandra Konradi (Rusia), Kontastinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Isreal), Aleš Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Irene Bossano Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajistán), Marta Sitges (España) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

#### 14. BIBLIOGRAFÍA

- Kotseva K, De Backer G, De BacqEuer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2020. 2047487320908698.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. ESC Scientific Document Group European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–2381.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–188.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
- Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ.* 2014;348:g3617.
- Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. CD001561.
- Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9:e200294.
- Krogsholm LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD090090.
- Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2014;64:e47–e53.
- Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, Worrall R, Evans T, Carter S, Flowers J, Roberts D, Nuttall M, Samani NJ, Robson J, Kearney M, Deanfield J, Waterall J. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020;10:e630429.
- Mehta S, Wells S, Grey C, Riddell T, Kerr A, Marshall R, Ameratunga S, Harrison J, Kenealy T, Bramley D, Chan WC, Thornley S, Sundborn G, Jackson R. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:192–202.
- Chamman P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ.* 2010;340:c1693.
- Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:2256–2265.
- Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:239–243.
- Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging.* 2012;27:202–206.
- Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health.* 2015;43:102–110.
- Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med.* 2009;48:242–246.
- Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, Webber E, Perdue LA, Bigler KD, Whitlock EP. *Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force.* Rockville (MD); 2014.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–2472.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–1681.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581–590.
- Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:70–79.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993–2000.
- Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, consortium UCLEBLB, Doevandans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvister B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015;36:539–550.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K,

- Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mosser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S, Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–580.
27. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*. 2008;299:2524–2532.
  28. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217–1227.
  29. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekeef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Chibrikov A, Collins CE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzafza F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood 3rd HD, Hoy D, Hu H, Huxbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope 3rd CA, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazrou MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
  30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
  31. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, Nasir K, Szklo M, Blumenthal RS, Blaha MJ. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1011–1018.
  32. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, Brunner E, Cooper R, Kivimaki M, Kuh D, Muniz-Terrera G, Hardy R. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS Med*. 2011;8:e1000440.
  33. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, Claggett B, Merz CNB, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021;143:761–763.
  34. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5:19–26.
  35. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519.
  36. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043–1047.
  37. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378:1297–1305.
  38. 2017 Risk Factor GBD, Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923–1994.
  39. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;199:106–115.
  40. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *Nicotine Tob Res*. 2019;21:25–31.
  41. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
  42. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973–1980.
  43. NCD, Risk Factor Collaboration, (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128., 9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–2642.
  44. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Vie GA, Bjorngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai XM. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*. 2019;364:11042.
  45. Global BMI, Mortality Collaboration. Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willett P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776–786.
  46. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353:i2156.
  47. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085–1095.
  48. World Health Organization. *Gender and health*. 2021. <https://www.who.int/healthtopics/gender#tab=tab-1>.
  49. Global Health 50/50. *Gender and global health*. 2021. <https://global-health5050.org/gender-and-global-health>.
  50. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396:565–582.
  51. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019;139:1025–1035.
  52. Lee CMY, Mnatzaganian G, Woodward M, Chow CK, Sitas F, Robinson S, Huxley RR. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. *Heart*. 2019;105:1898–1904.
  53. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, Newby LK, Poudel R, Reynolds HR, Rexrode KM, Sims M, Mosca LJ. American Heart Association Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e239–e248.
  54. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, Lavoie KL, Daskupta K, Rabi D, Humphries KH, Norris CM, Thanassoulis G, Behloul H, Pilote L, GENESIS-PRAXY Investigators. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:127–135.
  55. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, Miller VM, Day D, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *JACC Heart Fail*. 2019;7:258–266.
  56. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;3–22.
  57. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Sauer JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020;41:1249–1257.



58. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Canham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2006;113:1597–1604.
59. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinou E, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967–984.
60. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ*. 1995;311:1356–1359.
61. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d5888.
62. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1662–1673.
63. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98:489–493.
64. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:588–597.
65. International Society of Nephrology. *KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. 2021. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf>.
66. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:497–507.
67. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:30–37.
68. SCORE2 working group ESC. Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439–2454.
69. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11:101–107.
70. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology*. 2009;20:555–561.
71. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:783–787.
72. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42:2455–2467.
73. World Health Organization. *Disease burden and mortality estimates*. 2021. [www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/estimates/en).
74. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, Burgess S, Willeit P, Bolton T, Moons KGM, van der Schouw YT, Selmer R, Khaw KT, Gudnason V, Assmann G, Amouyel P, Salomaa V, Kivimaki M, Nordestgaard BG, Blaha MJ, Kuller LH, Brenner H, Gillum RF, Meisinger C, Ford I, Knuiman MW, Rosengren A, Lawlor DA, Volzke H, Cooper C, Marín Ibanez A, Casiglia E, Kauhanen J, Cooper JA, Rodriguez B, Sundstrom J, Barrett-Connor E, Dankner R, Nietert PJ, Davidson KW, Wallace RB, Blazer DG, Bjorkelund C, Donfrancesco C, Krumholz HM, Nissen A, Davis BR, Coady S, Whincup PH, Jorgensen T, Ducimetiere P, Trevisan M, Engstrom G, Crespo CJ, Meade TW, Visser M, Kromhout D, Kiechl S, Daimon M, Price JF, Gomez de la Camara A, Wouter Jukema J, Lamarche B, Onat A, Simons LA, Kavousi M, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Dekker JM, Arima H, Shara N, Tipping RW, Roussel R, Brunner EJ, Koenig W, Sakurai M, Pavlovic J, Gansevoort RT, Nagel D, Goldbourt U, Barr EL, Palmieri L, Njolstad I, Sato S, Monique Verschuren WM, Varghese CV, Graham I, Onuma O, Greenland P, Woodward M, Ezzati M, Psaty BM, Sattar N, Jackson R, Ridker PM, Cook NR, D'Agostino RB, Thompson SG, Danesh J, Di Angelantonio E. Emerging Risk Factors Collaboration Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J*. 2019;40:621–631.
75. Bervelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, Davis BR, Poulter NR, Spijkerman AM, Woodward M, Pressel SL, Gupta AK, van der Schouw YT, Svensson AM, van der Graaf Y, Read SH, Eliasson B, Dorresteijn JAN. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2019;40:2899–2906.
76. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, Geisel MH, Lehmann N, Erbel R, Jockel KH, van der Graaf Y, Verschuren WMM, Boer JMA, Nambi V, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J*. 2020;41:1190–1199.
77. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino Sr BR, Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e17009217.
78. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, Cobain M, Piepoli MF, Visseren FL, Dendale P. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019;18:534–544.
79. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124:1045–1060.
80. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, Ference TB, Guo Q, Laufs U, Ruff CT, Cupido A, Hovingh GK, Danesh J, Holmes MV, Smith GD, Ray KK, Nicholls SJ, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322:1381–1391.
81. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarencu P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134:1419–1429.
82. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, Gotcheva N, Fras Z, Pogoseva N, Mirrahimov E, Lehto S, Jernberg T, Kotseva K, Ryden L, Wood D. EUROASPIRE IV and V National Coordinators Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. Online ahead of print.
83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogoseva N, Dans AL, Lanus F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metzarin KP, Cook BR, N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
84. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle Jr RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
85. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hesse MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838–1847.
86. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, Lopez-Sendon J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gregoire JC, Lavoie MA, Dube MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497–2505.
87. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139:2228–2237.
88. Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, Colhoun HM, Livingstone SJ, Boekholdt SM, Pressel SL, Davis BR, van der Graaf Y, Visseren FL, CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and Validation of a Model to Predict Absolute Vascular Risk Reduction by Moderate-Intensity Statin Therapy in Individual Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, and Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:213–221.
89. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M, ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:393–398.
90. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671–679.
91. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477–486.
92. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzen S, McGuire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139:1900–1912.
93. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Phillip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9:e3211001.
94. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. *Science*. 2011;333:1393–1400.

95. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, Allen E, Aung K, Beyth R, Kaatz S, Mann DM, Sussman JB, Korenstein D, Schardt C, Nagi A, Sloane R, Feldstein DA. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:270–280.
96. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD870068.
97. Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, van Hooijdonk CMJ, Timmermans DRM. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. *Patient Educ Couns.* 2018;101:1410–1418.
98. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. SCORE and FINRISK investigators Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart.* 2012;98:941–946.
99. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;31:2351–2358.
100. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Kollner V, Leithauser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1175–1196.
101. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2015;36:1385–1393.
102. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Kim JW, Lee HJ, Lee JY, Kim SW, Shin IS, Kim MC, Shin HY, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med.* 2020;1–11.
103. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:281–297.
104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012;98:177–184.
105. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2099.
106. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med.* 2013;173:664–671.
107. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation.* 2011;124:741–745.
108. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:215–229.
109. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:100–110.
110. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90:10–32.
111. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor Mental Health and Reduced Decline in Smoking Prevalence. *Am J Prev Med.* 2015;49:362–369.
112. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sittih-amorn C, Sato H, Yusuf S. INTERHEART investigators Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 1119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:953–962.
113. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Koller A, Manfrini O, Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousoulis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardini R. ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2020;41:1687–1696.
114. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S. The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:712–719.
115. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1827–1845.
116. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA.* 1999;282:1737–1744.
117. Celano CM, Suarez L, Mastromarco C, Januzzi JL, Huffman JC. Feasibility and utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:498–504.
118. MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, Maisto SA. Evaluation of the PHQ-9 Item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care. *J Gen Intern Med.* 2012;27:339–344.
119. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:404–411.
120. Investigators SCOT-HEARTOT, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018;379:924–933.
121. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:796–803.
122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(93-111):189–190. quiz.
123. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318–1327.
124. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med.* 2002;136:873–883.
125. Ankle Brachial Index Collaboration. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kormitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.
126. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:747–762.
127. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1726–1731.
128. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanamaru A, Shimoji K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr.* 2018;18:264.
129. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, Jamal O, Abdo A, Abi Raife N. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2016;215:487–493.
130. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sanchez V, Lopez-Garcia E, Esteban-Cornejo I, Baneagas JR, Sadarangani KP, Rodriguez-Artalejo F, Martinez-Gomez D. Physical Activity and Association Between Frailty and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Adults: Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:2097–2103.
131. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, Mathei C, Neto J, Degryse J. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. *BMC Geriatr.* 2017;17:234.
132. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, Belardinelli R, Corra U, Cupples M, Davos CH, Hoefler S, Iliou MC, Schmid JP, Voeller H, Doherty P. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAAP Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:577–590.
133. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation.* 2012;125:3092–3098.
134. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2261–2266.
135. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet.* 2010;376:1393–1400.
136. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010;96:1985–1989.
137. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med.* 2014;64:75–80.
138. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012;308:788–795.
139. Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, Waerber G, Vollenweider P. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. *Atherosclerosis.* 2016;244:59–65.



140. van Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, Boer J, Boshuizen H, Verschuren WM. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:793–799.
141. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ, Ambergen T, Steyerberg EW, Feskens EJ, Verschuren WM, Gorgels AP, van den Brandt PA. Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:840–848.
142. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common Complex Coronary Artery Disease. *Cell*. 2019;177:132–145.
143. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19:581–590.
144. Lambert SA, Gil L, Jupp S, Ritchie SC, Xu Y, Buniello A, McMahon A, Abraham G, Chapman M, Parkinson H, Danesh J, MacArthur JAL, Inouye M. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nat Genet*. 2021;53:420–425.
145. Wand H, Lambert SA, Tamburo C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, Kullo IJ, Rowley R, Dron JS, Brockman D, Venner E, McCarthy MI, Antoniou AC, Easton DF, Hegele RA, Khera AV, Chatterjee N, Kooperberg C, Edwards K, Vlessis K, Kinnear K, Danesh JN, Parkinson H, Ramos EM, Danesh J, MacArthur JAL, Inouye M, Janssens A, Goddard KAB, Kraft P, MacArthur JAL, Inouye M, Wojcik GL. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*. 2021;591:211–219.
146. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28:R133–R142.
147. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RFJ, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ, Biobank UK. CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1883–1893.
148. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50:1219–1224.
149. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, Arnold M, Bell S, Bolton T, Burgess S, Dudbridge F, Guo Q, Sofianopoulou E, Stevens D, Thompson JR, Butterworth AS, Wood A, Danesh J, Samani NJ, Inouye M, Di Angelantonio E. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: A cohort study and modelling analyses. *PLoS Med*. 2021;18:e4981003.
150. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Moons KGM, Dehghan A, Muller DC, Elliott P, Tzoulaki I. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2020;323:636–645.
151. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson-Cohen C, Psaty BM, Rich SS, Post WS, Guo X, Rotter JJ, Roden DM, Gerszten RE, Wang TJ. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2020;323:627–635.
152. Levin MG, Rader DJ. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease: Ready for Prime Time? *Circulation*. 2020;141:637–640.
153. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. 2018;137:2166–2178.
154. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:115.
155. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1032–1042.
156. Kivimaki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, Virtanen M, Alfredsson L, Dragano N, Fransson EI, Goldberg M, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Luukkonen R, Oksanen T, Rugulies R, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen S, Theorell T, Vaananen A, Vahtera J, Westerholm P, Westerlund H, Zins M, Strandberg T, Steptoe A, Deanfield J. IPD-Work consortium Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:705–713.
157. Burroughs Pena MS, Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin*. 2017;35:71–86.
158. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoyerlats MF, Kuzni N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF. ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36:83–93.
159. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, Fnais M, Haines A, Munzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1910–1917.
160. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Matus P, Valdes Ortega N, Osorio Garcia S, Pascal M, Stafoggia M, Scortichini M, Hashizume M, Honda Y, Hurtado-Diaz M, Cruz J, Nunes B, Teixeira JP, Kim H, Tobias A, Iniguez C, Forsberg B, Astrom C, Ragettli MS, Guo YL, Chen BY, Bell ML, Wright CY, Scovronick N, Garland RM, Milojevic A, Kysely J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Rytty NRI, Katsouyanni K, Analitis A, Zanobetti A, Schwartz J, Chen J, Wu T, Cohen A, Gasparrini A, Kan H. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med*. 2019;381:705–715.
161. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29:274–282.
162. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110:658–662.
163. Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino Sr RB, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499–2506.
164. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1146–1156.
165. Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag DF, Sweeting M, Wood AM, Cook NR, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen MH, Everett BM, Kee F, Arnlöv J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laukkanen JA, Kavousi M, Ninomiya T, Casas JP, Daniels LB, Lind L, Kistorp CN, Rosenberg J, Mueller T, Rubattu S, Panagiotakos DB, Franco OH, de Lemos JA, Luchner A, Kizer JR, Kiechl S, Salonen JT, Goya Wannamethee S, de Boer RA, Nordestgaard BG, Andersson J, Jorgensen T, Melander O, Ballantyne Ch M, DeFilippi C, Ridker PM, Cushman M, Rosamond WD, Thompson SG, Gudnason V, Sattar N, Danesh J, Di Angelantonio E. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:840–849.
166. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiederer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:558–568.
167. Lamelas PM, Maheer K, Schwalm JD. Body mass index and mortality after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2017;72:655–661.
168. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Han XQ, Zhu Y, Liu NF. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19:1236–1247.
169. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Hendriks J, Linz D, Gallagher C, Kaye D, Lau D, Sanders P. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106:58–68.
170. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:101–102.
171. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, Gutierrez OM, Hossainpanah F, Iseki K, Kenealy T, Klein B, Kronenberg F, Lee BJ, Li Y, Miura K, Navaneethan SD, Roderick PJ, Valdivielso JM, Visseren FLJ, Zhang L, Gansevoort RT, Hallan SI, Levey AS, Matsushita K, Shalev V, Woodward M. CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019;364:k5301.
172. Chronic Kidney Disease GBD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709–733.
173. Celutkienė J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceroni E, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1504–1524.
174. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355–2362.
175. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900–2909.
176. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg-Jonsson S, van Rompaj J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitis GD, Smulders YM, Szekecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk

- management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28.
177. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326–332.
  178. Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3596.
  179. Adelborg K, Szepliget SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;360:k96.
  180. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, Mohsen A, Abuzaid A, Mansoor H, Mojadidi MK, Elgendy IY. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018;8:e980204.
  181. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol*. 2015;22:1001–1011.
  182. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999;318:13–18.
  183. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216.
  184. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:157–163.
  185. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53:944–951.
  186. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7677.
  187. Wilson BJ, Watson MS, Prescott CJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326:845.
  188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773–1779.
  189. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347–363.
  190. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3251–3260.
  191. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:754–756.
  192. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011;124:2839–2846.
  193. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG*. 2010;117:274–281.
  194. Jager KJ, Kovacs D, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1803–1805.
  195. 2016 Causes of Death GBD, Collaborators. Global, regional, and national age-specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151–1210.
  196. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352.
  197. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081.
  198. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:47–55.
  199. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:423–430.
  200. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright Jr JT, Wolf M, He J. CRIC Investigators. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:635–643.
  201. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, Peralta CA, Woodward M, Kramer HJ, Jacobs DR, Sarnak MJ, Coresh J. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:439–447.
  202. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:507–513.
  203. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler 3rd ER, Lash J, Yang W, Rosen L, Glenn M, Teal V, Feldman HL. CRIC Study Investigators Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:519–526.
  204. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 2016;388:276–284.
  205. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
  206. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
  207. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005155.
  208. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321–332.
  209. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006350.
  210. Magnusen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB. BiomarcAR Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcAR Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136:1588–1597.
  211. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten J, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1715–1723.
  212. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemostasis*. 2017;117:837–850.
  213. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009884.
  214. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453.
  215. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippakis G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
  216. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Bruggemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. RACE 3 Investigators Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2987–2996.
  217. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I, Novak P, Birnie D, Ha A, Wilton SB, Mangat I, Gray C, Gardner M, Tang ASL. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control). *Circulation*. 2017;135:1788–1798.
  218. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–1764.
  219. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:338–346.
  220. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061–1067.
  221. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:35–42.
  222. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA,



- Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352–380.
223. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, Sinnecker D, Raatikainen P, Exner DV. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:672–682.
224. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8597–8605.
225. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R64.
226. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*. 2003;326:256–257.
227. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Rahnuma D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Brhimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–998.
228. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, Sjalander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Back M, Stenke L. Swedish CML Group Swedish CML Register Group. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;165:161–166.
229. Pudil R, Mueller C, Celutkieni J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1966–1983.
230. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671–1680.
231. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, Domchek S, DeMichele A, Clark A, Matro J, Bradbury A, Fox K, Carver JR, Ky B. Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1131–1141.
232. Thavandiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751–2768.
233. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2016;102:425–430.
234. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altner A, Honkoop A, Los M, Smit WM, Nieboer P, Smorenburg CH, Mandigers CM, van der Wouf AJ, Kessels L, van der Velden AW, Ottevanger PB, Smilde T, de Boer J, van Veldhuisen DJ, Kema IP, de Vries EG, Schellens JH. Angiotensin II Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2:1030–1037.
235. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35:870–877.
236. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry Jr CP, Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2743–2749.
237. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1122–1130.
238. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631–639.
239. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016;4:911–924.
240. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir Med*. 2008;102:1243–1247.
241. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8–11.
242. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE. SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:51–57.
243. Rothnie KJ, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, Quint JK. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:935–946.
244. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640–2646.
245. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016;13:399–406.
246. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, Yin KQ, Liu SX, Gao YH. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2017;123:18–27.
247. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e37483.
248. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016;4:138–148.
249. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66:764–768.
250. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Rafits J, McGuinness C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66:769–774.
251. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med*. 2015;109:1371–1380.
252. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:189–197.
253. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, Franco OH, Ikram AM, Stricker BH, Brusselle GG. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res*. 2018;4:eCollection.
254. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, Di Minno MND. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2017;49:513–524.
255. Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:25003.
256. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol*. 2015;199:264–273.
257. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21:1012–1016.
258. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol*. 2017;69:699–705.
259. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Rihal CS, Brady PA. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018;15:832–838.
260. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:606–613.
261. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:51–58.
262. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring Jr E, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63–70.
263. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962–969.
264. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:799–808.
265. Singh S, Singh H, Loftus Jr EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:382–393:e381: quiz e322.
266. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:745–759.

267. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What How, and Why. *Can J Cardiol*. 2019;35:270–279.
268. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, Tindle HA, Sico JJ, Tracy RP, Justice AC, Freiberg MS. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;138:255–265.
269. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611–2618.
270. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711–1720.
271. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008;117:1668–1674.
272. Carrizales-Sepulveda EF, Ordaz-Farias A, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R. Periodontal Disease Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1327–1334.
273. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellstrom B, Lindahl B, Norhammar A, Nygren A, Nasman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation*. 2016;133:576–583.
274. Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park YM, Shrestha D, Jianling B, Merchant AT. Periodontal Antibodies and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *J Dent Res*. 2020;99:51–59.
275. Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging*. 2015;10:175–182.
276. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res*. 2017;96:768–773.
277. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, Youn TJ, Chae IH. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*. 2019;40:1138–1145.
278. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanze MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brughra TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffey LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degehardat L, Dellavalle R, Delosantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallingier L, Manivannan S, Marchenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk G, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shrivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton R, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsens T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–2196.
279. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2610.
280. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
281. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:524.
282. Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard O, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti p European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017;18:108.
283. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard O, MacGregor EA, Lampl C, Nappi RE, Martelletti P, Sacco S. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:313–317.
284. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol*. 2015;31:873–879.
285. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:57–64.
286. Ge L, Guyatt G, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, Li H, Zhang J, Li Y, Ling J, Yang K. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev*. 2019;48:101215.
287. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005947.
288. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med*. 2017;30:229–239.
289. Remi J, Pollmacher T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:681–688.
290. Kalmbach DA, Cuamatzí-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, Drake CL. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:193–201.
291. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians Y. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Diseases: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010440.
292. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS. SAVE Investigators and Coordinators CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919–931.
293. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders!. *Sleep Breath*. 2020;24:1299–1313.
294. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists) Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017;136:1840–1850.
295. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Tousoulis D. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 2014;32:2279–2280.
296. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:655–679.
297. Krupchanka D, Mlada K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3:e289–e295.
298. Starace F, Mungai F, Baccari F, Galeazzi GM. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53:249–257.
299. John U, Rumpf HJ, Hanke M, Meyer C. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. *Eur Psychiatry*. 2020;63:e30.
300. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ*. 2013;346:f2539.
301. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, Aguilar-Gaxiola S, Brauffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Stein DJ, de Girolamo G, Florescu SE, Hu C, Taib NI, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Medina-Mora ME, Piazza M, Posada-Villa JA, Uda H, Wojtyniak BJ, Lim CC, Kessler RC. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol*. 2013;168:5293–5299.
302. Harter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Hofer M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom*. 2007;76:354–360.
303. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21:23.



304. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e026445.
305. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2020;287:558–568.
306. Dufloy J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction*. 2020;115:175–183.
307. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210:261–268.
308. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. *Health Manage Forum*. 2017;30:111–116.
309. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, Gale-Grant O, Schulze B, Druss B, Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *Lancet Psychiatry*. 2014;1:467–482.
310. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry*. 2011;199:441–442.
311. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. *PLoS One*. 2019;14:e0221521.
312. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hoes A, Lochen ML, Matrone B, Redon J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:181–205.
313. Alexander M, Loomis AK, van der Leij J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Avillach P, Egger P, Dhalwani NN, Kendrick S, Celis-Morales C, Waterworth DM, Alazawi W, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ*. 2019;367:i5367.
314. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*. 2019;105:1656–1660.
315. Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WMM, Boer JMA, Benschop L, Franx A, Moons KGM, Boersma E, van der Schouw YT. CREW-consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. *Heart*. 2019;105:330–336.
316. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, Smith GN, Gore GC, Ray JG, Nerenberg K, Platt RW. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation*. 2019;139:1069–1079.
317. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Iglund J, Nygard O, Iversen AC, Daltveit AK. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008337.
318. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2018;270:273–275.
319. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, Mogren I, Fraser A, Franks PW, Rich-Edwards JW. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:124.
320. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62:905–914.
321. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabet*. 2017;11:46–51.
322. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:96351–96358.
323. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, Han L. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod*. 2021;36:1108–1119.
324. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1276–1284.
325. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767–776.
326. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*. 2018;9:8756–8764.
327. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*. 2007;56:411–419.
328. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:33715–33721.
329. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012;19:1081–1087.
330. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health*. 2016;34:89–100.
331. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int*. 2019. Online ahead of print.
332. Ibrahim A, Ali M, Kierman TJ, Stack AG. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. *Eur Cardiol*. 2018;13:98–103.
333. Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S, Billups K, Burnett AL, Buvat J, Carson C, Cunningham G, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hackett G, Kloner RA, Kostis JB, LaFlamme KE, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel A, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu F. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med*. 2014;127:174–182.
334. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol*. 2006;50:721–731.
335. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:99–109.
336. Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It’s time to act on the evidence. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1307–1311.
337. Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:383–390.
338. Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol*. 2018;36:1681–1689.
339. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16:130–142.
340. Onodu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, Agatston AS, Nasir K, Aneni EC. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2018;23:9–20.
341. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. *Am J Mens Health*. 2017;11:552–563.
342. Gowani Z, Uddin SMI, Mirbolouk M, Ayyaz D, Billups KL, Miner M, Feldman DI, Blaha MJ. Vascular Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. *Curr Sex Health Rep*. 2017;9:305–312.
343. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, Blumenthal RS, Nasir K, Miner MM, Billups KL, Blaha MJ. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Am J Med*. 2016;129:251–259.
344. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoug Josefsson K. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. *Sex Med*. 2018;6:75–89.
345. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013;34:2034–2046.
346. Rachamin Y, Grischott T, Rosemann T, Meyer MR. Inferior control of lowdensity lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: A large-scale, cross-sectional study in primary care. *Atherosclerosis*. 2021;324:141–147.
347. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113:1611–1615.
348. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, Deswal A, Bozkurt B, Ballantyne CM, Petersen LA. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2015;115:21–26.
349. Xia S, Du X, Guo L, Du J, Arnott C, Lam CSP, Huffman MD, Arima H, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Anderson CS, Dong J, Ma C. Sex Differences in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in China. *Circulation*. 2020;141:530–539.
350. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, Harris M, Usherwood T, MacMahon S, Lyford M, Woodward M. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart*. 2017;103:492–498.
351. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124:2145–2154.
352. Wandell PE, de Waard AM, Holzmans MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, Sondergaard J, Sonderlund AL, Kral N, Seifert B, Korevaar JC, Schellevis FG, Carlsson AC. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. *Fam Pract*. 2018;35:383–398.
353. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart*. 2019;105:881–888.
354. Lee WW, Choi KC, Yum RW, Yu DS, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2016;53:331–341.
355. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, Zions DL, Safaeinili N, Fischer M, Thadaneys Israni S, Asch SM, Verghese A. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. *JAMA*. 2020;323:70–81.
356. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol*. 2009;64:527–537.

357. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011;6:42.
358. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. 2047487320913379.
359. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882–887e881.
360. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351:387–399.
361. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–2948.
362. Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W. Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30:326–333.
363. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. *Int J Pharm Pract*. 2019;27:223–231.
364. Seabury SA, Dougherty JS, Sullivan J. Medication adherence as a measure of the quality of care provided by physicians. *Am J Manag Care*. 2019;25:78–83.
365. Schneider APH, Gaedke MA, Garcez A, Barcellos NT, Paniz VMV. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2018;72:Epub.
366. Albarqouni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. *Heart*. 2017;103:1578–1586.
367. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J*. 2018;48:414–421.
368. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:547–559.
369. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD750126.
370. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The costeffectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ*. 2013;14:789–797.
371. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprock K, Torres A, Piercy KL. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:1270–1281.
372. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, Hillman CH, Jakicic JM, Janz KF, Katzmarzyk PT, Kraus WE, Macko RF, Marquez DX, McTiernan A, Pate RR, Pescatello LS, Whitt-Glover MC. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health*. 2018;1–11.
373. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a metaanalysis. *Circulation*. 2011;124:789–795.
374. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Edouard P. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged  $\geq 60$  years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49:1262–1267.
375. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, Whincup P, Diaz KM, Hooker SP, Chernofsky A, Larson MG, Spartano N, Vasan RS, Dohrn IM, Hagstromer M, Edwardson C, Yates T, Shiroma E, Anderssen SA, Lee IM. Dose-response associations between accelerometer measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:14570.
376. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, Edwards P, Woodcock J, Brage S, Wijndaele K. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:811–829.
377. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:123–132.
378. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:499–508.
379. Saaidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, Prokop LJ, Vinciguerra M, Lopez-Jimenez F. The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1647–1665.
380. Cradock KA, O.I. G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14:18.
381. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med*. 2019;9:147–157.
382. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7:e91181.
383. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354:i3857.
384. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e950024.
385. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e3351001.
386. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Cherk DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johansson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Van Dusen R, Wolk A, Matthews CE, Patel AV. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016;176:816–825.
387. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM, Matthews CE. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015;175:959–967.
388. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42:17–96.
389. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334–1359.
390. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Sprock K, Torres A, Piercy KL. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:1213–1219.
391. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett Jr DR, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1575–1581.
392. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S364–S369discussion S419–320.
393. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ*. 2012;345:e7279.
394. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jr, Jackson AW, Sjostrom M, Blair SN. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a439.
395. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2015;26:303–310.
396. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, Powell L, Van Cauwenberg J, Dall P, Hamer M, Stamatakis E. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med*. 2019;53:370–376.
397. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Lancet Physical Activity Series Working Group Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219–229.
398. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:1227–1241.
399. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Lewis CE, Owen N, Perry CK, Siddique J, Yong CM. Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Stroke Council. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e262–e279.
400. Yates T, Edwardson CL, Celis-Morales C, Biddle SJH, Bodicoat D, Davies MJ, Eslinger D, Henson J, Kazi A, Khunti K, Sattar N, Sinclair AJ, Rowlands A, Velayudhan L, Zaccardi F, Gill JMR. Metabolic Effects of Breaking Prolonged Sitting With Standing or Light Walking in Older South Asians and White Europeans: A Randomized Acute Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75:139–146.



401. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*. 2013;5:3646–3683.
402. European Heart Network. *Transforming European food and drink policies for cardiovascular health*. 2020. <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html>.
403. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189–1196.
404. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martinez-Gonzalez MA. PREDIMED Study Investigators Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra- Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
405. Mensink RP. *Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis*. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1>.
406. Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, Campbell WW, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation*. 2019;139:1828–1845.
407. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:1209–1217.
408. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, Sampson L, Rexrode KM, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1538–1548.
409. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV. American Heart Association Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e1–e23.
410. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:632–647.
411. Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrerero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, Lindahl T, Singh S, Cornell SE, Srinath Reddy K, Narain S, Nishtar S, Murray CJL. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393:447–492.
412. World Health Organization. *A healthy diet sustainably produced*. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18-12-eng.pdf?ua=1>.
413. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt P, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salameanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Griioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhaneen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391:1513–1523.
414. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, Bennett DA, Chen Y, Dong C, Hu R, Zhou G, Yu B, Jia W, Parish S, Clarke R, Davey Smith G, Collins R, Holmes MV, Li L, Peto R, Chen Z. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393:1831–1842.
415. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadin A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhrev O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert A, Boeing H, Abraham S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Molyutina S, Voevoda MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP. InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164.
416. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C, Rabassa M, Sit D, Milio K, Sadeghirad B, Agarwal A, Zea AM, Lee Y, Han MA, Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Guyatt GH, El Dib R. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2019;171:721–731.
417. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med*. 2020;180:503–512.
418. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2012;15:725–737.
419. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, Fagherazzi G, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Kuhn T, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Tjonneland A, Hallkjaer J, Overvad K, Weiderpass E, Skeie G, Parr CL, Quiros JR, Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Cirera L, Ardanaz E, Khaw KT, Tong TYN, Schmidt JA, Trichopoulos A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Boer JMA, Vermeulen R, Ramne S, Stonestad E, van Gulpen B, Holgersson PL, Tsilidis KK, Heath AK, Muller D, Riboli E, Gunter MJ, Murphy N. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1479–1490.
420. World Health Organization. *Guideline: sugars intake for adults and children*. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>.
421. Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;110:832–841.
422. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1601–1613.
423. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. DASH-Sodium Collaborative Research Group Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
424. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S. PURE EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016;388:465–475.
425. Cappuccio FP, Campbell NR. Population Dietary Salt Reduction and the Risk of Cardiovascular Disease: A Commentary on Recent Evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:4–5.
426. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. *Hypertension*. 2019;74:572–580.
427. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
428. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE. VITAL Research Group Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33–44.
429. Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Millwood IY, Walters RG, Chen Y, Chen N, Gao R, Chen J, Clarke R, Chen Z, Ellervik C, Nordestgaard BG, Lv J, Li L. China Kadoorie Biobank Collaborative Group Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. *BMC Med*. 2019;17:160.
430. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6879.
431. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:119–130.
432. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:79–88.
433. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffo E, Mangione A, Cipriano P, Viscovo D, Clemente G, Landberg R, Pacini G, Rivellese AN, Riccardi G. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:837–844.

434. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490.
435. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320–326.
436. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136:2588–2593.
437. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:256–269.
438. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:278–288.
439. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective 2018. 2020. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat>.
440. Chowdhury R, Kunutsors S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014;348:g1903.
441. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024–1033.
442. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177.
443. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225–234.
444. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013543.
445. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundstrom T, Agrawal R, Menon V, Wolfski K, Nissen SE. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2268–2280.
446. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1986–1993.
447. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017;359:j5024.
448. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112:214–219.
449. Peng D, Fong A, Pelt AV. Original Research: The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. *Am J Nurs*. 2017;117:46–54.
450. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17:1001–1011.
451. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, Unick J, Wadden T, Wagenknecht L. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD). *Clinical Trial Diabetes Care*. 2016;39:1345–1355.
452. Howell S, Kones R. "Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313:E608–E612.
453. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, Kiflen R, Quadri K, Kwon HY, Karamouzian M, Adams-Webber T, Ahmed W, Damanhoury S, Zeraatkar D, Nikolakopoulou A, Tsuyuki RT, Tian J, Yang K, Guyatt GH, Johnston BC. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;369:m696.
454. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu F. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:968–979.
455. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1223–1232.
456. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4849.
457. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016;129:407–415.e404.
458. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, Becatti M, Fiorillo C, Marcucci R, Casini A. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation*. 2018;137:1103–1113.
459. Huang RY, Huang CC, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2016;31:109–116.
460. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393:434–445.
461. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 2019;13:689–711.e681.
462. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3:e419–e428.
463. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019;11:2442.
464. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, Yusupov D, Suleman UJ, Gustafson DR, McFarlane SI. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. *Int J Clin Res Trials*. 2019;4:131.
465. Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. *Front Psychiatry*. 2018;9:463.
466. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD002902.
467. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171:134–140.
468. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:25–32.
469. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, Ingle K, Miller P, Hinderliter A. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized Clinical Efficacy Trial. *Circulation*. 2016;133:1341–1350.
470. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:972–979.
471. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:350–358.
472. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020;25:919–926.
473. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G. MOOD-HF Study Investigators and Committee Members Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2683–2693.
474. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2014;348:g1151.
475. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. *Am J Public Health*. 2014;104:1557–1565.
476. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. CD004366.
477. Opie RS, Iftsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 2017;20:161–171.
478. Palmer VJ, Lewis M, Stylianopoulos V, Furler J. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: The elephant in the room. *Aust J Gen Pract*. 2018;47:846–850.
479. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access Referral, and Evaluation (PCARE) study. *Am J Psychiatry*. 2010;167:151–159.
480. Osborn D, Burton O, Walters K, Atkins L, Barnes T, Blackburn R, Craig T, Gilbert H, Gray B, Hardoon S, Heinkel S, Holt R, Hunter R, Johnston C, King M, Leibowitz J, Marston L, Michie S, Morris R, Morris S, Nazareth I, Omar R, Petersen I, Peveler R, Pinfold V, Stevenson F, Zomer E. Primary care management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses: the Primrose research programme including cluster RCT. UK: Southampton; 2019.



481. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res*. 2015;78:123–129.
482. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, Fitzpatrick AL, Kop WJ, Longstreth Jr WT, Glymour MM. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2017;48:43–48.
483. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, Parashar S, Shah AJ, Ho PM, Spertus JA. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation*. 2017;135:1681–1689.
484. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, Dreyer RP, D'Onofrio G, Lichtman JH, Geda M, Beltrame J, Safdar B, Bueno H, Krumholz HM. Depression Treatment and Health Status Outcomes in Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation*. 2017;135:1762–1764.
485. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015;5:e009128.
486. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, Kortelainen ML, Huikuri HV. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012;33:745–751.
487. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
488. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. Lung Health Study Research Group The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233–239.
489. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146.
490. HughesJR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD000031.
491. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD006103.
492. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD013308.
493. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;110:968–970.
494. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Filion KB. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e002458.
495. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking Cessation, Weight Change Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;379:623–632.
496. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H. CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350:h1551.
497. Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:837–844.
498. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Perier MC, Empana JP, Reiner Z, Fris Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U. EUROASPIRE Study Group Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1212–1219.
499. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014;109:1414–1425.
500. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haight H, Mehta SR, Baril JF, Lambert C, Madan M, Abramson BL, Dehghani P. EVITA Investigators. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2016;133:21–30.
501. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507–2520.
502. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:622–631.
503. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD010216.
504. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:629–637.
505. Li J, Hajek P, Pesola F, Wu Q, Phillips-Waller A, Przulj D, Myers Smith K, Bisal N, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz ML, McRobbie H, Parrott S. Costeffectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. *Addiction*. 2020;115:507–517.
506. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Locher ML. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020. 2047487320941993.
507. European Heart Network. *Electronic cigarettes and cardiovascular disease - an update from the European Heart Network*. 2020. <http://www.ehnheart.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093>.
508. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallee PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9.
509. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–1361.
510. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem*. 2018;52:61–66.
511. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:540–548.
512. Penson P, Martin SS, Henney NC, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by friedewald and martin/hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America abstract. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):2932.
513. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto Jr AM, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–1309.
514. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Mackay DF, Lewsey J, Mark PB, Gray SR, Ferguson LD, Anderson JJ, Lyall DM, Cleland JG, Jhund PS, Gill JMR, Pell JP, Sattar N, Welsh P. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140:542–552.
515. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
516. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
517. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Morysuef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
518. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, Santos RD, Wei C, Revkin J, Yunis C, Tardif JC, Shear CL. Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol*. 2018;12:958–965.
519. Mozaffarian D. Natural trans fat dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2016;37:1079–1081.
520. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. 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.
521. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769–1781.
522. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P,

- Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.
523. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758–769.
524. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1580–1590.
525. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–2192.
526. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of Anti-PCSK9 Antibodies in the Treatment of Patients with Statin Intolerance. *Curr Med Chem*. 2018;25:1538–1548.
527. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561.
528. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meisinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JJ, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;371:2072–2082.
529. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:297–304.
530. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koeng W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP. 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.
531. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634–1639.
532. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhaelidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75:731–767.
533. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*. 2018;138:770–781.
534. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010;126:314–345.
535. Study Group ACCORD. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff Jr DC, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
536. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. FIELD study investigators Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–1861.
537. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396:1644–1652.
538. Cholesterol. Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407–415.
539. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637–1643.
540. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–125.
541. Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willert P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Smiton LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardssudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino Sr RB, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidsson KH, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314:52–60.
542. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–1582.
543. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303–1309.
544. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829–839.
545. Barylski M, Nikfar S, Mikhaelidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013;72:35–44.
546. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. German Diabetes and Dialysis Study Investigators Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238–248.
547. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevalie A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsen O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–1407.
548. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JG, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. LIFE Study Investigators Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343–2349.
549. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883–891.
550. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:945–960.
551. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1813–1821.
552. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
553. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:184–191.



554. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–2295.
555. SPRINT Research Group, Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff Jr DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
556. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–840.
557. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright Jr JT, Pawajski NM. SPRINT Research Group Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2673–2682.
558. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7 Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613–622.
559. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff Jr DC, Grimm Jr RH, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.
560. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
561. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124–1131.
562. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3654–3661.
563. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, Jaffe MG, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37:1768–1774.
564. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042–1048.
565. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salisbury J, McInnes G, Brown MJ. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986.
566. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
567. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.
568. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G. HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032–2043.
569. Matsuzaki M, Ogiwara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649–1659.
570. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, Graff A, Shojaae A, Wawerczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil b/- hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:404–412.
571. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32:649–664.
572. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salisbury J, Brown MJ. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spirinolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:464–475.
573. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spirinolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1540–1550.
574. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, Bodanese LC, Carvalho ACC, Castro I, Chaves H, Costa EAS, Feitosa GS, Franco RJS, Fuchs FD, Guimaraes AC, Jardim PC, Machado CA, Magalhaes ME, Mion Jr D, Nascimento MR, Nobre F, Nobrega AC, Ribeiro ALP, Rodrigues-Sobrinho CR, Sanjuliani AF, Teixeira M, Krieger JE. ReHOT Investigators. Spirinolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71:681–690.
575. ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–1559.
576. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of alicikiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204–2213.
577. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman M, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shieue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimiparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–182.
578. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968.
579. Siu AL. US Preventive Services Task Force Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;163:778–786.
580. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, Wang TD, Cheng HM. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2019;32:163–174.
581. Verma AA, Khuu W, Tadrour M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018;15:e1002584.
582. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4 Effects of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195–211.
583. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia*. 2012;55:1564–1567.
584. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34:3035–3087.
585. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:344–355.
586. Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, Amona RA, El Nahas K, Suleiman N, Alnaama A, Al-Hamaq A, Charlson M, Wells MT, Al-Abdulla S, Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADeM-1): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:477–489.
587. UK. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–853.
588. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B,

- Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
589. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
590. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31–39.
591. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JVV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776–785.
592. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63:221–228.
593. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139.
594. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino Sr RB, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JVV, Del Prato S. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519–1529.
595. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Lakshmanan M, Mellbin L, Probstfield J, Riddle MC, Shaw JE, Avezum A, Basile JN, Cushman WC, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Sheu WH, Ryden L. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J*. 2020. Online ahead of print.
596. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, Jensen TJ, Rasmussen S, Saevereid HA, Verma S, Buse JB. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients With and Without Baseline Metformin Use: Post Hoc Analyses of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2020;43:e108–e110.
597. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, Jun M, Jardine MJ, Zoungas S, Pollock C, Mahaffey KW, Neal B, Heerspink HJL. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:382–390.
598. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW. CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
599. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JVV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446.
600. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM. DAPA-HF Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
601. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–1424.
602. Sattar N, McMurray JJ, Cheng AY. Cardiorenal risk reduction guidance in diabetes: can we reach consensus? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:357–360.
603. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G, Da Q. Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:452–461.
604. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, Lyall DM, Iliodromiti S, McLaren J, Anderson J, Welsh P, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JMR, Gray SR. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength: Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40:1710–1718.
605. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. 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;373:1765–1772.
606. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288–2298.
607. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
608. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Fredehri R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.
609. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–1335.
610. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:69–79.
611. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
612. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.
613. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–357.
614. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZL, McGuire DK, Vertis CV. Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425–1435.
615. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–130.
616. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:46–52.
617. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillou D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313:45–53.
618. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers M, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM. REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:597–609.
619. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
620. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
621. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:1487–1495.
622. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svitol P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.



623. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:34–78.
624. ASCEND Study Collaborative Group. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529–1539.
625. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, Khunti K. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:70.
626. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Clud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM. ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1509–1518.
627. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G. 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.
628. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2915–2929.
629. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;321:277–287.
630. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;40:607–617.
631. 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;295:306–313.
632. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:319–327.
633. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, Lopez-Jaramillo P, Yusuf K, Santoso A, Gama H, Talukder S, Christou C, Girish P, Yeates K, Xavier F, Dagenais G, Rocha C, McCreedy T, Tyrwhitt J, Bosch J, Pais P. International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384:216–228.
634. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhalal N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanas A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:231–241.
635. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF. ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(1708–1713):1713.
636. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–1131.
637. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ. CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380:752–762.
638. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD001800.
639. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD003331.
640. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, Voller H, Schmid JP, Davos CH. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:1756–1774.
641. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of Cardiac Rehabilitation Dose on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1644–1659.
642. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;232:294–303.
643. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD007131.
644. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart.* 2013;99:1421–1430.
645. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrro S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D. EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1411–1420.
646. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. EUROACTION Study Group Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1999–2012.
647. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD007130.
648. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, Briffa T, Bauman A, Redfern J, Neubeck L. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18:260–271.
649. Verschuere S, Eskes AM, Maaskant JM, Roest AM, Latour CHM, Op Reimer WS. The effect of exercise therapy on depressive and anxious symptoms in patients with ischemic heart disease: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2018;105:80–91.
650. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY. ExTraMATCH II Collaboration. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1430–1443.
651. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart.* 2018;104:1403–1410.
652. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogossova NG, Zdrenghea D, Niebauer J, Mendes M. Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:410–418.
653. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H. EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol.* 2017;228:58–67.
654. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, Grace SL, Chaves G, Rac V, Daou-Kabboul T, Bielecki JM, Alter DA, Krahn M. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2018;7:514.
655. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD008895.
656. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, Halle M, Adami E, Biffi A, Carre F, Caselli S, Papadakis M, Pressler A, Rasmussen H, Serratos L, Sharma S, van Buuren F, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019;40:13–18.
657. Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, Voller H. Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol.* 2020. 2047487320924912.
658. Hansen D, Rovello Ruiz G, Doherty P, Iliou MC, Vromen T, Hinton S, Frederix I, Wilhelm M, Schmid JP, Abreu A, Ambrosetti M, Garcia-Porrero E, Coninx K, Dendale P. EAPC EXPERT working group Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:682–691.
659. Hansen D, Dendale P, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Niebauer J, Cornelissen V, Pedretti R, Geurts E, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Greco E, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Barna O, Beckers P, Bussotti M, Fagard R, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Neunhauserer D, Reibis R, Spruit MA, Stettler C, Takken T, Tonoli C, Vigorito C, Voller H, Doherty P. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1017–1031.

660. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomised Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-regression. *Sports Med Open*. 2017;3:19.
661. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Frasz Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirakhorov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Stoerk S, Tokgozoglul D, Tsioufis C, Vulic D, Wood D. EUROASPIRE Investigators. 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.
662. Resurreccion DM, Moreno-Peral P, Gomez-Herranz M, Rubio-Valera M, Pastor L, Caldas de Almeida JM, Motrico E. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019;18:38–47.
663. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:25.
664. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008;168:2194–2204.
665. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32–38.
666. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:1847–1851.
667. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, Furberg CD, Pencina M. Sick Individuals and Sick Populations by Geoffrey Rose: Cardiovascular Prevention Updated. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010049.
668. Doyle YG, Furey A, Flowers J. Sick individuals and sick populations: 20 years later. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:396–398.
669. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, Fullam J, Kondili B, Agraftotis D, Uiters E, Falcon M, Mensing M, Tchamov K, van den Broecke S, Brand H. HLS-EU Consortium. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health*. 2015;25:1053–1058.
670. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council S. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e48–e74.
671. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D. PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:409–421.
672. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs Jr DR, Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Council on Peripheral Vascular Disease, the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1514–1563.
673. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1039–1048.
674. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1295.
675. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:656–672.
676. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. *N Engl J Med*. 2019;380:263–273.
677. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
678. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;018(39):119–177.
679. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kasrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
680. Collet JP, Thiele H, Barabato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
681. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
682. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
683. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
684. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenebichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hiltz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kasrati A. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524–1534.
685. Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattoni D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation*. 2020;142:150–160.
686. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Cho WJ, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi SH, Gwon HC. SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274–1284.
687. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes Jr DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
688. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;373:1274–1275.
689. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1309–1320.
690. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EW, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
691. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1358–1367.
692. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:257–261.
693. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810–819.
694. Feltnr C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:774–784.
695. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:216–224.
696. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA, Nodari S, Subacius HP, Fonarow GC, Bonow RO, Gheorghiade M. EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:574–581.



697. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115:1428–1434.
698. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol*. 2015;31:195–202.
699. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8:33–40.
700. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1439–1450.
701. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD003331.
702. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429–1435.
703. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450–1456.
704. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100:2312–2318.
705. Investigators SOLVDLD, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
706. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772–776.
707. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
708. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–548.
709. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, McCague K, Rocha R, Velazquez EJ. PIONEER-HF Investigators. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:202–207.
710. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonceca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, ALB J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998–1007.
711. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg S, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:1295–1302.
712. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–1658.
713. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
714. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
715. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
716. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
717. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinara L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
718. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
719. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
720. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141:338–351.
721. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP, investigators ASIAN-HFIA, Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet*. 2019;394:1254–1263.
722. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883–1893.
723. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD003838.
724. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149–158.
725. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885.
726. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1938–1945.
727. Cin-a CS, Devereaux PJ, McFall EO, ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795–2804. *Vasc Med* 2006;11:61–63.
728. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547–1552.
729. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Digitalis Investigation Group The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.
730. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of Care in the United Kingdom after Removal of Financial Incentives. *N Engl J Med*. 2018;379:948–957.
731. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049–2057.
732. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–2236.
733. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M. European Stroke Organisation European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840–855.
734. Ornelo R, Degand D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49:814–819.
735. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al-Shahi Salman R, The Edinburgh CT. and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018;17:232–240.

736. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
737. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449–1457.
738. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
739. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiwiot SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.
740. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
741. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4:198–223.
742. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF. Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
743. Antithrombotic Trialists' Collaboration 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.
744. ESPRIT Study Group. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665–1673.
745. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1238–1251.
746. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;375:35–43.
747. SPS3 Investigators. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367:817–825.
748. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SL, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706–1717.
749. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331–337.
750. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379:215–225.
751. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11–19.
752. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD000248.
753. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams Jr HP, Jackson CM, Pullicino P. Warfarin–Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1444–1451.
754. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC. THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke.* 2020;51:3504–3513.
755. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y. THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020;383:207–217.
756. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019;380:1906–1917.
757. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tattisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamaneh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;378:2191–2201.
758. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tattisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamaneh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108:710–717.
759. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, Chen CH. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Metaanalysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3302.
760. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension.* 2016;67:63–69.
761. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:722–729.
762. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–559.
763. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003;34:1126–1129.
764. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth Jr WT, Manolio T, Beauchamp N, Price T. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology.* 2001;57:1222–1229.
765. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2010;41:600–606.
766. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsvigoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension.* 2017;69:171–179.
767. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group. Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61:2S–41S.
768. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med.* 2014;19:307–314.
769. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:463–474.
770. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith Jr SC, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35:2864–2872.
771. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:353–361.



772. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglul L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137:338–350.
773. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001330.
774. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:219–229.
775. The Task Force for the Diagnosis, Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J*. 2018;39:763–816.
776. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55:48–53.
777. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
778. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013;231:283–290.
779. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD005508.
780. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;87:1284–1286.
781. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:883–895.
782. Mazari FA, Khan JA, Samuel N, Smith G, Carradice D, McCollum PC, Chetter IC. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *Br J Surg*. 2017;104:76–83.
783. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:1936–1944.
784. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Rouwet EV. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. *J Vasc Med Biol*. 2019;31:1293–1308e1292.
785. 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.
786. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
787. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004;25:17–24.
788. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH. Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1823–1838.
789. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP. FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961–2970.
790. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardiovascular outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018;11:749–761.
791. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018;131:1359–1366e1356.
792. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;19:1695–1703.
793. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Viola F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1261–1267.
794. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Viola F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019;132:856–861.
795. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050–2060.
796. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222–2231.
797. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–2169.
798. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382:20–28.
799. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory Fitness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:985–996.
800. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers. Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891–911.
801. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854–861.
802. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620–625.
803. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:290–292.
804. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281–289.
805. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:373–383.
806. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart*. 2010;96:398–405.
807. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:117–125.
808. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998;316:1784–1785.
809. Baldeberg S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008;29:71–78.
810. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruzo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace*. 2008;10:618–623.
811. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation*. 2013;5:789.
812. Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. *Heart Rhythm*. 2015;12:1424–1430.

813. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3:532–540.
814. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ. ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2015;169:647–654.e642.
815. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2015;116:1767–1773.
816. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1:41–51.
817. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014;114:1217–1222.
818. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:897–903.
819. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
820. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Ziemann S, Rich MW. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2149–2161.
821. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2018;15:e1002513.
822. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2017;248:382–388.
823. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2016;10(3).
824. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, Lee D, Mair FS. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace.* 2018;20:f329–f336.
825. Tisminetzky M, Goldberg R, Gurwitz JH. Magnitude and Impact of Multimorbidity on Clinical Outcomes in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Clin Geriatr Med.* 2016;32:227–246.
826. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med.* 2016;32:215–226.
827. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, Jernberg T, Hemingway H, Fox KAA, Gale CP. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Med.* 2018;15:e1002501.
828. Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. *Can J Cardiol.* 2016;32:1097–1107.
829. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med.* 2018;15:e1002545.
830. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. *World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013.* 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236> (22 June 2021).
831. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health Care Spending, Utilization, and Quality 8 Years into Global Payment. *N Engl J Med.* 2019;381:252–263.
832. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020. Online ahead of print.
833. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Jakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H. Scientific Document Group ESC. Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10:224–233.
834. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers. Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23:494–495.
835. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B, EuroHeart. European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J.* 2019;40:2745–2749.
836. Casey Jr DE, Thomas RJ, Bhalla V, Commodore-Mensah Y, Heidenreich PA, Kolte D, Muntner P, Smith Jr SC, Spertus JA, Windle JR, Wozniak GD, Ziaeian B. 2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2661–2706.
837. Drozda Jr JP, Ferguson Jr TB, Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:558–587.