

Prevención de las enfermedades cardiovasculares

Directrices para la evaluación y el manejo del riesgo cardiovascular

Traducción al español de:

Prevention of Cardiovascular Disease.

Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk.

World Health Organization 2007



**Organización
Panamericana
de la Salud**



*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*



**Organización
Mundial de la Salud**

Edición original en inglés:

Prevention of Cardiovascular Disease.

Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk.

Biblioteca Sede OPS—Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

Prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Directrices para la evaluación y el manejo del riesgo cardiovascular.

Washington, D.C.: OPS, © 2010

Traducción: Servicios de traducción OPS—OMS

Edición técnica: Branka Legetic, Pedro Ordúñez

ISBN: 978-92-75-33086-9

© Organización Panamericana de la Salud 2010

Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS —ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales— deben dirigirse a: Knowledge Management and Communication, a la dirección precitada (fax: +202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Índice

Abreviaturas y siglas usadas en este documento	v
Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes, alcance y finalidad de las directrices	2
Parte I El enfoque del riesgo total para la prevención de las enfermedades cardiovasculares	7
Justificación de la orientación hacia los grupos de alto riesgo	8
Estrategias complementarias para la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares	11
Umbral para realizar las intervenciones	11
Tablas de predicción del riesgo: virtudes y limitaciones	13
Tablas de predicción del riesgo cardiovascular de la OMS/ISH	17
Evaluación clínica del riesgo cardiovascular	19
Anamnesis	20
Exploración física.....	20
Cuándo deben tomarse decisiones terapéuticas sin usar los diagramas de predicción del riesgo	21
Aplicación de los diagramas de predicción del riesgo de la OMS/ISH	22
Metas de la aplicación de las recomendaciones en materia de prevención	23
Parte II Recomendaciones para la prevención de las enfermedades cardiovasculares	25
Cuadro 5. Niveles de comprobación científica y grados de las recomendaciones	26
Grados de las recomendaciones	27
Parte III Base de las recomendaciones (los mejores datos probatorios disponibles)	33
1. Modificación del comportamiento	34
1.1 Tabaco	35
1.2 Régimen alimentario	37
1.3 Actividad física	44
1.4 Peso corporal	45
1.5 Alcohol	47
2. Factores psicosociales	48
3. Intervenciones orientadas a múltiples factores de riesgo	50
4. Disminución de la presión arterial	50
Presión arterial: metas	51
Elección del tratamiento farmacológico inicial	52
5. Reducción de los lípidos	58
Beneficios	58
Riesgos	63
Control del tratamiento	64

6. Costo–efectividad, factibilidad e implicaciones en materia de recursos del tratamiento antihipertensivo y con estatinas	65
7. Control de la glucemia	66
8. Tratamiento con ácido acetilsalicílico	68
Riesgos	69
Balance de riesgos y beneficios	
9. Combinaciones de dosis fijas	70
10. Tratamiento hormonal	72
Referencias	73
ANEXO 1. Estados Miembros de la OMS por subregión, clasificados según el estrato de mortalidad (basado en el Informe sobre la salud en el mundo 2002)	95
ANEXO 2. Proporción de la población en cada categoría de riesgo, por subregión de la OMS ...	97
ANEXO 3. Ejemplo de tabla de predicción del riesgo de la OMS/ISH, para su uso cuando sea posible medir la concentración de colesterol.....	101
ANEXO 4. Ejemplo de tabla de predicción del riesgo de la OMS/ISH, para su uso cuando no sea posible medir la concentración de colesterol	103
ANEXO 5. Métodos de elaboración de los diagramas de predicción del riesgo de la OMS/ISH ...	105
ANEXO 6. Comité de Formulación de Directrices	107
ANEXO 7. Revisores	109

Abreviaturas y siglas usadas en este documento

ALERT	Evaluación del Lescol en el trasplante renal
ALLHAT	Ensayo del tratamiento antihipertensivo e hipolipidemiante para prevenir el infarto de miocardio
ARIC	Riesgo de aterosclerosis en las comunidades
ASCOT	Ensayo anglo escandinavo de desenlaces cardiacos
AVAD	años de vida ajustados en función de la discapacidad
BRA	bloqueador del receptor de la angiotensina
CARDS	Estudio de colaboración de la atorvastatina en la diabetes
CARE	Colesterol y episodios recidivantes (estudio)
C-HDL	colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad
CT	colesterol total
DASH	Estrategias alimentarias para detener la hipertensión
DCCT	Ensayo sobre el control y las complicaciones de la diabetes
ECA	enzima convertidora de la angiotensina
ECG	electrocardiograma
ECV	enfermedades cardiovasculares
FIELD	Intervención con fenofibrato y disminución de episodios en la diabetes (estudio)
GFD	Grupo de Formulación de Directrices
GRADE	Grados de recomendación, valoración, desarrollo y evaluación
HDL	lipoproteínas de alta densidad
HOT	Tratamiento óptimo de la hipertensión [ensayo]
HPS	Estudio de protección del corazón
IC	intervalo de confianza
IMC	índice de masa corporal
ISH	Sociedad Internacional para la Hipertensión
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LLT	Ensayo de reducción de lípidos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PROSPER	Estudio prospectivo de la pravastatina en ancianos en riesgo
RR	riesgo relativo
SCORE	Evaluación sistemática del riesgo coronario
SIGN	Scottish Intercollegiate Guideline Network
UKPDS	Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido
WOSCOPS	Estudio de prevención coronaria en el Oeste de Escocia

Resumen ejecutivo

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de discapacidad y de muerte prematura en todo el mundo, y contribuyen sustancialmente al aumento de los costos de la atención de salud. La lesión anatomopatológica fundamental es la aterosclerosis, que se presenta con el transcurso de los años y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas, en general en la madurez. A menudo se producen repentinamente episodios coronarios y cerebrovasculares agudos, y con frecuencia son mortales antes de que pueda prestarse atención médica. Se ha demostrado que la modificación de los factores de riesgo reduce la mortalidad y la morbilidad en personas con enfermedades cardiovasculares, diagnosticadas o no.

En esta publicación se formulan directrices sobre la reducción de la discapacidad y las muertes prematuras por cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y vasculopatías periféricas en personas en alto riesgo que todavía no han sufrido un episodio cardiovascular. Las personas con enfermedades cardiovasculares establecidas tienen un riesgo muy elevado de presentar episodios recidivantes, y en estas directrices no se hace referencia a ellas. Estos casos ya se han tratado en anteriores directrices de la OMS^a.

Existen varios tipos de tratamiento capaces de prevenir los episodios coronarios, cerebrovasculares y vasculares periféricos. Las decisiones acerca de si deben iniciarse medidas preventivas específicas, y en qué grado de intensidad, deben estar orientadas por el cálculo del riesgo de dicho episodio. Los diagramas de predicción del riesgo que acompañan a estas directrices^b permiten que el tratamiento se oriente y dirija conforme a predicciones sencillas del riesgo cardiovascular absoluto.

Se dan recomendaciones para el manejo de importantes factores de riesgo cardiovasculares mediante cambios en el modo de vida y tratamientos farmacológicos preventivos. Estas directrices proporcionan un marco para la preparación de orientaciones nacionales acerca de la prevención de las enfermedades cardiovasculares que tengan en cuenta las circunstancias políticas, económicas, sociales y médicas concretas.

^a World Health Organization. *Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations. Evidence-based recommendations for policy makers and health professionals*. Ginebra, 2003 (<http://www.who.int/bookorders>).

^b En la versión de bolsillo de estas directrices se presentan diagramas de predicción del riesgo correspondientes a cada subregión (y país) de la OMS.

Introducción

Antecedentes, alcance y finalidad de las directrices

De las 58 millones de muertes por todas las causas que se estima tuvieron lugar a escala mundial en el 2005, las enfermedades cardiovasculares (ECV) representaban el 30%. Esta proporción es igual a la correspondiente a la combinación de enfermedades infecciosas, carencias nutricionales y afecciones maternas y perinatales (1). Es importante señalar que una proporción sustancial de estas muertes (46%) se registraron en personas menores de 70 años en el período más productivo de la vida; es más, el 79% de la carga de morbilidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares ocurre en este grupo de edad (2).

Entre el 2006 y el 2015, se prevé que las muertes debidas a enfermedades no transmisibles (la mitad de las cuales corresponderán a las enfermedades cardiovasculares) aumentarán un 17%, mientras que se calcula que las defunciones por enfermedades infecciosas, carencias nutricionales y afecciones maternas y perinatales combinadas disminuirán un 3% (1). Casi la mitad de la carga de morbilidad en los países de ingresos bajos y medianos se debe ya a las enfermedades no transmisibles (3).

Una proporción significativa de esta morbilidad y mortalidad podría prevenirse mediante estrategias poblacionales y haciendo que las intervenciones costo-efectivas sean accesibles y asequibles, tanto para las personas que ya las sufren como para quienes tienen un riesgo elevado de padecerlas (3-5).

Para abordar la creciente carga de las enfermedades no transmisibles, en mayo del 2000 la 53.^a Asamblea Mundial de la Salud adoptó la Estrategia mundial de la OMS para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles (6), y al hacerlo colocó a las enfermedades no transmisibles dentro de la agenda mundial de salud pública. Desde entonces, la OMS ha fortalecido sus esfuerzos para promover la prevención primaria de las enfermedades no transmisibles en toda la población, a través del Convenio Marco para el Control del Tabaco (7) y la Estrategia mundial sobre régimen alimentario y actividad física (8). Estas actividades se dirigen a factores de riesgo comunes que son compartidos por las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas, y su ejecución es fundamental para controlar la carga creciente de enfermedades no transmisibles. Estas medidas deben facilitar que las personas sanas sigan siéndolo, y que las que padecen enfermedades cardiovasculares o tienen un elevado riesgo cardiovascular cambien su comportamiento. Sin embargo, los enfoques de salud pública en toda la población de por sí no tendrán una repercusión inmediata tangible sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares y solo tendrán una repercusión absoluta moderada sobre la carga de morbilidad (3, 4). Por sí mismas no pueden ayudar a los millones de personas con alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (cuadro 1) o que ya padecen alguna enfermedad cardiovascular. Se necesita una combinación de estrategias en toda la población y de estrategias orientadas a personas en alto riesgo a fin de reducir la carga de las enfermedades cardiovasculares. La medida en que una estrategia debe tener preponderancia sobre otra

dependerá de la eficacia real que pueda lograrse, así como de su costo–efectividad y la disponibilidad de recursos (1-4).

Aunque la enfermedad cardiovascular ya supone una carga económica considerable para los países de ingresos bajos y medianos (9), los recursos disponibles para su manejo en estos países son limitados, debido a que existen prioridades de salud en competencia. No obstante, es esencial reconocer que ya está en marcha la transición hacia menores niveles de enfermedades infecciosas y hacia niveles más altos de enfermedades no transmisibles. Si no se lograra actuar ahora, se producirá un gran aumento de enfermedades cardiovasculares prevenibles, lo cual constituirá una importante presión para las economías nacionales (10-12). En este contexto, es imperativo orientar los recursos limitados hacia quienes tienen mayor probabilidad de beneficiarse de ellos. Por lo tanto, según se prevé en la Estrategia mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles (6), una de las tareas principales de la OMS y sus Estados Miembros es establecer a mayor escala abordajes costo–efectivos e integrados para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

CUADRO 1. Efecto de tres estrategias preventivas sobre las muertes por cardiopatía coronaria a lo largo de 10 años en canadienses de 20 a 74 años*

Estrategia	N.º (%) de miembros de la población tratados	Población tratada según el riesgo de muerte en los próximos 10 años (% del grupo de riesgo tratado)				N.º de muertes evitadas ^a	
		< 0,1%	0,1-0,99%	1-10%	>10%	A lo largo de 10 años	Por 100.000 habitantes
Salud de la población (Rose)	12.300.000 (100)	55,1 (100,0)	20,2 (100,0)	20,4 (100,0)	4,4 (100,0)	5.160	42
Riesgo inicial alto	1.590.000 (12,9)	0,1 (0,0)	2,2 (1,4)	64,0 (40,6)	33,8 (100,0)	35.800	290
Factor de riesgo único	1.370.000 (11,1)	4,0 (0,8)	27,4 (15,1)	27,4 (15,1)	14,7 (37,5)	15.500	125

^a Suponiendo una eficacia real en la comunidad del 100% para el factor de riesgo único y las estrategias de riesgo inicial alto, y una reducción del 2% en el colesterol total para la estrategia de Rose.

* Fuente: referencia 4.

En el presente documento se brinda orientación a las instancias normativas y a los trabajadores de salud sobre cómo dirigirse a las personas en alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en todos los niveles del sistema de salud y en diferentes entornos de recursos, usando estrategias preventivas que se basen en pruebas científicas y sean costo–efectivos. El objetivo es reducir la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal relacionados con la hipertensión y la diabetes, así como la necesidad de amputación de los miembros a causa de la isquemia, mediante la reducción del riesgo cardiovascular. El foco de interés es la prevención de la discapacidad y de las muertes prematuras y la mejora de la calidad de vida. Este documento debe considerarse un marco de referencia que puede adaptarse a diferentes circunstancias políticas, económicas, sociales, culturales y médicas.

Interpretación e implicaciones de las recomendaciones (13, 14)

Las recomendaciones que aquí se exponen brindan orientación sobre la atención apropiada. En la medida de lo posible, se basan en datos probatorios claros que permiten un conocimiento sólido de las ventajas, la tolerabilidad, los inconvenientes y los costos de modelos de atención alternativos. Asimismo, son viables en diferentes entornos de atención de salud.

Las recomendaciones pueden definirse como enérgicas cuando es seguro que su aplicación hará más bien que mal o que los beneficios netos equivaldrán a los costos. En esta guía, tales recomendaciones incluyen los términos “se recomienda” o “debe”. Las recomendaciones enérgicas se aplican a la mayor parte de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y pueden adoptarse como política en la mayoría de las situaciones.

Las recomendaciones pueden definirse como débiles cuando no es seguro que su aplicación vaya a hacer más bien que mal o cuando no es seguro que los beneficios netos equivaldrán a los costos. En esta guía, tales recomendaciones incluyen los términos “se sugiere” o “probablemente se debe”. Al aplicar las recomendaciones débiles, los médicos deben tener en cuenta las circunstancias, las preferencias y los valores de cada paciente. La formulación de políticas relacionadas con las recomendaciones débiles requiere un debate sustancial y la participación de una serie de interesados directos.

Formulación de las directrices

Esta guía se basó en el enfoque de la consideración del riesgo total para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, elaborado en el *Informe sobre la salud en el mundo 2002* (2). La elaboración de los diagramas de predicción del riesgo comenzó en el 2003; en el 2004, se realizaron los preparativos para la confección de esta guía usando una metodología basada en pruebas científicas.

Los datos relacionados con la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares que se han publicado se recopilaron de directrices existentes, y mediante búsquedas en la Biblioteca Cochrane, Embase Medline, el registro de ensayos de la International Society for Hypertension (ISH) y los exámenes de la eficacia clínica del *British Medical Journal*. También se incluyeron artículos recientes conocidos por los miembros del Grupo de Formulación de Directrices (GFD) (véase el anexo 6), pero que todavía no se encontraban en una base o en un registro de datos.

Todas las referencias directamente relacionadas con los temas clave tratados en la guía se evaluaron aún más en lo referente a la calidad. Para ello se usó una lista de verificación de la metodología de la Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (13). Se elaboraron exámenes fundamentados en datos probatorios, basados en los datos de publicaciones de buena calidad, y se enviaron al Grupo de Formulación de Directrices (GFD) para que hiciera sus aportes. Volvieron a comentarse en consulta con el GFD en noviembre del 2005, haciendo especial hincapié en la solidez y la aplicabilidad de los datos probatorios en entornos de escasos recursos. Se compilaron cuadros que resumían las pruebas científicas reunidas para abordar los temas clave relacionados con la prevención primaria. Se calificaron los datos probatorios y se elaboraron las recomendaciones. Se usaron los sistemas SIGN y GRADE (grados de recomendación, valoración, desarrollo y evaluación) para evaluar los datos probatorios y calificar las recomendaciones (13, 14).

Se envió al Grupo de Formulación de Directrices un proyecto de guía, elaborado por el comité de redacción (véase el anexo 6), para que diera su punto de vista. Luego se remitió un borrador revisado para que fuera examinado por un grupo de expertos (véase en el anexo 7 la lista de expertos). La presente versión de la guía refleja los aportes de los revisores expertos.

PARTE 1

El enfoque del riesgo total para la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Justificación de la orientación hacia los grupos de alto riesgo

Las complicaciones, debilitantes y a menudo mortales, de las enfermedades cardiovasculares suelen observarse en hombres y mujeres de edad madura o de edad avanzada. Sin embargo, la aterosclerosis —la lesión principal que conduce a la coronariopatía, la arteriopatía cerebral y la arteriopatía periférica— empieza en la niñez y evoluciona gradualmente a lo largo de la adolescencia y la juventud (15-17). Por lo general suele ser asintomática durante un período largo.

En el ritmo de progresión de la aterosclerosis influyen varios factores de riesgo cardiovascular: consumo de tabaco, régimen alimentario no saludable e inactividad física (que en combinación dan lugar a la obesidad), presión arterial elevada (hipertensión), concentración anormal de lípidos en sangre (dislipidemia) e hiperglucemia (diabetes). La exposición continua a estos factores de riesgo conduce a la progresión adicional de la aterosclerosis, dando lugar a placas ateroscleróticas inestables, con estrechamiento de los vasos sanguíneos y obstrucción del flujo sanguíneo a órganos vitales, como el corazón y el encéfalo. Entre las manifestaciones clínicas de estas enfermedades se encuentran la angina, el infarto de miocardio, el accidente cerebral isquémico transitorio y el accidente cerebrovascular. Debido al continuum entre exposición al riesgo y enfermedad, la división de la prevención de las enfermedades cardiovasculares en prevención primaria, secundaria y terciaria es arbitraria, aunque puede ser útil para que diferentes partes del sistema de atención de salud creen servicios. El concepto de un umbral específico para la hipertensión y la hiperlipidemia también se basa en una dicotomía arbitraria.

En el presente documento se proporcionan recomendaciones basadas en datos probatorios sobre cómo evaluar y tratar a las personas con aterosclerosis asintomática, basándose en el cálculo de su riesgo total, o absoluto, de padecer enfermedades cardiovasculares. Se define el riesgo total de padecer enfermedades cardiovasculares como la probabilidad de que una persona sufra un episodio de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular) durante un período dado, por ejemplo 10 años.

El riesgo total de padecer enfermedades cardiovasculares depende del perfil individual de factores de riesgo, sexo y edad; será mayor en hombres de edad avanzada con varios factores de riesgo que en mujeres más jóvenes con pocos factores de riesgo. El riesgo total de sufrir enfermedades cardiovasculares está determinado por el efecto combinado de los factores de riesgo cardiovascular, que suelen coexistir y actúan de forma multiplicativa. Un individuo con varios factores de riesgo levemente elevados puede tener mayor riesgo total de enfermedades cardiovasculares que otra persona que solo tenga un factor de riesgo alto.

Las intervenciones oportunas y sostenidas en el modo de vida y, cuando sea necesario, la farmacoterapia, reducirán el riesgo de padecer afecciones cardiovasculares —como los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares— en las personas con un riesgo total elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares, y en consecuencia disminuirá la morbilidad

prematura, la mortalidad y la discapacidad. Muchas personas desconocen su estado de riesgo; por tanto, las formas “oportunistas” de detección y otros tipos de tamizaje por parte de los proveedores de atención sanitaria pueden ser medidas útiles para detectar factores de riesgo, como la presión arterial elevada, las concentraciones anormales de lípidos en sangre y la hiperglucemia (18).

La predicción del riesgo en un individuo puede ser una guía útil para tomar decisiones clínicas sobre la intensidad de las intervenciones preventivas: cuándo debe ser estricto y específico el asesoramiento alimentario, cuándo deben intensificarse e individualizarse las sugerencias respecto a la actividad física cuando y qué medicamentos deben prescribirse para controlar los factores de riesgo. Tal abordaje de estratificación de riesgos es particularmente apropiado en los entornos con recursos limitados, donde se hace imperativo salvar el mayor número de vidas con el menor costo posible (19).

En los pacientes con una presión arterial sistólica >150 mmHg, o una presión diastólica > 90 mmHg, o una concentración de colesterol en sangre >5,0 mmol/l, la farmacoterapia reduce entre un cuarto y un tercio el riesgo relativo de sufrir trastornos cardiovasculares (20-27). Si la presión arterial disminuyera 10-15 mmHg (sistólica) y 5-8 mmHg (diastólica) y la colesterolemia se redujera aproximadamente el 20% mediante el tratamiento combinado con antihipertensivos y estatinas, entonces la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares disminuirían hasta un 50% (28). Las personas con un riesgo muy alto de padecer enfermedades cardiovasculares se beneficiarían más, en lo que se refiere al número de episodios evitados, debido a que la reducción del riesgo relativo se aplicaría a un riesgo inicial mayor (29). Por consiguiente, dirigirse a los pacientes con riesgo elevado es la primera prioridad en un abordaje de estratificación del riesgo.

Dado que el costo de los medicamentos es un componente significativo de los costos sanitarios totales en materia de prevención, es muy importante basar las decisiones respecto a la farmacoterapia en el nivel de riesgo de un individuo y no en criterios arbitrarios, como la capacidad de pago, o en estrategias preventivas globales. Además, se ha demostrado que las directrices que utilizan métodos de calificación del riesgo, fundamentadas en el riesgo total de sufrir enfermedades cardiovasculares, son menos caras y más eficaces que las directrices basadas en los niveles de factores de riesgo únicos (30). Por lo tanto, sería de esperar que el uso de directrices basadas en la estratificación del riesgo liberase recursos para otras prioridades en pugna, sobre todo en los países en desarrollo.

Cabe señalar que los pacientes que ya presentan síntomas de aterosclerosis —como angina o claudicación intermitente— o que han sufrido un infarto de miocardio, un accidente isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular, tienen un riesgo muy elevado de sufrir trastornos coronarios, cerebrales y vasculares periféricos y de muerte. Estas personas son la prioridad máxima de las actividades de prevención en la práctica clínica. Los diagramas de estratificación del riesgo son innecesarios para tomar decisiones terapéuticas en estas categorías de pacientes. Necesitan intervenciones relativas al modo de vida, así como farmacológicas, que les ayuden a abandonar el consumo de tabaco, seguir un régimen alimentario saludable, aumentar la actividad física y controlar el peso, la presión arterial,

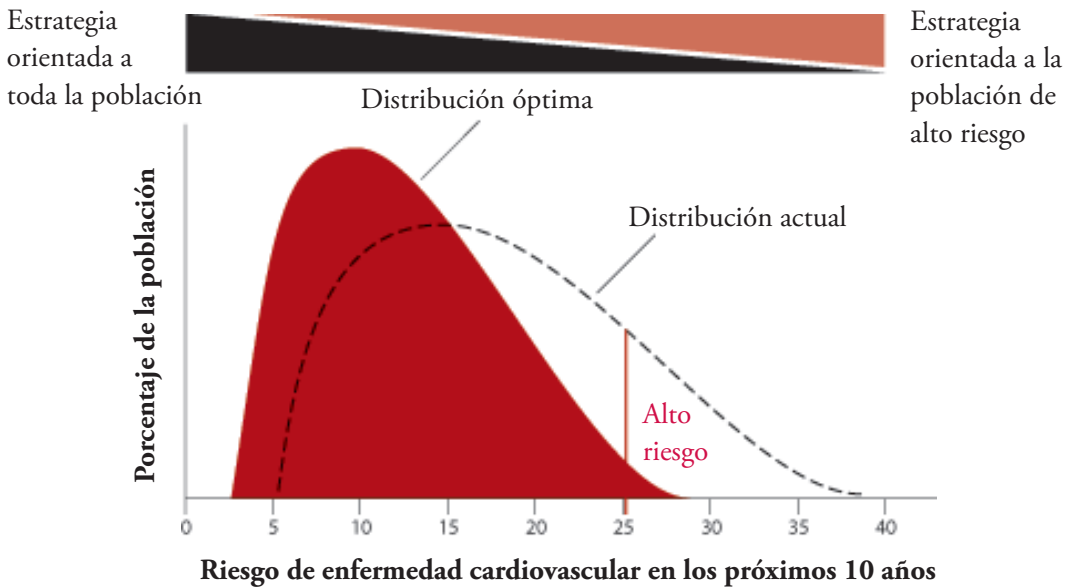
la lipidemia y la glucemia, tal como se ha precisado en otros documentos y directrices de la OMS (5, 18).

La gran mayoría de los datos probatorios sobre las ventajas y los posibles inconvenientes de las intervenciones para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares provienen de los países de ingresos altos. Los escasos datos epidemiológicos observacionales procedentes de países de ingresos bajos y medianos —recientemente ampliados por el estudio Interheart, de casos y testigos (31)— confirman la idea de que los factores de riesgo cardiovascular son igualmente predictivos de los episodios de enfermedad cardiovascular en una amplia gama de países de ingresos bajos, medianos y altos. En consecuencia, parece razonable suponer que los datos probatorios relacionados con la reducción de los factores de riesgo son también aplicables a personas de diferentes entornos.

Estrategias complementarias para la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares

En todas las poblaciones es esencial que el abordaje orientado a la población de alto riesgo sea complementado por estrategias de salud pública en toda la población (figura 1) (11). A pesar de que es menos probable que se produzcan episodios cardiovasculares en personas con niveles de riesgo bajo, no hay ningún nivel de riesgo que pueda considerarse “seguro” (32). Sin esfuerzos preventivos de salud pública en toda la población, los episodios de enfermedades cardiovasculares seguirán afectando a personas con niveles de riesgo bajo y moderado, que son la mayoría en cualquier población. Además, los abordajes de salud pública pueden frenar eficazmente el desarrollo de la aterosclerosis (y también reducir la incidencia de algunos cánceres y enfermedades respiratorias crónicas) en los jóvenes, disminuyendo de ese modo la probabilidad de epidemias futuras de enfermedades cardiovasculares, como se vio en el periodo 1960-1990 en la mayoría de los países con altos ingresos. Las estrategias orientadas a toda la población también apoyarán la modificación del modo de vida en las personas en alto riesgo. El grado en que se debe destacar una medida respecto a otra depende de la eficacia real que pueda lograrse, de su costo–efectividad, así como de consideraciones relativas a los recursos.

FIGURA 1. Es necesaria una combinación de las estrategias orientadas a toda la población y a la población de alto riesgo para reducir la distribución del riesgo de enfermedad cardiovascular de la población (de modo que la distribución del riesgo cardiovascular se desplace a la izquierda).



Umbral para realizar las intervenciones

El umbral apropiado del riesgo total de un individuo a partir del cual comienzan a aplicarse intervenciones intensivas para modificar el modo de vida y el tratamiento farmacológico depende de la disponibilidad de recursos y de la repercusión de intervenciones específicas. La relación costo–efectividad del tratamiento farmacológico de la hipertensión y la hipercolesterolemia depende del riesgo cardiovascular total del individuo antes del tratamiento (29-33); la farmacoterapia a largo plazo está justificada sólo en las personas de alto riesgo. Si los recursos lo permiten, puede ampliarse la población destinataria para incluir a las personas con niveles moderados de riesgo. Sin embargo, la disminución del umbral para iniciar el tratamiento no solo aumentará los beneficios sino también los costos y los posibles daños. Las personas con escaso riesgo se beneficiarán de las estrategias de salud pública orientadas a la población y, si los recursos lo permiten, de la asistencia profesional para cambiar el comportamiento.

Los ministerios de salud tienen la difícil tarea de fijar un umbral de riesgo para el tratamiento, de modo que se equilibren los recursos de atención de salud en el sector público, los deseos de los médicos y las expectativas del público. Por ejemplo, en Inglaterra, el National Service Framework para la cardiopatía coronaria definió un riesgo del 30% de contraer una cardiopatía coronaria en un período de 10 años como un “riesgo alto” (34). Este umbral se aplicaría a cerca del 3% de los hombres de 45 a 75 años de la población. Cuando el umbral de riesgo cardiovascular se bajó al 20% (equivalente a un riesgo de cardiopatía coronaria del 15%), se consideró que un 16% adicional de hombres estaban en "alto riesgo" y por consiguiente eran aptos para el tratamiento farmacológico.

Es posible que los ministerios de salud o las organizaciones de seguros de enfermedad quieran fijar valores determinados para ajustarse a los recursos, como se muestra a continuación.

Umrales de riesgo total de padecer enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años para la intervención intensiva:

- entorno de recursos altos: 20% de riesgo de muerte en las próximos diez años
- entorno de recursos medianos: 30% de riesgo de muerte en las próximos diez años
- entorno de escasos recursos: 40% de riesgo de muerte en las próximos diez años

A medida que se baja el umbral para la intervención, aumenta el número de personas que podrían beneficiarse, pero también se incrementan los costos y el número de reacciones adversas causadas por los tratamientos farmacológicos. En un sistema de salud financiado por el Estado, el gobierno y sus asesores en materia de salud a menudo deben tomar decisiones acerca del umbral en el que las intervenciones farmacológicas y de otro tipo son asequibles. En muchos sistemas de atención de salud, tales decisiones deben ser tomadas por cada paciente y por sus médicos, basándose en la evaluación cuidadosa de los beneficios potenciales, los posibles riesgos y los costos en los que se incurrirá.

La adopción de un umbral alto (40%) para el riesgo de enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años en una población quizá parezca económica; sin embargo, esto le negaría a la mayoría de la población la oportunidad de prevenir o al menos retrasar un primer episodio cardiovascular. Los países que usan un abordaje de estratificación del riesgo han tendido a reducir el umbral del riesgo que se utiliza para determinar las decisiones de tratamiento a medida que el costo de los medicamentos, en particular de las estatinas, ha caído y que se ha logrado una cobertura suficiente de la población en el nivel de riesgo más elevado. En los países de bajos ingresos, la disminución del umbral debajo de 40% no puede ser viable debido a lo limitado de los recursos. No obstante, el uso de abordajes de estratificación del riesgo permitirá que las decisiones de tratamiento sean transparentes y lógicas, en lugar de que estén determinadas por factores arbitrarios o por la actividad promocional de las empresas farmacéuticas.

El cuadro 2 muestra el porcentaje de la población, por edad y sexo, con un riesgo total de padecer enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años $\geq 30\%$ en cada una de las 14 subregiones de la OMS. Los países incluidos en cada subregión se enumeran en el anexo 1 (2). Véanse en el anexo 2 los datos sobre todas las categorías de riesgo.

CUADRO 2. Porcentaje de la población, por edad y sexo, con riesgo $\geq 30\%$ de sufrir enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años, en las 14 subregiones de la OMS

SUBREGIÓN DE LA OMS	Hombres Grupo de edad (años)				Mujeres Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	> 70	<50	50-59	60-69	> 70
Región de África: D	0,32%	1,98%	11,15%	13,30%	0,04%	1,10%	8,78%	24,45%
Región de África: E	1,26%	1,87%	4,05%	3,84%	0,37%	1,34%	2,43%	3,93%
Región de las Américas: A	0,85%	8,40%	31,77%	54,23%	0,24%	3,13%	14,38%	31,59%
Región de las Américas: B	0,43%	5,42%	19,24%	23,25%	0,31%	4,23%	12,95%	25,28%
Región de las Américas: D	0,08%	2,25%	5,62%	12,36%	0,28%	1,62%	4,36%	18,65%
Región del Mediterráneo Oriental: B	0,13%	4,53%	25,32%	36,64%	0,09%	5,98%	24,08%	49,01%
Región del Mediterráneo Oriental: D	0,19%	4,65%	18,73%	38,46%	0,16%	2,60%	15,49%	39,91%
Región de Europa: A	0,15%	2,77%	16,13%	37,83%	0,05%	0,32%	2,79%	20,69%
Región de Europa: B	0,88%	8,94%	28,12%	41,93%	0,46%	1,92%	10,79%	22,77%
Región de Europa: C	1,31%	13,70%	40,29%	58,69%	0,50%	3,16%	22,48%	51,89%
Región de Asia Sudoriental: B	0,37%	4,13%	10,23%	13,54%	0,22%	2,02%	9,32%	13,29%
Región de Asia Sudoriental: D	0,47%	5,12%	22,23%	31,39%	0,22%	3,31%	19,23%	29,75%
Región del Pacífico Occidental: A	0,35%	2,63%	12,32%	26,41%	0,05%	0,61%	2,20%	8,92%
Región del Pacífico Occidental: B	0,16%	3,78%	15,06%	21,63%	0,10%	1,99%	6,74%	15,28%

Diagramas de predicción del riesgo: virtudes y limitaciones

El uso de los diagramas de predicción del riesgo para calcular el riesgo cardiovascular total es un adelanto muy importante respecto a la práctica más antigua de identificar y tratar factores de riesgo concretos, como el aumento de la presión arterial (hipertensión arterial) y del colesterol en sangre (hipercolesterolemia). Dado que existe una relación continua entre estos factores de riesgo y el riesgo cardiovascular, el concepto de hipertensión y de hiperlipidemia introduce una dicotomía arbitraria.

El enfoque del riesgo total reconoce que muchos factores de riesgo cardiovasculares tienden a aparecer agrupados; en consecuencia, la combinación de los factores de riesgo para predecir

el riesgo cardiovascular total es un método lógico para decidir quién debe recibir tratamiento. Se han descrito muchas técnicas para evaluar el estado de riesgo cardiovascular de cada paciente (35–40). La mayoría de ellas usan ecuaciones de predicción del riesgo derivadas de diversas fuentes, por lo general del Estudio de Framingham (Framingham Heart Study) (35, 41–46). Los diagramas y los cuadros de riesgo elaborados utilizan distintas categorías de edad, así como diferentes duraciones de la evaluación de riesgos y perfiles de los factores de riesgo. Los actuales diagramas de predicción del riesgo cardiovascular de Nueva Zelandia (43) y de las Sociedades Británicas de Hipertensión, Diabetes, Lípidos y Cardiología (40, 41) son similares en cuanto al concepto. Las primeras evalúan el riesgo a los cinco años de padecer enfermedades cardiovasculares en ocho categorías discretas, mientras que las últimas evalúan el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en los próximos diez años en tres categorías de edad. Las escalas de valoración del riesgo tienen una exactitud diferente en distintas poblaciones, tendiendo a sobrestimar la predicción en las poblaciones de bajo riesgo y subestimar la predicción en las poblaciones de alto riesgo. Las escalas de valoración del riesgo que usan las ecuaciones de Framingham se han probado ampliamente en poblaciones europeas, estadounidenses y canadienses de origen europeo (38, 45–47), y se han validado en una población china (48), aunque no en otras poblaciones. Las directrices europeas sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares usan un nuevo modelo para el cálculo del riesgo total que se basa en el sistema SCORE (del inglés "Systematic Coronary Risk Evaluation", 'evaluación sistemática del riesgo coronario') (37). Los diagramas de riesgo basados en el estudio SCORE se derivan de un gran conjunto de estudios europeos prospectivos (37). El cálculo del riesgo se basa en el sexo, la edad, el tabaquismo, la presión arterial sistólica y el colesterol total o bien en la razón del colesterol total respecto al colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). El sistema SCORE predice sólo la probabilidad de que se produzcan episodios cardiovasculares mortales, a diferencia de las escalas de evaluación del riesgo basadas en las ecuaciones de Framingham. El umbral del riesgo elevado se define como un riesgo de muerte $\geq 5\%$, en lugar del criterio de valoración del riesgo coronario compuesto (episodios mortales y no mortales) del 20%.

Los datos probatorios que corroboran el uso de la calificación y el manejo de los factores de riesgo proceden de diversas fuentes. Cada vez hay más datos que prueban que los factores de riesgo cardiovascular se asocian a trastornos clínicos de modo similar en una amplia variedad de países (31). También se cuenta con pruebas epidemiológicas sólidas de que la combinación de factores de riesgo en escalas puede predecir el riesgo cardiovascular total de una persona con una exactitud razonable. Por último, hay pruebas fehacientes, obtenidas en ensayos clínicos, de que la reducción de los niveles de los factores de riesgo tiene efectos beneficiosos. Hoy en día, la calificación y el manejo de los factores de riesgo se han considerado ampliamente en las directrices de prevención cardiovascular en la mayoría de los países de ingresos altos (36, 41, 43, 44).

Los factores de riesgo que se incluyen en los actuales sistemas de calificación proceden de los utilizados en la escala de Framingham original. Actualmente hay un debate acerca de la inclusión de factores de riesgo más nuevos, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno

y el índice cintura-cadera (49). Es posible que, a medida que se disponga de más datos epidemiológicos correspondientes a los países de ingresos bajos y medianos, surja una nueva generación de sistemas de calificación del riesgo con mayor exactitud predictiva.

La edad más avanzada y el sexo masculino son importantes determinantes del riesgo; en consecuencia, se ha alegado que el uso del abordaje de estratificación del riesgo favorecerá el tratamiento de las personas de edad avanzada y de los hombres, a expensas de los jóvenes con varios factores de riesgo y de las mujeres. Por ejemplo, un varón de 40 años, no fumador, con una presión arterial sistólica de 150 mmHg y una razón de CT/C-HDL de 6 tiene un riesgo de sufrir un trastorno cardiovascular en los próximos 10 años del 15%; según esto, su riesgo sería bajo. Un hombre de 65 años con la misma presión arterial sistólica y la misma razón de CT/C-HDL tiene un riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años > 30%, por lo que sería clasificado como persona en alto riesgo y estaría indicada la farmacoterapia. Si el beneficio se mide en términos de los posibles años de vida ganados, y no simplemente de los problemas cardiovasculares evitados, puede estar justificado el inicio del tratamiento farmacológico en personas más jóvenes. Sin embargo, mientras que los sujetos más jóvenes pueden ganar más años de vida si sufren un trastorno no mortal, es mucho más probable que las personas de edad avanzada mueran a causa de uno de estos trastornos. Cuando se considera el descuento, los años de vida ajustados según la calidad que se ganan previniendo los trastornos en los jóvenes son muy similares a los que se ganan en los ancianos (cuadro 3) (50).

CUADRO 3. Efecto del descuento y la letalidad a los 30 días sobre los años de vida perdidos después de un episodio de enfermedad cardiovascular en hombres*

Edad (años)	Promedio de la esperanza de vida (años)	Promedio de la esperanza de vida descontada al 3% anual (años)	Letalidad a los 30 días tras sufrir un episodio de enfermedad cardiovascular grave (%)	Promedio de los años de vida descontados que se pierden después de un episodio de enfermedad cardiovascular atribuible a la mortalidad a los 30 días (años)
80	6,8	6,2	60	3,7
70	12,2	10,3	50	5,2
60	19,2	14,8	40	5,9
50	27,6	18,9	30	5,7
40	36,8	22,4	25	5,6

^a La letalidad por cardiopatía coronaria se usa como sustituto de la letalidad por enfermedades cardiovasculares (obsérvese que el modelo no tiene en cuenta la morbilidad después de un episodio de enfermedad cardiovascular).

* Fuente: ref. 50.

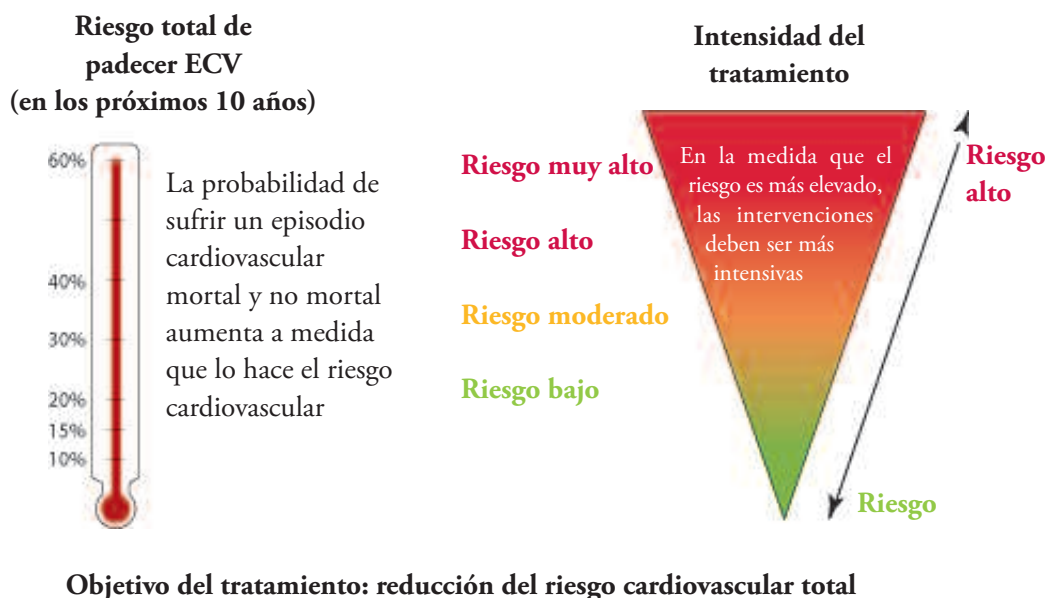
La inquietud acerca del síndrome metabólico —caracterizado por obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina (51, 52)— ha planteado la cuestión de si la identificación de las personas con este síndrome debe ser una prioridad. Aunque hay diferentes definiciones del síndrome, propuestas por la OMS y otras organizaciones (53-58), las personas con esta combinación de factores de riesgo tienen mayor riesgo de sufrir cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes (59, 60) y de tener peor pronóstico después de un infarto de miocardio (61, 62). Hasta la fecha, se dispone de escasos datos probatorios, por lo que no está justificado que se utilice el síndrome metabólico como otro medio de predicción del riesgo (63, 64). Sin embargo, los diagramas de predicción del riesgo propuestos por la OMS deben usarse en las personas que padecen este síndrome, a fin de predecir su riesgo cardiovascular total y de aplicar el tratamiento apropiado.

Recientemente se ha alegado que el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que se asocia al síndrome metabólico no es más que la suma de los riesgos de cada uno de sus componentes. Además, en el síndrome metabólico, los factores de riesgo que tienen una relación graduada con la afección cardiovascular se reducen a dos categorías muy amplias usando valores liminares arbitrarios, por lo que se pierde mucha información relacionada con la predicción del riesgo. En cualquier caso, las personas con síndrome metabólico se beneficiarían de la reducción del peso, el aumento del grado de actividad (65-71), la disminución de la presión arterial, la evitación de medicamentos que tiendan a causar hiperglucemia (72-75), la reducción de la colesterolemia con una estatina (76-80) y la disminución de la hiperglucemia con metformina. No se cuenta con suficientes datos probatorios de ensayos aleatorizados que apoyen un tratamiento más específico de las dislipidemias (81).

En resumen, la gran ventaja del abordaje de la calificación del riesgo es que proporciona medios racionales para tomar decisiones acerca de la intervención de manera orientada, lo que permite un mejor uso de los recursos para reducir el riesgo cardiovascular. Otros abordajes alternativos que se centran en factores de riesgo únicos, o en conceptos como la prehipertensión o la prediabetes, fueron populares en el pasado, a menudo porque representaron los intereses de grupos específicos de la profesión médica y de las sociedades profesionales. Sin embargo, tal abordaje hace que se considere en alto riesgo, la mayoría de las veces de manera incorrecta, a un amplio segmento de la población. Si se asignaran recursos de atención de salud a estas personas falsamente positivas, un gran número de personas que realmente están en alto riesgo seguirían sin recibir atención médica. La calificación del riesgo cambia el enfoque del tratamiento, de modo que este ya no se centra en factores de riesgo concretos, sino en los mejores medios de reducir el riesgo global de enfermedad de una persona (figura 2).

Es preciso realizar más investigaciones que validen los diagramas actuales de predicción del riesgo subregionales para poblaciones concretas en los niveles nacional y local, y para confirmar que el uso de métodos de estratificación del riesgo en países de ingresos bajos y medianos da lugar a beneficios tanto para los pacientes como para el sistema de atención de salud.

FIGURA 2. La intensidad de las intervenciones debe ser proporcional al riesgo cardiovascular total



Diagramas de predicción del riesgo cardiovascular de la OMS/ISH

En los anexos 3 y 4 se presentan ejemplos de los diagramas de predicción del riesgo cardiovascular de la OMS/ISH. El anexo 1 aporta información específica sobre los países de cada subregión de la OMS. En <http://www.who.int/bookorders> puede conseguirse una versión de bolsillo de los diagramas de predicción del riesgo de cada subregión (y país) de la OMS.

Estos diagramas tienen por objeto permitir la introducción del abordaje de la estratificación del riesgo total para el manejo de las enfermedades cardiovasculares, en particular cuando no se disponga fácilmente de datos de cohortes y de recursos para elaborar diagramas específicos para una determinada población. Los diagramas se han confeccionado a partir de los mejores datos obtenidos, usando una estrategia de modelación (anexo 5), siendo la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial, la colesterolemia y la presencia de diabetes puntos de acceso clínicos para el manejo general del riesgo cardiovascular.

Algunos estudios indican que los diabéticos tienen un elevado riesgo cardiovascular, similar al de los pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas, y que por tanto no es preciso evaluar su riesgo. Sin embargo, algunas personas que padecen diabetes, en particular los pacientes más jóvenes y los de reciente diagnóstico, tienen un riesgo cardiovascular total bajo o moderado. Además, en los diabéticos no hay diferencias de sexo en cuanto al riesgo de cardiopatía coronaria o de accidente cerebrovascular (82). Por consiguiente, se han elaborado diagramas diferentes para

la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes de tipo II.

En muchos entornos de escasos recursos, no hay medios para realizar el análisis del colesterol, aunque a menudo sea posible analizar el nivel de glucosa en la orina como determinación sustitutiva para el diagnóstico de la diabetes. Por tanto, el anexo 4 presenta diagramas de predicción del riesgo que no se basan en el colesterol, sino sólo en la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial sistólica y la presencia o ausencia de diabetes, para predecir el riesgo cardiovascular.

La obesidad, la obesidad abdominal (índice cintura-cadera elevado), la inactividad física, la posición socioeconómica baja y los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares prematuras (enfermedades cardiovasculares en un pariente de primer grado antes de los 55 años en el caso de los hombres y 65 años en las mujeres) pueden modificar el riesgo cardiovascular. Estos factores de riesgo no están incluidos en los diagramas, que por consiguiente pueden subestimar el riesgo real en las personas con estas características. Los diagramas de predicción del riesgo tampoco incluyen otros factores de riesgo, como el C-HDL bajo, los triglicéridos altos, la hipertrofia ventricular izquierda, la creatinina sérica elevada, la albuminuria, la proteína C reactiva, la hiperuricemia y el fibrinógeno. Aunque la inclusión de estos factores de riesgo en la estratificación del riesgo mejoraría la predicción del riesgo en la mayoría de las poblaciones, este aumento del beneficio por lo general no sería grande y no justifica que se elaboren y validen otras herramientas de estratificación del riesgo. No obstante, estos factores de riesgo (y otros) pueden ser importantes para la predicción del riesgo, y algunos de ellos pueden ser factores causales que deben tratarse. Como en cualquier situación, los médicos deben usar su perspicacia clínica para examinar el modo de vida, las preferencias y las expectativas de la persona, y han de usar esta información para elaborar un programa de tratamiento adaptado al paciente.

Los profesionales de la salud pueden usar los diagramas de predicción del riesgo y las recomendaciones que los acompañan para lograr que la intensidad del tratamiento de los factores de riesgo se corresponda con la probabilidad de padecer episodios de enfermedad cardiovascular. También pueden usarse los diagramas para explicar a los pacientes la probable repercusión de las intervenciones en su riesgo concreto de sufrir una enfermedad cardiovascular. Esta estrategia puede motivar a los pacientes a modificar su comportamiento. El uso de los diagramas ayudará a los profesionales de la salud a centrar el limitado tiempo del que disponen en aquellas personas que más vayan a beneficiarse.

Cabe señalar que las predicciones del riesgo se basan en datos epidemiológicos procedentes de grupos de personas, más que en la práctica clínica. Por tanto, es posible que las determinaciones de la presión arterial y de la colesterolemia se hayan realizado una sola vez, y no en repetidas ocasiones, como suele ocurrir en la práctica clínica. Sin embargo, estas objeciones no desmerecen su potencial de aportar la coherencia tan necesaria en lo que se refiere a los dilemas acerca de cómo aplicar a la práctica clínica los datos probatorios obtenidos en ensayos aleatorizados, y acerca de a quién se debe tratar con una creciente gama de intervenciones sumamente eficaces pero costosas.

Evaluación clínica del riesgo cardiovascular

La evaluación clínica debe realizarse con cuatro objetivos:

- buscar todos los factores de riesgo cardiovasculares y afecciones clínicas que puedan influir en el pronóstico y el tratamiento;
- determinar la presencia de daños en los órganos diana (corazón, riñones y retina);
- identificar a las personas que estén en alto riesgo y necesiten una intervención urgente;
- identificar a las personas que necesiten pruebas especiales o la remisión a un especialista (p. ej., los pacientes con hipertensión secundaria [véase el cuadro 4]).

CUADRO 4. Causas, características clínicas y pruebas analíticas para el diagnóstico de la hipertensión secundaria

Causas	Características clínicas y pruebas analíticas
Hipertensión del parénquima renal	<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes familiares de nefropatía (riñón poliquistico)• Antecedentes de nefropatía, infección urinaria, hematuria, abuso de analgésicos• Renomegalia en la exploración física• Anomalías en el análisis de orina (proteínas, eritrocitos, leucocitos y cilindros)• Creatinina sérica elevada
Hipertensión vascularrenal	<ul style="list-style-type: none">• Soplo abdominal• Pruebas funcionales renales anormales• Estrechamiento de las arterias renales en la arteriografía renal
Feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none">• Cefalea episódica, sudación, ansiedad, palpitaciones• Neurofibromatosis• Elevación de las catecolaminas, metanefrinas en muestras de orina de 24 horas
Aldosteronismo primario	<ul style="list-style-type: none">• Debilidad muscular y tetania• Hipopotasemia• Reducción de la actividad de la renina plasmática o elevación de la concentración plasmática de aldosterona
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none">• Obesidad con predominio en tórax y abdomen, cara redondeada, cuello de bisonte, piel fina, estrías abdominales, etc.)• Elevación de la excreción de cortisol en orina de 24 horas
Coartación de la aorta	<ul style="list-style-type: none">• Soplos precordiales o torácicos• Pulso femoral reducido y retardado• Presión arterial femoral baja• Muecas costales en la radiografía de tórax• Coartación detectada en la arteriografía

Anamnesis

Un interrogatorio clínico integral (83) debe incluir información sobre:

- los síntomas actuales de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedades cerebrovasculares, vasculopatía periférica, diabetes y nefropatía;
- el uso de medicamentos que elevan la presión arterial (anticonceptivos orales, antiinflamatorios no esteroideos, regaliz, cocaína, anfetaminas, eritropoyetina, ciclosporina y esteroides);
- los antecedentes familiares de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y nefropatía;
- los antecedentes personales de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedades cerebrovasculares, vasculopatía periférica, diabetes, gota, broncoespasmo, disfunción sexual y nefropatía;
- síntomas sugestivos de hipertensión secundaria, es decir, hipertensión causada por una afección subyacente (cuadro 4);
- el comportamiento, incluido el consumo de tabaco, la actividad física, el consumo de grasas, sal y alcohol;
- factores personales, psicosociales, laborales y ambientales que podrían influir en el curso y el resultado de la atención a largo plazo.

Examen físico

Una exploración física completa es esencial y debe incluir la medición cuidadosa de la presión arterial, tal como se describe más adelante. Otros elementos importantes de la exploración física son:

- la medición de la talla y el peso, y el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros); la medición del perímetro de la cintura y la cadera para calcular el índice cintura-cadera;
- examen del sistema cardiovascular, en particular del tamaño del corazón, signos de insuficiencia cardíaca, signos de afección de las arterias carótidas, renales y periféricas, y signos indicativos de una coartación aórtica, en particular en jóvenes hipertensos;
- examen de las características de la hipertensión secundaria (feocromocitoma, síndrome de Cushing, etc.) (cuadro 4);
- examen de los pulmones en busca de congestión;
- examen del abdomen para descartar la presencia de soplos, renomegalia y otras masas;
- examen del fondo de ojo y del sistema nervioso central y periférico en busca de signos de enfermedades cerebrovasculares y de complicaciones de la diabetes.

Medición de la presión arterial

Los profesionales de la salud deben capacitarse adecuadamente para medir la presión arterial. Además, los dispositivos de medición de la presión arterial deben validarse, mantenerse y calibrarse regularmente para conseguir que sean exactos (84). Cuando sea posible, la presión arterial se medirá con el paciente relajado y sentado, con el brazo extendido y apoyado. Deben hacerse dos lecturas; si el promedio fuera $\geq 140/90$ mmHg, se hará otra lectura al final de la consulta a efectos de confirmación.

La presión arterial debe medirse en ambos brazos inicialmente, y en mediciones futuras se utilizará el brazo que haya presentado valores más elevados. Si la diferencia entre ambos brazos fuera > 20 mmHg en la presión sistólica o > 10 mmHg en la presión diastólica, el paciente debe ser remitido al próximo nivel de atención para que se realice un examen en busca de una estenosis vascular. Los pacientes con hipertensión acelerada (maligna) (presión arterial $\geq 180/110$ mmHg con papiledema o hemorragias retinianas) o presunta hipertensión secundaria deben ser remitidos de inmediato al próximo nivel asistencial.

Cuándo deben tomarse decisiones terapéuticas sin usar los diagramas de predicción del riesgo (40, 41, 43)

Algunas personas tienen un riesgo cardiovascular elevado porque ya han sufrido un episodio cardiovascular o porque tienen niveles muy altos de factores de riesgo concretos. La estratificación del riesgo no es necesaria para tomar decisiones terapéuticas en estos casos, ya que pertenecen a la categoría de alto riesgo; todos ellos necesitan intervenciones enérgicas respecto al modo de vida, así como el tratamiento farmacológico apropiado (5). Los diagramas de predicción del riesgo pueden tender a subestimar el riesgo cardiovascular en tales individuos, incluidos:

- los pacientes con angina de pecho establecida, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica, o que se hayan sometido a revascularización coronaria o endarterectomía carotídea;
- pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (confirmada en el electrocardiograma) o retinopatía hipertensiva (grado III o IV);
- personas sin enfermedades cardiovasculares establecidas pero con una cifra de colesterol total ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl) o de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) ≥ 6 mmol/l (240 mg/dl) o razón CT/C-HDL > 8 ;
- personas sin enfermedades cardiovasculares establecidas que tengan una presión arterial elevada persistente (>160 – $170/100$ – 105 mmHg) (38-41, 43, 83);
- diabéticos de tipo 1 o 2, con nefropatía evidente u otra nefropatía significativa;
- pacientes con insuficiencia renal o deterioro renal comprobados.

Aplicación de los diagramas de predicción del riesgo de la OMS/ISH

Los diagramas de predicción del riesgo son específicos de la respectiva subregión de la OMS (anexo 1). Cada diagrama se ha elaborado a partir de la media de los factores de riesgo y del promedio de las tasas de episodios en 10 años de los países de la subregión específica. Los diagramas sólo aportan cálculos aproximados del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en personas que no tienen síntomas de cardiopatía coronaria, de accidente cerebrovascular ni de otras enfermedades ateroscleróticas. Es importante señalar que estos cálculos representan el promedio correspondiente a la subregión y que no captan las variaciones en el riesgo de enfermedades cardiovasculares dentro de cada subregión o país. Son útiles como herramientas para ayudar a identificar a las personas con un elevado riesgo cardiovascular total y, en especial, para motivar a los pacientes a cambiar su comportamiento y a tomar, cuando esté indicado, antihipertensivos, hipolipidemiantes y ácido acetilsalicílico. En entornos en los que no se disponga de medios para determinar la concentración de colesterol, pueden usarse diagramas de predicción del riesgo que no incluyan el colesterol (véase el anexo 4).

El riesgo de una persona de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años se calcula de la siguiente manera:

- Seleccione el diagrama de riesgo apropiado (véase el anexo 3), dependiendo de si la persona es o no diabética (se considera diabético al individuo que sigue tratamiento con insulina o con hipoglucemiantes orales, o cuya glucemia en ayunas es $> 7,0$ mmol/l [126 mg/dl] o una glucemia posprandial [unas dos horas después de un comida principal] $> 11,0$ mmol/l (200 mg/l) en dos ocasiones distintas).
- Seleccione el elemento apropiado de la tabla, correspondiente al sexo y la edad de la persona (si la edad es de 50–59 años, seleccione 50; si es de 60–69 años seleccione 60, etc.) y a su situación respecto al consumo de tabaco (a la hora de evaluar el riesgo cardiovascular, se considera que son fumadores todos los sujetos que fumen en el momento de la evaluación y los que hayan dejado de fumar menos de 1 año antes de la evaluación).
- Busque la celda del elemento del diagrama que corresponde a la presión arterial sistólica y el colesterol sérico del individuo. (La presión arterial sistólica, tomada como la media de dos lecturas en cada una de dos ocasiones, es suficiente para evaluar el riesgo, pero no para establecer un punto de comparación previo al tratamiento. La media de dos mediciones posprandiales del colesterol sérico mediante tiras reactivas, o una determinación posprandial en el laboratorio, es suficiente para evaluar el riesgo.)
- El color de la celda indica la categoría de riesgo (véase la clave en los anexos 3 y 4).

El riesgo de enfermedades cardiovasculares puede ser mayor que el indicado en el diagrama en el caso de mujeres que hayan tenido una menopausia precoz, en las personas que se acerquen a la próxima categoría de edad, y en las personas que presenten cualquiera de las siguientes circunstancias:

- obesidad (incluida la obesidad central);
- modo de vida sedentario;
- importantes antecedentes familiares de cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular prematuros (hombres < 55 años y mujeres < 65 años);
- concentración de triglicéridos elevada (> 2,0 mmol/l o 180 mg/dl);
- concentración baja de colesterol transportado por las HDL (< 1 mmol/l o 40mg/dl en hombres, < 1,3 mmol/l o 50 mg/dl en mujeres);
- concentración elevada de proteína C reactiva, fibrinógeno, homocisteína, apolipoproteína B o Lp(a), o glucemia en ayunas, o intolerancia a la glucosa;
- microalbuminuria (aumenta cerca del 5% el riesgo en los próximos cinco años de los diabéticos) (38, 83, 85);
- alteración de la glucemia en ayunas o intolerancia a la glucosa, pero sin diabetes establecida;
- aumento de la frecuencia cardíaca.

Otros factores de riesgo que no se incluyen en estas tablas de predicción del riesgo —como las penurias socioeconómicas y el grupo étnico— también deben tenerse en cuenta al abordar y controlar el riesgo total de padecer enfermedades cardiovasculares de una persona.

Metas de la aplicación de las recomendaciones en materia de prevención

La finalidad de la aplicación de las recomendaciones elaboradas en estas directrices es motivar y ayudar a las personas de alto riesgo a reducir su riesgo cardiovascular mediante:

- el abandono del consumo de tabaco o la disminución de la cantidad fumada o la abstención de iniciar el hábito;
- la elección de alimentos saludables;
- un modo de vida físicamente activo;
- la reducción del índice de masa corporal ($a < 25 \text{ kg/m}^2$) y del índice cintura-cadera ($a < 0,8$ en mujeres y $< 0,9$ en hombres) (estas cifras pueden ser diferentes en diferentes grupos étnicos);
- la disminución de la presión arterial ($a < 140/90 \text{ mmHg}$);
- la disminución de la colesterolemia ($a < 5 \text{ mmol/l}$ o $< 190 \text{ mg/dl}$);
- la disminución del C-LDL ($a < 3,0 \text{ mmol/l}$ o $< 115 \text{ mg/dl}$);
- el control de la glucemia, especialmente en quienes presentan alteración de la glucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa o diabetes;
- toma de ácido acetilsalicílico (75 mg al día), cuando se haya controlado la presión arterial.

Las metas anteriores representan el mínimo que debe lograrse. Se dan a título de orientación amplia en el control del riesgo cardiovascular. En algunos subgrupos de personas de alto riesgo, en particular los que padecen enfermedades cardiovasculares o diabetes, pueden plantearse metas más exigentes (es decir, niveles inferiores) en lo que atañe a la presión arterial ($< 130/80$ mmHg), el colesterol total y el C-LDL, lo cual puede requerir un tratamiento más enérgico. De manera análoga, en los pacientes con riesgo muy elevado, un colesterol total $< 4,0$ mmol/l (152 mg/dl) y un C-LDL $< 2,0$ mmol/l (77 mg/dl), o una reducción del 25% en el colesterol total y del 30% en el C-LDL (de estas medidas, la que logre la menor concentración absoluta) pueden ser metas aconsejables.

PARTE 2

Recomendaciones
para la prevención
de las enfermedades
cardiovasculares

Niveles de comprobación científica y grados de las recomendaciones

En el cuadro 5 se presentan las recomendaciones para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, dependiendo del riesgo total individual. Los niveles de comprobación científica y la fuerza de las diversas recomendaciones se indican de la siguiente manera (13).

CUADRO 5. Niveles de comprobación científica

	Datos de ensayos clínicos	Datos de los factores de riesgo conductuales
1++	Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con un riesgo muy bajo de sesgo	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y testigos y de cohortes de gran calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar, y una gran probabilidad de que la relación sea causal
1+	Metanálisis adecuadamente realizados, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con bajo riesgo de sesgo	Estudios de casos y testigos y de cohortes adecuadamente realizados, con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y gran probabilidad de que la relación sea causal
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con gran riesgo de sesgo	Estudios de casos y testigos y de cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
2++	Revisiones sistemáticas de gran calidad de estudios de casos y testigos o de cohortes. Estudios de casos y testigos o de cohortes de gran calidad con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y gran probabilidad de que la relación sea causal	Estudios de casos y testigos o de cohortes con gran riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
2+	Estudios de casos y testigos o de cohortes adecuadamente realizados y con bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal	
2-	Estudios de casos y testigos o de cohortes con gran riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal	
3	Estudios no analíticos (por ejemplo, informes de casos, series de casos clínicos)	
4	Opinión del experto	

Grados de las recomendaciones

Nota: El grado de las recomendaciones se relaciona con el nivel de comprobación científica de los datos en los que se basan las recomendaciones. No refleja la importancia clínica de la recomendación.

A. Hay datos probatorios sólidos que permiten recomendar un modelo de atención.

Al menos un metanálisis, una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados o ensayo controlado aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población destinataria; o un cúmulo de datos probatorios, consistente principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicables a la población destinataria y que demuestran la coherencia general de los resultados.

B. Hay datos probatorios que permiten recomendar un modelo de atención.

Existe un cúmulo de pruebas, que incluye estudios calificados como 2++, que son directamente aplicables a la población destinataria y que demuestran la coherencia general de los resultados; o datos probatorios extrapolados de estudios calificados como 1++ o 1+.

C. Basándose en los datos probatorios, se recomienda con precaución un modelo de atención.

Existe un cúmulo de pruebas, que incluye estudios calificados como 2+, que son directamente aplicables a la población destinataria y demuestran la coherencia general de los resultados; o datos probatorios extrapolados de estudios calificados como 2++.

D. Los datos probatorios son insuficientes, y se recomienda un modelo de atención por consenso.

Los datos probatorios son de nivel 3 o 4; o datos probatorios extrapolados de estudios calificados como 2+.

√ Mejores prácticas recomendadas se basan en la experiencia clínica del grupo de formulación de directrices

Recomendaciones

CUADRO 6. Prevención de las enfermedades cardiovasculares según el riesgo individual total

Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años > 30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 20%–30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 10%–20%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años < 10%
Las personas de esta categoría tienen un riesgo muy elevado de sufrir un episodio vascular mortal o no mortal. Vigilar el perfil de riesgos cada tres a seis meses	Las personas de esta categoría tienen un riesgo elevado de sufrir un episodio vascular mortal o no mortal. Vigilar el perfil de riesgos cada tres a seis meses	Las personas de esta categoría tienen un riesgo moderado de sufrir un episodio vascular mortal o no mortal. Vigilar el perfil de riesgos cada seis a doce meses	Las personas de esta categoría tienen bajo riesgo. Bajo riesgo no significa "ningún" riesgo. Se sugiere un manejo conservador que se centre en las intervenciones referentes a los modos de vida ^b .
Cuando los recursos sean limitados, es posible que haya que priorizar la orientación y la prestación de atención a título individual dependiendo del riesgo cardiovascular.			
ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR			
Se motivará a todos los no fumadores a que no comiencen a fumar. Los profesionales de la salud alentarán vivamente a todos los fumadores a que dejen de fumar y los apoyarán en su esfuerzo por lograrlo. (1++, A) Se sugiere que se recomiende a quienes consuman otros productos del tabaco a que abandonen el hábito. (2+, C)			
Se administrará tratamiento de sustitución de la nicotina, nortriptilina o anfebutamona (bupropión) a los fumadores motivados que no logren dejar el hábito solo con la orientación. (1++, B)	Se administrará tratamiento de sustitución de la nicotina, nortriptilina o anfebutamona (bupropión) a los fumadores motivados que no logren dejar el hábito solo con la orientación. (1++, B)		

continuación...

^a Excluidas las personas con coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica establecidas.

^b Para promover cambios del comportamiento se necesitan medidas normativas que creen entornos propicios para el abandono del consumo de tabaco, la realización de actividad física y el seguimiento de regímenes alimentarios saludables; beneficiarán a toda la población. En cuanto a las personas de las categorías de bajo riesgo, pueden tener una repercusión en la salud con menor costo, en comparación con la orientación individual y las estrategias terapéuticas.

Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años > 30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 20%–30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 10%–20%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años < 10%
CAMBIOS ALIMENTARIOS			
<p>Se alentará firmemente a todas las personas a que reduzcan la ingesta total de grasas y de grasas saturadas (1+, A). La ingesta total de grasas debe reducirse a cerca del 30% de las calorías, y la de grasas saturadas y de ácidos grasos <i>trans</i> debe limitarse a menos del 10% de las calorías; la mayor parte de la grasa de la alimentación debe ser no saturada (hasta el 10% de las calorías) o monoinsaturada (10-15% de las calorías). (1+, A)</p> <p>Se motivará firmemente a todas las personas para que reduzcan la ingesta de sal diaria al menos una tercera parte y, si fuera posible a < 5g o < 90 mmol por día. (1+, A)</p> <p>Se alentará a todas las personas a que coman al menos 400 g al día de diversas frutas y verduras, así como cereales integrales y legumbres. (2+, A)</p>			
ACTIVIDAD FÍSICA			
<p>Se alentará vivamente a todas las personas a que realicen al menos 30 minutos al día de actividad física moderada (por ejemplo, caminar a paso ligero), en el tiempo libre, en el curso de las tareas diarias y de la actividad relacionada con el trabajo. (1+, A)</p>			
CONTROL DEL PESO			
<p>Se motivará a todas las personas que tengan sobrepeso o sean obesos a que adelgacen mediante una combinación de un régimen alimentario con menor contenido calórico (asesoramiento alimentario) y mayor actividad física. (1+, A)</p>			
CONSUMO DE ALCOHOL			
<p>A las personas que toman más de 3 unidades de alcohol^c por día se les recomendará que reduzcan el consumo de alcohol. (2++, B)</p>			

continuación...

^c Una unidad (copa) = 250 ml de cerveza (5% de alcohol), 100 ml de vino (10% de alcohol), 25 ml de licor (40% de alcohol).

Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años > 30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 20%–30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 10%–20%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años < 10%
MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS[✓]			
<p>Todos las personas con presión arterial $\geq 160/100$ mmHg, o con menor grado de elevación de la presión arterial pero con daño de alguno de los órganos que suelen afectarse, deben recibir tratamiento farmacológico y asesoramiento específico respecto al modo de vida, a fin de reducir la presión arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (2++, B).</p>			
<p>Las personas con presión arterial persistentemente $\geq 130/80$ mmHg deben recibir uno de los siguientes medicamentos para reducir la presión arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares: diurético tiazídico, inhibidor de la ECA, antagonista del calcio, betabloqueador.^d</p> <p>Como tratamiento de primera línea se recomienda una dosis baja de un diurético tiazídico, un inhibidor de la ECA o un antagonista del calcio. (1++, A).</p>	<p>En individuos con presión arterial persistentemente $\geq 140/90$ mmHg que no puedan reducir la presión arterial mediante estrategias para modificar el modo de vida con asistencia profesional en un plazo de cuatro a seis meses, se planteará el uso de uno de los siguientes medicamentos para reducir la presión arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares: diurético tiazídico, inhibidor de la ECA, antagonista del calcio, betabloqueador.^d</p> <p>Como tratamiento de elección se recomienda una dosis baja de un diurético tiazídico, un inhibidor de la ECA o un antagonista del calcio. (1++, A)</p>	<p>Las personas con presión arterial persistentemente $\geq 140/90$ mmHg,^e deben aplicar estrategias para modificar el modo de vida a fin de reducir la presión arterial. Se volverá a valorar la presión arterial y el riesgo cardiovascular total anualmente, dependiendo de las circunstancias clínicas y de la disponibilidad de recursos.</p>	<p>Las personas con presión arterial persistentemente $\geq 140/90$ mmHg,^e deben seguir estrategias para modificar el modo de vida a fin de reducir la presión arterial. Se volverá a valorar la presión arterial y el riesgo cardiovascular total cada dos a cinco años, dependiendo de las circunstancias clínicas y de la disponibilidad de recursos.</p>

continuación...

^d Los datos probatorios de dos metanálisis recientes indican que los betabloqueadores son inferiores a los antagonistas del calcio y los inhibidores de la ECA en lo que atañe a la reducción de la frecuencia de criterios de la variable de valoración principal. Además, los betabloqueadores se toleran peor que los diuréticos (véase la sección 4 de la parte III). La mayoría de estos datos probatorios provienen de ensayos donde el atenolol fue el betabloqueador utilizado.

^e La reducción de la presión arterial en $10\text{--}15/5\text{--}8$ mmHg con tratamiento farmacológico disminuye aproximadamente una tercera parte la mortalidad y la morbilidad por enfermedades cardiovasculares combinadas, cualquiera que sea el riesgo absoluto anterior al tratamiento. Sin embargo, la aplicación de esta recomendación hará que aumente la proporción de población adulta que reciba tratamiento antihipertensivo. Incluso en algunos entornos con recursos elevados, la práctica actual es recomendar el uso de medicamentos en este grupo solo si la presión arterial es $\geq 160/100$ mmHg.

Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años > 30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 20%–30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 10%–20%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años < 10%
HIPOLIPIDEMIANTES (ESTATINAS)^v			
Se recomendará a todos las personas con una cifra de colesterol total ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl) que sigan una dieta para la reducción de lípidos y tratamiento con una estatina para disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (2++, B) .			
A las personas de esta categoría de riesgo se les recomendará que sigan una dieta para la reducción de lípidos y tratamiento con una estatina. (1++, A) El colesterol sérico debe reducirse a < 5,0 mmol/l (C-LDL a < 3,0 mmol/l), o un 25% (30% en el caso del C-LDL), lo que es incluso mejor. ^g	Los adultos mayores de 40 años con colesterol sérico persistentemente alto ($\geq 5,0$ mmol/l) o C-LDL > 3,0 mmol/l a pesar de la dieta para la reducción de los lípidos se les administrará una estatina. (1+, A)	Se recomendará una dieta para la reducción de los lípidos. ^f	
HIPOGLUCEMIANTES^v			
Se tratará con metformina a las personas con glucemia en ayunas persistentemente > 6 mmol/l a pesar de la dieta. (1+, A)			Recomendaciones como en caso de riesgo moderado, siempre que los recursos lo permitan.

continuación...

^f Es previsible que la reducción de la colesterolemia en un 20% (aproximadamente 1 mmol/l) con tratamiento con estatinas produzca un beneficio del 30% en cuanto a la mortalidad por cardiopatía coronaria, cualquiera que sea el riesgo absoluto anterior al tratamiento. Sin embargo, puede que esto no resulte costo-efectivo si se aplica a la población general. Conllevará un aumento de la proporción de la población adulta tratada con estatinas. Incluso en algunos entornos con recursos elevados, la práctica actual consiste en recomendar el uso de esta clase de medicamentos solo si el colesterol sérico es > 8 mmol/l (320 mg/dl).

^g No hay ningún ensayo clínico que haya evaluado los beneficios absolutos y relativos de la disminución de la colesterolemia hasta diferentes niveles previstos en relación con trastornos clínicos.

Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años > 30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 20-30%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años del 10-20%	Riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en los próximos 10 años < 10%
ANTIPLAQUETARIOS[√]			
Las personas de esta categoría de riesgo deben recibir ácido acetilsalicílico en dosis baja. (1++, A)	En las personas de esta categoría de riesgo cardiovascular, no hay certeza respecto al equilibrio de las ventajas y los inconvenientes del tratamiento con ácido acetilsalicílico. ^h El ácido acetilsalicílico probablemente no deba administrarse a personas con riesgo cardiovascular moderado. (1++, A)	En las personas de esta categoría de riesgo, las ventajas y los inconvenientes del tratamiento con ácido acetilsalicílico están equilibrados. Estas personas no deben recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico. (1++, A)	En las personas en esta categoría de riesgo, los inconvenientes del tratamiento con ácido acetilsalicílico superan a las ventajas. No debe administrarse ácido acetilsalicílico a las personas de esta categoría de riesgo bajo. (1++, A)
FÁRMACOS QUE NO SE RECOMIENDAN			
Para la reducción del riesgo cardiovascular no se recomienda el tratamiento de restitución hormonal ni los complementos de vitamina B, C, E y ácido fólico.			

h Se considerará el uso de ácido acetilsalicílico en zonas donde las tasas de cardiopatía coronaria sean superiores a las de accidente cerebrovascular.

[√] Cuestión relativa a las mejores prácticas: A menos que haya indicaciones convincentes para usar un fármaco específico, se utilizarán los preparados menos caros de las clases mencionadas. Se recomiendan preparados genéricos de buena calidad de los medicamentos enumerados en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

PARTE 3

Base de las
recomendaciones
(los mejores datos
probatorios
disponibles)

1. Modificación del comportamiento

Hay poca controversia acerca de los beneficios que tienen para la salud cardiovascular el hecho de no consumir tabaco, llevar un régimen alimentario bien equilibrado, mantener el bienestar mental, realizar regularmente ejercicio y mantenerse activo, tal como han demostrado grandes estudios de cohortes. Estos comportamientos relativos a la salud también desempeñan una función causal en otras enfermedades no transmisibles, como el cáncer, las enfermedades respiratorias, la diabetes, la osteoporosis y las hepatopatías (86); esto hace que las intervenciones para promover comportamientos saludables sean potencialmente muy costo-efectivas. Sin embargo, hay mucha incertidumbre acerca de las mejores maneras de ayudar a modificar su comportamiento a las personas en riesgo alto de padecer enfermedades cardiovasculares.

La reducción del consumo de tabaco, el peso, la presión arterial, la colesterolemia y la glucemia tiene una repercusión favorable en los principales factores de riesgo cardiovascular biológicos (83–88). Comportamientos como dejar de fumar, realizar regularmente alguna actividad física y seguir un régimen alimentario saludable promueven la salud y carecen de efectos perjudiciales conocidos. También mejoran la sensación de bienestar y suelen ser menos costosos para el sistema de atención de salud que los tratamientos farmacológicos, que además pueden tener efectos adversos. Por otra parte, mientras que los efectos de la farmacoterapia cesan poco después de interrumpir el tratamiento, la repercusión de la modificación del modo de vida, si se mantiene, perdura.

En ensayos clínicos se ha demostrado que diversas modificaciones del modo de vida reducen la presión arterial (89, 90). Entre ellas se encuentran el adelgazamiento en personas con sobrepeso (91, 92), el incremento de la actividad física (93, 94), la moderación en el consumo de alcohol (95), el mayor consumo de frutas y verduras frescas y la reducción de las grasas saturadas en el régimen alimentario (96), la reducción de ingesta de sodio en la alimentación (96–98) y la mayor ingesta de potasio (99). No obstante, cabe reconocer que la mayoría de los ensayos de modificación del modo de vida han tenido una duración breve y han estudiado intervenciones enérgicas, con escasa probabilidad de ser viables en el marco de la atención primaria habitual en muchos países. De todos modos, los datos probatorios apoyan la idea de que es posible modificar los comportamientos relacionados con la salud y reducir la presión arterial. Más alentador aun es que en ensayos aleatorizados en los que se utilizó un programa de reducción del peso, modificación del régimen alimentario y de la actividad física, disminuyó la incidencia de diabetes de tipo II en personas con gran riesgo de padecerla (100–102). Asimismo, en ensayos de la reducción de las grasas saturadas y su sustitución parcial por grasas insaturadas, mejoró la dislipidemia y se redujo el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares (103–105). Desgraciadamente, en algunos grandes ensayos aleatorizados de múltiples intervenciones en los factores de riesgo, en los que se recurrió a la orientación y la educación individuales, no se halló una reducción de la morbilidad o mortalidad de origen cardiovascular (106). Sin embargo, estas intervenciones sí propiciaron cambios moderados en los perfiles de factores de riesgo. En un metanálisis de 18 ensayos, 10 de los cuales notificaron datos clínicos, se observaron cambios claros en la presión arterial sistólica (-3,9 mmHg; IC del 95%: -4,2 a -3,6 mmHg), la presión arterial diastólica

(-2,9 mmHg; IC del 95%: -3,1 a -2,7 mmHg), la prevalencia del tabaquismo (-4,2%; IC del 95%: -4,8 a -3,6%) y la colesterolemia (-0,08 mmol/l; IC del 95%: -0,1 a -0,06 mmol/l). Sin embargo, no fue posible determinar si estos cambios fueron el resultado de los tratamientos farmacológicos concomitantes o de la regresión a la media. De ser reales, estas reducciones son importantes, ya que incluso pequeñas disminuciones en los factores de riesgo importantes se han acompañado de una reducción del riesgo de enfermedades en estudios poblacionales a largo plazo y a gran escala (107).

Estudios de observación han descubierto que otras modificaciones conductuales, en particular el abandono del hábito de fumar, se relacionan con una reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (108–112). En hombres del Reino Unido, se ha demostrado que un modo de vida saludable y el aumento de la actividad física reducen la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares (113).

Aunque sería previsible que las intervenciones orientadas a individuos propiciaran cambios de comportamiento si se ejecutaran en un entorno propicio, no hay datos probatorios sólidos que avalen esta idea (106–114). En un gran ensayo de intervención en la comunidad para el abandono del hábito de fumar, en el que se usaron conjuntamente una gama amplia de intervenciones colectivas y a título individual, no pudo detectarse un efecto específico del programa (115). Sin embargo, las intervenciones fiscales y la legislación sobre el tabaquismo en los lugares públicos pueden conllevar una reducción generalizada y útil de la prevalencia del tabaquismo. Puesto que hay datos probatorios limitados acerca de los efectos de las políticas de salud pública junto con intervenciones individuales, se recomienda que se apliquen las estrategias a toda la población a fin de mejorar la salud pública y crear ambientes que conduzcan al cambio de comportamientos en las personas con riesgo elevado de padecer enfermedades cardiovasculares. Las políticas apropiadas podrían abordar cuestiones como: subsidios agrícolas para frutas y verduras, precio y disponibilidad de los alimentos, etiquetado de los alimentos, transporte público, planificación de vías adecuadas para peatones y ciclistas, educación en materia de salud en las escuelas, y medidas para el control del tabaco, incluida la prohibición de la publicidad y el control de los precios. El objetivo general debe ser facilitar que la población elija opciones saludables relacionadas con el régimen alimentario, la actividad física y la evitación del consumo de tabaco.

1.1 Tabaco

Problemas

- ¿Abandonar el consumo de productos del tabaco reduce el riesgo cardiovascular?
- ¿Cómo se puede ayudar a los fumadores a que dejen de fumar?

Pruebas

En estudios prospectivos de cohortes se ha obtenido gran número de datos probatorios referentes al efecto beneficioso del abandono del hábito de fumar en la mortalidad por cardiopatía coronaria (116). Sin embargo, no se conocen con precisión la magnitud del

efecto ni el tiempo necesario para lograr resultados beneficiosos. Algunos estudios indican que, unos diez años después de dejar de fumar, el riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria se reduce, equiparándose al de las personas que nunca han fumado (109, 110, 117, 118); otros artículos indican que se requiere mucho más tiempo (119). También se ha demostrado que los fumadores de cigarrillos que pasan a fumar puros o a fumar en pipa (119), así como los que siguen consumiendo cigarrillos pero han reducido el número, tienen mayor riesgo de mortalidad que quienes dejan fumar (112). Un seguimiento de 50 años de los médicos británicos demostró que, en los exfumadores, la edad a la que se abandonó el consumo de tabaco tenía una importante repercusión en las perspectivas de supervivencia; quienes abandonaron el hábito entre los 35 y 44 años de edad tenían las mismas tasas de supervivencia que quienes nunca habían fumado (120). No se han demostrado claramente los beneficios de abandonar el consumo de otras formas de tabaco (121–124). Por consiguiente, las recomendaciones generales se basan en los datos de investigación correspondientes al hábito de fumar cigarrillos. Datos recientes del estudio Interheart (31) han destacado los efectos adversos del consumo de cualquier producto de tabaco y una cuestión importante: el daño que causa incluso el consumo muy reducido (entre 1 y 5 cigarrillos al día).

Los beneficios de dejar de fumar son evidentes; sin embargo, no se ha establecido claramente cuál es la estrategia más eficaz para promover el abandono del hábito de fumar. A todos los pacientes se les debe preguntar acerca de su consumo de tabaco y, cuando sea pertinente, deben obtener orientación y asesoramiento respecto a cómo abandonar el hábito, así como refuerzo durante el seguimiento. Hay indicios de que el asesoramiento y la orientación respecto al abandono del hábito de fumar por parte de profesionales de la salud (como médicos, enfermeras, psicólogos y consejeros de salud) son beneficiosos y eficaces (125–130). Varias revisiones sistemáticas han indicado que el asesoramiento de los médicos en una sola ocasión durante la consulta habitual implica que el 2% de los fumadores abandonen el hábito al menos durante un año (127, 131).

De igual modo, el tratamiento de sustitución de la nicotina (132, 133) puede aumentar la tasa de abandono del hábito de fumar. La nicotina puede administrarse en atomizador nasal, parche cutáneo o chicle; no parece haber ninguna vía de administración que sea mejor que otras.

Los medicamentos antidepresivos, en particular la anfebutamona (bupropión), aumentan las tasas de abandono del hábito de fumar a los 12 meses (134). En combinación con el uso de parches de nicotina, la anfebutamona puede ser más eficaz que los parches de nicotina solos, aunque no necesariamente más eficaz que la anfebutamona sola (135, 136). También se ha demostrado que la nortriptilina mejora las tasas de abstinencia a los 12 meses en comparación con un placebo. Ambos medicamentos tienen tasas de abandono considerables debido a los efectos secundarios (135–137).

Los datos de los estudios de observación indican que el tabaquismo pasivo conlleva un pequeño aumento del riesgo cardiovascular (138–140). No se ha demostrado directamente si la reducción a la exposición pasiva al humo del tabaco disminuye el riesgo cardiovascular.

Las intervenciones descritas pueden ser menos eficaces si se aplican en poblaciones expuestas a la publicidad generalizada del tabaco, al patrocinio de actividades deportivas por la industria tabacalera, a productos de tabaco de bajo costo y a inadecuadas políticas gubernamentales de control del tabaco. Hay indicios de que el consumo de tabaco disminuye notablemente a medida que aumenta el precio de los productos del tabaco. Las prohibiciones de anunciar productos del tabaco en lugares públicos y de vender tabaco a los jóvenes son componentes esenciales de cualquier programa de prevención primaria que aborde las enfermedades no transmisibles (140).

1.2 Régimen alimentario

Problema

¿Hay cambios alimentarios específicos que puedan reducir el riesgo cardiovascular?

1.2.1 Efecto sobre el riesgo cardiovascular de las grasas saturadas, las grasas insaturadas, los ácidos grasos trans y el colesterol en la alimentación

La relación entre la grasa en la alimentación y la cardiopatía coronaria se ha investigado exhaustivamente. Se ha demostrado que las grasas saturadas, en conjunto, aumentan las concentraciones de C-LDL (104, 141-145). Sin embargo, determinados ácidos grasos del grupo tienen diferentes efectos, siendo el ácido mirístico y el palmítico los que tienen mayor efecto en el C-LDL (146). No todos los ácidos grasos saturados son igualmente hipercolesterolemiantes. Las propiedades de elevación del colesterol de las grasas saturadas se atribuyen al ácido láurico (12:0), al ácido mirístico (14:0) y al ácido palmítico (16:0). Se cree que el ácido esteárico (18:0) y los ácidos grasos saturados con menos de 12 átomos de carbono no elevan la concentración sérica de colesterol (146, 147). No se conocen los efectos de diferentes ácidos grasos saturados sobre la distribución del colesterol transportado por diversas lipoproteínas.

En estudios metabólicos, cuando se sustituyen las grasas saturadas por ácidos grasos poliinsaturados omega 6 (que abundan en el aceite de soja y de girasol) y por ácidos grasos monoinsaturados (abundantes en el aceite de oliva) disminuyen las concentraciones de colesterol total, C-LDL y triglicéridos (145, 148). Es necesario hacer más investigaciones para determinar la mezcla apropiada de ácidos grasos insaturados que tendría la mayor repercusión en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Los ácidos grasos trans proceden de fuentes animales y vegetales y se producen por hidrogenación parcial de aceites insaturados. El consumo de ácidos grasos trans aumenta el C-LDL y, en grandes cantidades, reduce el C-HDL (143-145, 149-151). Los estudios metabólicos y epidemiológicos han indicado que los ácidos grasos trans aumentan el riesgo de cardiopatía coronaria (145, 152, 153).

El consumo elevado de grasas (más de un tercio de las calorías totales) generalmente aumenta la ingesta de grasas saturadas y se acompaña de un consumo excesivo de calorías y aumento de peso. El consumo de pocas grasas y aceites (menos de una quinta parte de las calorías totales) aumenta el riesgo de ingesta insuficiente de vitamina E y de ácidos grasos esenciales, y puede contribuir a que se produzcan cambios desfavorables en el C-HDL y los triglicéridos (154). También se ha demostrado que la sustitución de las grasas saturadas e insaturadas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas es más eficaz en la prevención de los episodios de cardiopatía coronaria que la reducción global de la ingesta de grasas (145, 153, 155). Las directrices actuales recomiendan un régimen alimentario en el que < 30% de las calorías procedan de las grasas saturadas, ≤ 10% de las grasas poliinsaturadas y aproximadamente el 15% de las grasas monoinsaturadas (86, 88, 148).

Estudios metabólicos han revelado que el colesterol alimentario es un determinante de la concentración sérica de colesterol (156–158). La reducción del colesterol alimentario en 100 mg al día parece disminuir la colesterolemia cerca del 1% (147). Sin embargo, hay una notable variación individual en la manera en que el colesterol sérico responde al colesterol alimentario (159); este último parece tener escasa repercusión en los lípidos séricos, en comparación con las grasas saturadas y los ácidos grasos trans de la alimentación (88, 104, 158). Diversos estudios han demostrado que en condiciones controladas es posible modificar el comportamiento, pero que en la vida cotidiana quizá no sea posible llevar a la práctica una supervisión suficientemente intensa.

Los efectos que el asesoramiento acerca de la reducción o la modificación del consumo de grasas tiene en la mortalidad total y de origen cardiovascular y en la morbilidad cardiovascular en entornos reales se evaluaron en una revisión sistemática de 27 estudios, con un total de 30.902 años-persona de observación (160). Las intervenciones incluían la provisión directa de alimentos y, en la mayoría de los ensayos, la orientación dietética para reducir el consumo total de grasa, de grasa saturada o de colesterol en la dieta, o de cambiar las grasas saturadas por las insaturadas. Los resultados agrupados indican que la reducción de la grasa en la dieta o su modificación disminuye la incidencia de episodios cardiovasculares combinados un 16% (razón de tasas: 0,84; IC del 95%: 0,72 a 0,99) y la mortalidad cardiovascular un 9% (razón de tasas: 0,91; IC del 95%: 0,77 a 1,07). No se observó efecto alguno en la mortalidad total. La reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular fue más pronunciada en los ensayos pasado al menos dos años. Con ambas fuentes (pescados y vegetales), el efecto protector de las grasas no saturadas es similar en el grupo de bajo riesgo y en el de alto riesgo, y tanto en hombres como en mujeres (104, 155, 161, 162).

1.2.2 Ácidos grasos omega 3, pescado y riesgo cardiovascular

Las principales fuentes alimentarias de ácidos grasos omega 3 son el pescado y los aceites de pescado (que contienen ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico), y ciertos aceites vegetales y de frutos secos, como canola, soja, linaza y nuez (que contienen ácido alfa-linoleico). Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos indican que los sujetos con riesgo de sufrir una cardiopatía coronaria se benefician del consumo de ácidos grasos omega 3

(104, 161, 163, 164). Entre los mecanismos de la función cardioprotectora se encuentran la modificación del lipidograma, la reducción de la tendencia trombótica y efectos antihipertensivos, antiinflamatorios y antiarrítmicos (165–168).

Una revisión sistemática mostró un beneficio significativo de la suplementación de ácidos grasos omega 3 mediante el consumo de pescado en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía coronaria (169, 170). Estudios de cohortes que analizaron la ingesta de ácidos grasos omega 3 y el riesgo de enfermedades cardiovasculares han revelado resultados discordantes; sin embargo, en un reciente gran ensayo de los ácidos grasos omega 3 no se encontró ningún beneficio (171). Con la intención de aclarar su función, se evaluó si los ácidos grasos omega 3 de la alimentación o administrados como complemento alterarían la mortalidad total, los episodios cardiovasculares o los cánceres. Los resultados agrupados de los ensayos no mostraron una reducción del riesgo total de mortalidad ni del riesgo de episodios cardiovasculares combinados en personas que tomaban suplementos de ácidos grasos omega 3.

Aunque no hay indicios de que se deba recomendar a las personas que dejen de consumir fuentes ricas en grasas omega 3, es preciso realizar estudios de mayor calidad aun para confirmar las insinuaciones acerca de un efecto protector de las grasas omega 3 sobre la salud cardiovascular.

1. 2.3 Efectos del sodio alimentario en la presión arterial

Problema

¿Se asocia la sal de los alimentos a la hipertensión?

Los estudios de población han demostrado que la ingesta elevada de sal se asocia a un mayor riesgo de hipertensión (173). Varios estudios de observación han vinculado la ingesta inicial de sodio, calculada a partir de la excreción de sodio en orina de 24 horas o de la ingesta alimentaria, con la morbilidad y la mortalidad. En un estudio finlandés, se calculó que las razones de riesgos instantáneos de la mortalidad por cardiopatía coronaria, enfermedades cardiovasculares y por todas las causas —asociadas a un aumento de 100 mmol en la excreción de sodio en orina de 24 horas en hombres y mujeres— era de 1,51 (IC del 95%: 1,14 a 2,00), 1,45 (IC del 95%: 1,14 a 1,84) y 1,26 (IC del 95%: 1,06 a 1,50), respectivamente (174). Un estudio prospectivo en una cohorte japonesa también reveló que la ingesta elevada de sal en la alimentación aumentaba el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular (175). Un estudio en pacientes hipertensos informó sobre una relación inversa entre la ingesta de sodio y los desenlaces cardiovasculares (176) y sugirió una relación en forma de J. Este resultado discordante se ha atribuido a las limitaciones metodológicas, por lo que es preciso hacer más estudios.

La eficacia de la ingesta reducida de sodio en la disminución de la presión arterial está comprobada (176, 177). Se ha demostrado que una reducción media de la ingesta alimentaria de sodio de 77 mmol/d reduce la presión arterial sistólica 1,9 mmHg (IC del 95%: 1,2 a 2,6 mmHg) y la presión arterial diastólica 1,1 mmHg (IC del 95%:

0,6 a 1,6 mmHg) (175). La fase 2 de los ensayos de los estudios de prevención de la hipertensión también ha documentado que una ingesta reducida de sodio puede prevenir la hipertensión (178).

En un metanálisis de intervenciones alimentarias para modificar la ingesta de sal, que incluía 17 ensayos controlados aleatorizados en sujetos hipertensos y 11 en personas con presión arterial normal, una reducción de 100 mmol (6 g) por día en la ingesta de sal se acompañó de una disminución de la presión arterial de 7,11 mmHg (sistólica) y 3,88 mmHg (diastólica) ($P < 0,001$ para ambos) en los hipertensos y de 3,57 mmHg (sistólica) y 1,66 mmHg (diastólica) en los sujetos con presión arterial normal ($P < 0,001$ y $P < 0,05$, respectivamente) (179). Esta información constituye un sólido apoyo de otros datos en el sentido de que una disminución moderada y a largo plazo de la ingesta de sal de la población reduciría de inmediato las muertes debidas a accidente cerebrovascular aproximadamente un 14% y las muertes de causa coronaria cerca del 9% en los hipertensos, y aproximadamente un 6% y 4% en los normotensos. Este examen se ha elaborado y actualizado como una revisión sistemática Cochrane (180). Los autores concluyeron que, en ensayos de ≥ 4 semanas de duración, una reducción de la ingesta de sal tuvo un efecto significativo y, desde el punto de vista de la población, importante en la presión arterial en individuos con presión arterial normal o elevada. En hipertensos, la mediana de la reducción de la excreción de sodio en orina de 24 horas fue de 78 mmol (equivalente a 4,6 g de sal); la media de la reducción de la presión arterial sistólica, de 4,97 mmHg (IC del 95%: 4,18 a 5,76 mmHg); y la media de la reducción de la presión arterial diastólica, de 2,74 mmHg (IC del 95%: 2,26 a 3,22 mmHg). En las personas con presión arterial normal, la mediana de la reducción de la excreción de sodio en orina de 24 h fue de 74 mmol (4,4 g de sal); la media de la reducción de la presión arterial sistólica, de 2,03 mmHg (IC del 95%: 1,50 a 2,56 mmHg); y la media de la reducción de la presión arterial diastólica, de 0,99 mmHg (IC del 95%: 0,57 a 1,40 mmHg). Esto demuestra que existe una correlación entre el grado de reducción de la ingesta de sal y la magnitud de la disminución de la presión arterial. Dentro del intervalo de ingesta diaria de 3 a 12 g, cuanto menor sea la ingesta de sal, menor será la presión arterial.

No obstante, estos resultados pueden exagerar las reducciones alcanzables en la práctica clínica habitual. Aunque es posible que algunas personas encuentren posible reducir el consumo de sodio mediante un esfuerzo individual a corto plazo, se puede hacer un cálculo más verosímil del efecto cuando se evalúan ensayos a largo plazo. Hooper et al. (181) realizaron un metanálisis de todos los ensayos aleatorizados sin factores de confusión que se llevaron a cabo en adultos sanos con el propósito de reducir la ingesta de sodio durante al menos seis meses. Se incluyeron tres ensayos en normotensos ($n = 2.326$), cinco ensayos en hipertensos sin tratamiento ($n = 387$) y tres ensayos en hipertensos bajo tratamiento ($n = 801$), con un seguimiento de seis meses a siete años. Los grandes ensayos de gran calidad (y por tanto más informativos) usaron intervenciones conductuales energéticas. Las muertes y los episodios cardiovasculares se definieron y se notificaron de manera inconstante. Se registraron 17 muertes, distribuidas en igual medida en los grupos de la intervención y de referencia. Las presiones arteriales sistólica y diastólica disminuyeron 1,1 mmHg (IC del 95%: 0,4 a 1,8 mmHg) y 0,6 mmHg (IC del 95%: 0,3 a 1,5 mmHg), respectivamente,

al cabo de 13 a 60 meses; la excreción de sodio en orina de 24 horas disminuyó 35,5 mmol (IC del 95%: 23,9 a 47,2 mmol). No se relacionaron el grado de reducción de la ingesta de sodio y el cambio de la presión arterial.

Está claro que las intervenciones enérgicas, en particular las estrategias dietéticas para detener la hipertensión (DASH) (182), son capaces de reducir la ingesta de sal y la presión arterial. No obstante, tales intervenciones no serían fáciles de ejecutar a gran escala y a largo plazo en el marco de la atención primaria, dado que la mayor parte de la sal se encuentra ya en los alimentos adquiridos. La reducción de la ingesta de sodio puede permitir que las personas que toman antihipertensivos los suspendan, al mantener un buen control de la presión arterial (183). Es preciso realizar más investigaciones a fin de crear métodos más eficaces de cambio del comportamiento alimentario para reducir la ingesta de sodio en los entornos de atención primaria y en los programas de prevención en la población. Estrategias de salud pública alternativas, como la reducción de la sal en los alimentos procesados y el pan, así como la rotulación de los alimentos procesados, probablemente sean más eficaces y deban ser adoptados por la industria alimentaria en gran escala.

Conforme a lo anteriormente mencionado, las recomendaciones actuales sobre la ingesta de sal (< 5 g [90 mmol] por día) son apropiadas (86, 183).

1.2.4 Aumento del consumo de frutas y verduras

Problema

¿Un mayor consumo de frutas y verduras reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares?

Las frutas y verduras pueden promover la salud cardiovascular por intermedio de diversos micronutrientes, antioxidantes, compuestos químicos de origen vegetal, flavonoides, fibra y potasio. Hasta la fecha, los datos probatorios de la función de cada componente no son concluyentes.

Ness y Powles (184) hicieron una revisión de estudios ecológicos, de casos y testigos y de cohortes que examinaron la asociación de las frutas y verduras del régimen alimentario con las enfermedades cardiovasculares. No se intentó llegar a un indicador descriptivo de la asociación, debido a las diferencias en cuanto al tipo de estudio, la calidad y las mediciones de la exposición que se aplicaron. En lo que se refiere a la cardiopatía coronaria, 9 de 10 estudios ecológicos, 2 de 3 estudios de casos y testigos y 6 de 16 estudios de cohortes descubrieron una asociación protectora significativa del consumo de frutas y verduras o de nutrientes equivalentes. En cuanto al accidente cerebrovascular, tres de cinco estudios ecológicos y seis de ocho estudios de cohortes descubrieron una asociación protectora significativa. En lo que atañe a las enfermedades circulatorias, uno de dos estudios de cohortes informó sobre una asociación positiva significativa. En términos generales, los resultados confirman el efecto protector que tienen las frutas y verduras con relación al accidente cerebrovascular y la cardiopatía coronaria (185, 186).

Joshipura et al. (185) evaluaron la asociación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de cardiopatía coronaria en el Nurses' Health Study (Estudio de Salud de las Enfermeras) y el Health Professionals' Follow-Up Study (Estudio de Seguimiento de los Profesionales Sanitarios). En estos dos estudios, se sometió a seguimiento a 84.251 mujeres de 34 a 59 años durante 14 años y a 42.148 hombres de 40 a 75 años durante 8 años. Al comienzo del estudio, a ninguno de ellos se le habían diagnosticado enfermedades cardiovasculares, cáncer ni diabetes. Tras realizar el ajuste respecto a factores de riesgo cardiovascular habituales, las personas cuyo consumo de frutas y verduras se encontraba en el quintil mayor tuvieron un riesgo relativo de cardiopatía coronaria de 0,80 (IC del 95%: 0,69 a 0,93), en comparación con aquellos cuyo consumo se encontraba en el quintil más bajo. Cada aumento de una ración al día en el consumo de frutas o verduras se asoció a una disminución del 4% en el riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo relativo: 0,96; IC del 95%: 0,94 a 0,99; P = 0,01, prueba de la tendencia).

Las relaciones entre el consumo de cereales integrales, cereales refinados y frutas y verduras y el riesgo de mortalidad total y la incidencia de coronariopatía y de accidente cerebrovascular isquémico también se evaluaron en la cohorte del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (n = 15.792) (187). En un período de seguimiento de 11 años, el consumo de cereales integrales se asoció inversamente a la mortalidad total y a la incidencia de coronariopatía. Los riesgos relativos de muerte en los sujetos cuyo consumo de fruta y verdura se encontraba en los quintiles 2 a 5 fueron de 1,08 (IC del 95%: 0,88 a 1,33), 0,94 (IC del 95%: 0,75 a 1,17), 0,87 (IC del 95%: 0,68 a 1,10) y 0,78 (IC del 95%: 0,61 a 1,01), respectivamente (P para la tendencia = 0,02). Se observó una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras y la coronariopatía en los negros, pero no en los blancos (P para la interacción = 0,01). El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico no se relacionó significativamente con el consumo de cereales integrales, de cereales refinados ni de frutas y verduras.

En un estudio prospectivo de cohortes que incluyó a 40.349 japoneses de ambos sexos que se sometieron a seguimiento durante 18 años (188), el consumo diario de frutas y verduras verdes y amarillas se asoció a un riesgo menor de padecer accidente cerebrovascular, hemorragia intraencefálica y de mortalidad por infarto cerebral tanto en hombres como en mujeres. Un metanálisis reciente de 10 estudios prospectivos de cohortes (189) también ha indicado que el consumo de la fibra procedente de cereales y frutas se asocia inversamente con el riesgo de cardiopatía coronaria.

Considerando las pruebas recabadas, se recomienda ingerir al menos 400 g de fruta y verdura al día (86).

1.2.5 Resumen

El consumo alimentario de grasa, colesterol, frutas y verduras, pescado y sodio se relaciona con el riesgo cardiovascular. Hay un considerable cúmulo de pruebas con respecto a la base nutricional de la aterosclerosis en general y de la cardiopatía coronaria en particular. Sin embargo, gran parte de estos datos probatorios proceden de estudios de observación, en los que el control de los posibles factores de confusión, en particular la posición socioeconómica,

suele ser inadecuado. Las inferencias que puedan hacerse a partir de estos estudios necesariamente han de ser cautelosas.

Un régimen alimentario cardioprotector debe constar de alimentos variados y ha de tener cuatro metas principales: un régimen alimentario general saludable, un peso corporal saludable, un perfil lipídico recomendable y una presión arterial aconsejable. Hay sólidos datos de estudios observacionales de que la reducción de la ingesta total de grasa (a menos del 30% de las calorías), de grasas saturadas (a menos del 10% de las calorías) y de sal (a menos de 5 g o 90 mmol por día), y el aumento del consumo de frutas y verduras (a 400–500 g al día) probablemente sean beneficiosos. La aplicación de estos principios para elaborar regímenes alimentarios que compaginen las preferencias individuales y las costumbres locales, así como la demostración de su eficacia en cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular, son importantes prioridades en materia de investigación.

Un examen reciente evaluó la eficacia real del asesoramiento alimentario en cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular en adultos sanos (190). El asesoramiento se centró en gran parte en la reducción de la ingesta de sal y grasas y en el aumento del consumo de frutas, verduras y fibra. Las intervenciones incluían el asesoramiento individual, sesiones en grupo y materiales escritos, y su intensidad osciló entre un solo contacto y múltiples contactos a lo largo de varios años. De los 23 ensayos examinados, 9 incluyeron a los participantes basándose en el tamizaje respecto a factores del riesgo de enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los estudios incluían intervenciones en establecimientos de atención de salud; otros entornos fueron los centros de trabajo, centros comunitarios y hogares. Los resultados mostraron mejoras moderadas de la ingesta alimentaria notificada (menor cantidad de sal y grasas y mayor consumo de frutas, verduras y fibra) y de los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol total y C-LDL). La mayor eficacia real se observó en las personas a las que se les dijo que tenían mayor riesgo de cardiopatía, así como en las intervenciones con mayor intensidad y duración. Los autores calcularon que los efectos combinados de las intervenciones alimentarias examinadas podrían reducir la incidencia de cardiopatía coronaria en un 12% y la de accidente cerebrovascular en un 11%. Este cálculo se basa en la suposición de que se mantienen los cambios alimentarios y de que pueden combinarse y sumarse las reducciones del riesgo relativo atribuibles a cambios en el colesterol y en la presión arterial diastólica.

1.3 Actividad física

Problema

¿La actividad física regular reduce el riesgo cardiovascular?

Prueba

Se ha calculado que la actividad física insuficiente causa cerca de una tercera parte de las muertes debidas a cardiopatía coronaria y a diabetes de tipo II (191). Existen datos de estudios de observación que indican que la actividad física en el tiempo libre se asocia a una reducción del riesgo cardiovascular y de la mortalidad cardiovascular tanto en hombres como en mujeres (192–194) y en individuos de edad madura y de edad más avanzada (195, 196).

Varios metanálisis han examinado la asociación entre la actividad física y las enfermedades cardiovasculares (197–202). Berlin y Colditz (200) encontraron un riesgo relativo combinado de muerte por cardiopatía coronaria de 1,9 (IC del 95%: 1,6 a 2,2) en los sujetos con trabajos sedentarios en comparación con los que tenían trabajos activos. Un metanálisis de estudios en mujeres indicó que la actividad física presentaba una relación dosis-respuesta con la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares en general, de cardiopatía coronaria y de accidente cerebrovascular (197).

La actividad física mejora la función endotelial, que a su vez potencia la vasodilatación y la función vasomotora en los vasos sanguíneos (199). Además, la actividad física contribuye a la pérdida de peso, al control glucémico (203, 204), así como a la mejora de la presión arterial (205), del lípidograma (206–208) y de la sensibilidad a la insulina (209). Los posibles efectos beneficiosos de la actividad física sobre el riesgo cardiovascular pueden estar mediados, al menos en parte, por estos efectos sobre los factores de riesgo intermedios. La inactividad física y la forma física deficiente son variables independientes predictivas de la mortalidad en personas con diabetes de tipo II (210).

En términos generales, los datos de investigación indican el beneficio de realizar regularmente una actividad física moderada continua, que no debe ser ardua ni prolongada, y que puede incluir actividades diarias recreativas, como las caminatas o la jardinería (197). En personas de edad madura o de edad avanzada, realizar regularmente una actividad física leve o moderada reduce de manera significativa la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y por todas las causas, además de mejorar la calidad de vida (85, 86, 196–198, 211, 212).

En resumen, un modo de vida sedentario se asocia a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, la actividad física se asocia a menor riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria y por enfermedades cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres, en las personas de edad madura y en las de edad avanzada. Hay estudios que indican que existe una relación dosis-efecto entre la actividad física y las enfermedades cardiovasculares generales, que es lineal al menos hasta cierto nivel de actividad. También se ha visto una relación similar con el accidente cerebrovascular.

Dos revisiones apoyan la eficacia real de las intervenciones en la promoción de la actividad física en el entorno de atención de salud. La primera, una revisión de 17 ensayos controlados aleatorizados que promovieron la actividad física en adultos, encontró que el asesoramiento y la orientación por profesionales, con apoyo continuo, tuvo un efecto moderado sobre la actividad física y la capacidad cardiorrespiratoria notificadas por los propios sujetos, pero no en la consecución de un grado predeterminado de actividad física (213). Las intervenciones específicas incluían la orientación individual y en grupo, la actividad física dirigida por los propios sujetos o prescrita, la actividad física supervisada y no supervisada, la actividad física en el propio domicilio o en un centro, el apoyo en persona o por teléfono, materiales escritos y el control por parte de los propios participantes. Uno o varios profesionales, incluidos médicos, enfermeras, educadores de salud y entrenadores físicos, llevaron a cabo las intervenciones. De los 17 ensayos examinados, 8 tuvieron lugar en el marco de la atención

primaria de salud. La segunda revisión consideró solo los estudios realizados en el marco de la atención primaria de salud y encontró que las intervenciones breves produjeron mejoras moderadas a corto plazo del grado de actividad física notificado por los propios sujetos (214).

En 12 de 15 ensayos controlados aleatorizados y estudios semiexperimentales, la intervención tuvo lugar durante una visita regular de atención primaria de salud, y caminar fue la actividad que se recomendó con mayor frecuencia. No se encontró ninguna relación clara entre la persona encargada de la intervención (por ejemplo, médico, enfermera, educador de salud, estudiante de salud pública) y la eficacia real, ni entre la duración de la intervención inicial y la eficacia real. En ambas revisiones se señaló que la duración del seguimiento de los estudios (normalmente ≤ 1 año) fue insuficiente para extraer conclusiones acerca de la eficacia real a largo plazo o del mantenimiento de los resultados. Los ensayos que usaron indicadores más objetivos de los modelos de actividad y los cambios en los factores de riesgo cardiovascular serían útiles para determinar de qué modo pueden intervenir los equipos de atención primaria para lograr la mayor eficacia.

1.4 Peso corporal

Problema

¿La pérdida de peso reduce el riesgo cardiovascular en personas con sobrepeso u obesidad?

Prueba

La obesidad es un creciente problema de salud en los países desarrollados y en los países en desarrollo (2). Estudios epidemiológicos prospectivos han revelado una relación entre el sobrepeso o la obesidad y la morbilidad cardiovascular, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y la mortalidad total (215–221). La obesidad se relaciona estrechamente con importantes factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial elevada, la intolerancia a la glucosa, la diabetes de tipo II y la dislipidemia (215, 218, 220, 222).

Los metanálisis de ensayos controlados aleatorizados han indicado que una dieta adelgazante, combinada con ejercicio, produce una pérdida de peso significativa, reduce el colesterol total y el C-LDL, aumenta el C-HDL y mejora el control de la presión arterial y de la diabetes (223, 224). Se ha demostrado que los programas de adelgazamiento que utilizan intervenciones orientadas al régimen alimentario, la actividad física o la modificación de la conducta producen reducciones significativas del peso en personas con prediabetes y una disminución significativa de la incidencia de diabetes (225). Un metanálisis de los ensayos controlados aleatorizados (226) encontró que una reducción neta de peso de 5,1 kg (IC del 95%: 4,25 a 6,03 kg), como resultado del aporte energético restringido, el aumento de la actividad física o ambos, redujo la presión arterial sistólica 4,44 mmHg (IC del 95%: 2,95 a 5,93 mmHg) y la presión arterial diastólica 3,57 mmHg (IC del 95%: 2,25 a 4,88 mmHg). El beneficio a largo plazo de la reducción de peso en el control de la presión arterial se ha confirmado en varios estudios, incluida la fase II de los ensayos del Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group (grupo de investigación conjunta sobre la prevención de la hipertensión) (227, 228). Es necesario realizar estudios prospectivos para determinar la

repercusión del adelgazamiento a largo plazo en las tendencias de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

En un examen de los datos de 24 estudios de observación prospectivos, Blair y Brodney (229) encontraron que la actividad física regular reducía muchos de los riesgos para la salud asociados al sobrepeso y a la obesidad. Las personas obesas físicamente activas tienen menor morbilidad y mortalidad que quienes tienen un peso normal pero son sedentarias; la inactividad física y una deficiente forma física desde el punto de vista cardiorrespiratorio son variables predictivas de la mortalidad tan importantes como el sobrepeso y la obesidad.

Los datos de un número considerable de ensayos controlados aleatorizados apoyan el abordaje combinado —régimen alimentario bajo en calorías, actividad física y terapia conductual— como la estrategia más eficaz para el adelgazamiento sostenido (230, 231). Un número limitado de ensayos controlados aleatorizados han indicado que los profesionales de la salud no médicos, como las enfermeras, los nutricionistas y los psicólogos, pueden desempeñar un papel importante en la pérdida de peso y el plan de atención a un individuo. Los resultados de los ensayos y los estudios de observación no aleatorizados indican que las intervenciones que incluyen una mayor frecuencia de contactos entre paciente y proveedor y las que se prestan a largo plazo son las que se asocian a un adelgazamiento más exitoso y sostenido (226).

Un examen de la eficacia real de las dietas adelgazantes en adultos con hipertensión arterial (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) encontró pérdidas de peso discretas, del 3% al 9% del peso corporal (227). Las dietas se acompañaron de una reducción moderada de la presión arterial sistólica y diastólica, de unos 3 mmHg, y pueden conllevar una reducción de la dosis necesaria en pacientes tratados con antihipertensivos. De los 18 ensayos controlados aleatorizados examinados, todos menos uno se llevaron a cabo en un entorno de atención ambulatoria, e incluyeron sólo a pacientes obesos (obesidad definida como un peso corporal $\geq 10\%$ del peso ideal o como un IMC > 25 kg/m²). En la mayoría de los ensayos, el proveedor o instructor era un dietista. Sin embargo, la naturaleza y la duración de las intervenciones variaron significativamente, con períodos de intervención que oscilaron entre dos semanas y tres años. En los dos ensayos que informaron sobre el seguimiento después de la intervención, se encontró que los participantes tendieron a recuperar parte del peso perdido, aunque no todo.

1.5 Alcohol

Problema

¿El consumo de alcohol reduce el riesgo cardiovascular?

Prueba

Muchos estudios han revelado una asociación en forma de U o de J entre la mortalidad y el consumo de alcohol, en la que las personas que beben cantidades pequeñas o moderadas tienen una tasa de mortalidad inferior que quienes no consumen alcohol en absoluto, mientras que quienes beben grandes cantidades tienen una tasa de mortalidad mayor

(232–240). Las personas que consumen alcohol en gran medida tienen una mortalidad alta por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares, incluidos el accidente cerebrovascular y la muerte súbita. Además, pueden sufrir problemas psicológicos, sociales y de otro tipo relacionados con el consumo elevado de alcohol (237-240).

Un metanálisis de 28 estudios de cohortes del consumo de alcohol y la cardiopatía coronaria indicó que el riesgo disminuyó cuando el consumo aumentó de 0 a 20 g/día (RR = 0,80; IC del 95%: 0,78 a 0,83); se hallaron datos probatorios de un efecto protector del alcohol hasta 72 g/d (RR = 0,96; IC del 95%: 0,92 a 1,00) y mayor riesgo con consumos > 89 g/d (RR = 1,05; IC del 95%: 1,00 a 1,11). Se encontraron asociaciones protectoras más reducidas y más efectos perjudiciales en las mujeres, en hombres que vivían en países no pertenecientes a la zona mediterránea y en los estudios en los que se utilizaron las defunciones como resultado (238). La cantidad de alcohol asociada a las tasas de mortalidad más bajas fue de 10 a 30 g (de 1 a 3 unidades) por día en los hombres y la mitad de estas cantidades en las mujeres (1 unidad equivale a 150 ml de vino, 250 ml de cerveza o de 30 a 50 ml de licor) (239). Se han propuesto diversos mecanismos para explicar el efecto protector del consumo discreto de alcohol, incluidos los demostrados efectos beneficiosos del alcohol en el lípidograma, en particular el aumento de la concentración de C-HDL, el perfil trombolítico y la agregación plaquetaria (237, 240-242).

Los beneficios del alcohol en bebedores discretos a moderados pueden sobreestimarse en los metanálisis de estudios de observación, como resultado de la confusión y de la causalidad inversa. El metanálisis estuvo dominado por unos pocos estudios muy amplios, que no evaluaron cuidadosamente las razones para no beber ni determinaron múltiples factores de confusión posibles. En la relación en forma de U interviene principalmente el grupo de no bebedores, que puede incluir tanto a personas que no han consumido nunca alcohol como a las que dejaron de beber por cuestiones de salud; esto podría causar una asociación espuria que indicaría que existe un nivel seguro de ingesta de alcohol. Un metanálisis reciente de 54 estudios publicados llegó a la conclusión de que la falta de precisión en la clasificación de los abstemios puede invalidar los resultados de los estudios que revelan los beneficios del consumo de alcohol con moderación (243). De ser correcta la afirmación de los autores, implicaría que no hay ningún nivel de consumo de alcohol que sea beneficioso en lo que respecta a la cardiopatía coronaria, sino que más bien el riesgo aumenta a medida que lo hace el consumo, de una manera lineal. Cabe señalar que el efecto beneficioso del tratamiento hormonal sustitutivo sobre el C-HDL convenció a muchos de que los estudios de cohortes que revelaban un efecto protector del tratamiento hormonal sustitutivo respecto al riesgo de cardiopatía coronaria eran válidos. Sin embargo, ensayos controlados aleatorizados posteriores no han encontrado ningún beneficio o han hallado una asociación perjudicial; es probable que los resultados anteriores se debieran a factores de confusión no controlados. Es posible que la asociación protectora entre el consumo de alcohol escaso o moderado y la cardiopatía coronaria sea también un artificio causado por factores de confusión. Las personas con un consumo de alcohol escaso o moderado pueden ser "discretos o moderados" en otros ambientes, como el consumo de tabaco, que podrían ser responsables de su menor riesgo de cardiopatía coronaria (244).

También es importante señalar que el consumo de alcohol se asocia a una gama amplia de problemas médicos y sociales, incluidos los traumatismos por accidentes de tránsito. Algunos individuos se encuentran también en riesgo de progresión a un consumo de alcohol problemático. Otros riesgos asociados al consumo moderado de alcohol son la fetopatía alcohólica, el accidente cerebrovascular hemorrágico, el cáncer de colon y el cáncer de mama femenino (237, 245). En consecuencia, desde el punto de vista de la salud pública y desde el punto de vista clínico, no tiene ningún sentido promover el consumo de alcohol como estrategia preventiva.

2. Factores psicosociales

Problema

¿Hay intervenciones psicosociales específicas que puedan reducir el riesgo cardiovascular?

Prueba

Los estudios de observación han indicado que algunos factores psicosociales —la depresión y la ansiedad, la falta de apoyo social, el aislamiento social y las condiciones estresantes en el trabajo— influyen independientemente en la aparición de los principales factores de riesgo de cardiopatía coronaria y en su curso, incluso después del ajuste respecto a factores de confusión (246–248). Otros factores psicosociales, como la hostilidad y los modelos de comportamiento del tipo A, así como la ansiedad o los trastornos de pánico, muestran una asociación inconstante (249, 250).

Rugulies (246), en un metanálisis de estudios de la depresión como variable predictiva de la cardiopatía coronaria, registró un riesgo relativo global de aparición de cardiopatía coronaria en sujetos deprimidos de 1,64 (IC del 95%: 1,29 a 2,08; $P < 0,001$). Otros estudios también han descubierto una estrecha asociación entre la depresión y la cardiopatía coronaria (250-252). La depresión demostró ser una variable predictiva del riesgo de infarto de miocardio en Interheart, un estudio de casos y testigos (razón de posibilidades (odds ratio): 1,55; IC del 95%: 1,42 a 1,69). Este resultado fue constante en todas las regiones, en diferentes grupos étnicos y tanto en los hombres como en las mujeres (247).

En el estudio de cohortes MRFIT (248), los mayores síntomas depresivos se asociaron a la mortalidad más elevada al cabo de 18 años de seguimiento. Se encontraron riesgos significativamente mayores de mortalidad por todas las causas (HR: 1,15; IC del 95%: 1,03 a 1,28; $P < 0,01$), mortalidad por enfermedades cardiovasculares (razón de riesgos: 1,21; IC del 95%: 1,03 a 1,41; $P < 0,05$), y mortalidad por accidente cerebrovascular (HR: 2,03; IC del 95%: 1,20 a 3,44; $P < 0,01$) en el quintil con el grado más elevado de síntomas depresivos, en comparación con los del quintil más bajo.

Ensayos más recientes han puesto en duda la naturaleza causal de la asociación entre la depresión y la cardiopatía coronaria. En un amplio ensayo aleatorizado de la intervención psicológica después del infarto de miocardio, no se encontró repercusión alguna sobre la recidiva o la mortalidad (253). Otro gran ensayo, en el que se brindó apoyo y tratamiento

social para la depresión, tampoco encontró ninguna repercusión (254). La depresión afecta negativamente a la calidad de vida (255, 256). Se ha demostrado que el tratamiento antidepressivo mejora de manera significativa la calidad de vida y el funcionamiento en los pacientes con depresión recidivante que son hospitalizados con síndromes coronarios agudos (257, 258).

Kivimäki et al. (255), en un estudio prospectivo de cohortes de 25,6 años de duración realizado en Finlandia, encontraron que los trabajadores de la industria del metal con gran tensión laboral (una combinación de grandes exigencias laborales y escaso control del trabajo) tenían un riesgo de mortalidad cardiovascular 2,2 veces superior al de sus colegas con una tensión laboral baja (IC del 95%: 1,2 a 4,2). Otros estudios corroboran esta asociación entre las condiciones estresantes en el trabajo y la cardiopatía coronaria (250, 257).

Hay también algunos datos de que el aislamiento social y la falta de un apoyo social de calidad son factores independientes de riesgo de aparición de cardiopatía y de su pronóstico: los riesgos aumentan entre dos y tres veces en hombres y entre tres y cinco veces en mujeres (259). Esta asociación se ha demostrado en sujetos de diferentes países y en diversos grupos de edad (250, 259–262). Aunque estos resultados apoyan en cierta medida una interpretación causal de las asociaciones, es muy posible que representen cierta confusión o una forma de sesgo de notificación, como se ilustró en una gran cohorte escocesa (263).

Es preciso llevar a cabo ensayos adecuadamente planificados de intervenciones para reducir el estrés laboral y el aislamiento social a fin de descubrir si existe una auténtica relación de causa-efecto y, lo que es más importante, si la intervención reduce el riesgo cardiovascular. Entretanto, los médicos y los proveedores de atención de salud deben considerar al paciente en su totalidad. En cualquier caso, la detección, el tratamiento y la derivación en etapas tempranas de los pacientes con depresión y otros problemas emocionales y conductuales son importantes para aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida, independientemente de cualquier efecto sobre la enfermedad cardiovascular. La movilización del apoyo social para evitar o resolver problemas sociales y laborales es también una respuesta legítima a las dificultades de un paciente (258).

3. Intervenciones orientadas a múltiples factores de riesgo

Problema

¿Las intervenciones orientadas a múltiples factores de riesgo son eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular?

Prueba

Una revisión sistemática Cochrane ha evaluado la eficacia real de las intervenciones orientadas a múltiples factores de riesgo en cuanto a la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en los adultos de la población general, de grupos laborales y de grupos de alto riesgo (106). Dicha revisión examinó 18 ensayos controlados aleatorizados en los que

se utilizó la orientación o la educación sanitaria, con o sin tratamiento farmacológico, y que pretendían influir en varios factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, régimen alimentario, actividad física, presión arterial y colesterol en la sangre). En general, se observaron reducciones moderadas de la prevalencia de tabaquismo, y de la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y el colesterol en la sangre. Los estudios con los mayores niveles iniciales de prevalencia de tabaquismo, presión arterial diastólica o colesterolemia mostraron las mayores reducciones en estos factores de riesgo relacionadas con la intervención. Los efectos combinados de los 10 ensayos cuyos criterios de valoración fueron entidades clínicas no mostraron efectos significativos en la mortalidad total o por enfermedad cardiovascular; esto es coherente con el grado de cambio en los factores de riesgo. Sin embargo, los ensayos que se centraron en los participantes con presión arterial elevada y en los tratados con medicamentos mostraron reducciones significativas de la mortalidad por cardiopatía coronaria y de la mortalidad total. Las intervenciones que utilizaron la orientación y la educación personal o familiar, con tratamiento farmacológico o no, fueron más eficaces en lo que se refiere a la modificación de los factores de riesgo y la reducción de la mortalidad en personas de alto riesgo por presentar elevación de la presión arterial. Estos resultados constituyen un argumento a favor de las intervenciones sobre múltiples factores de riesgo para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en grupos de alto riesgo multifactorial. En cuanto a la población general de bajo riesgo, las medidas que creen un ambiente propicio que facilite el cambio de comportamiento pueden tener mayor repercusión y a menor costo que los enfoques de orientación y tratamiento individual.

4. Disminución de la presión arterial

Problema

¿La disminución de la presión arterial reduce el riesgo cardiovascular?

Prueba

Se calcula que la hipertensión arterial causa cerca de siete millones de muertes prematuras en todo el mundo y el 4,5% de la carga de morbilidad (64 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad [AVAD]) (1-3). Es un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca y renal. El tratamiento de la hipertensión arterial se ha asociado a una reducción del 35%–40% del riesgo de accidente cerebrovascular y al menos a una reducción del 16% del riesgo de infarto de miocardio (264). La hipertensión arterial a menudo coexiste con otros factores de riesgo cardiovasculares, como el consumo de tabaco, el sobrepeso o la obesidad, la dislipidemia y la alteración de la glucemia, que aumentan el riesgo cardiovascular atribuible a cualquier nivel de presión arterial. En todo el mundo, estos factores de riesgo coexistentes a menudo se abordan inadecuadamente en pacientes con hipertensión arterial; el resultado es que estas personas, pese a que disminuya su presión arterial, siguen teniendo elevadas tasas de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular (265-267).

Casi todos los ensayos clínicos han confirmado los beneficios del tratamiento antihipertensivo con cifras de presión arterial ≥ 160 mmHg (sistólica) y ≥ 100 mmHg (diastólica), independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (264, 268). Los datos de estudios de observación apoyan la reducción de estos umbrales de presión arterial sistólica y diastólica (269, 270).

Varios ensayos en pacientes de alto riesgo cardiovascular (271–273) han confirmado estos datos observacionales, mostrando reducciones de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en sujetos cuya presión arterial baja hasta valores significativamente inferiores a 160 mmHg (sistólica) y a 90 mmHg (diastólica). Estos ensayos sustentan la idea de que en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, presión arterial en el intervalo de 140–160 mmHg (sistólica) y 90–100 mmHg (diastólica), la disminución de la presión arterial reduce el número de trastornos cardiovasculares. Estos resultados de los ensayos indican que el tratamiento de tales pacientes de alto riesgo debe empezar en los umbrales más bajos de la presión arterial.

Aunque el riesgo total de enfermedad cardiovascular es menor en las mujeres para un nivel dado de presión arterial, y pese a que los ensayos controlados aleatorizados suelen incluir a una mayor proporción de hombres que de mujeres, los umbrales de tratamiento de la presión arterial sistólica y diastólica debe ser los mismos en hombres y mujeres (274).

El riesgo total de enfermedades cardiovasculares para cualquier nivel dado de presión arterial aumenta con la edad. Sin embargo, los datos provenientes de ensayos controlados aleatorizados son actualmente limitados y no son concluyentes en lo que respecta a los beneficios del tratamiento de los mayores de 80 años. Por el momento, la edad no debe influir en el umbral de tratamiento, al menos hasta los 80 años. Posteriormente, las decisiones deben tomarse individualmente; en ningún caso se suspenderá el tratamiento a los pacientes mayores de 80 años (275, 276).

Presión arterial: metas

En cuanto a los pacientes de riesgo bajo y medio con presión arterial elevada, el ensayo HOT (Hypertension Optimal Treatment) encontró un beneficio cardiovascular máximo cuando se redujo la presión arterial hasta alcanzar 139/83 mmHg (277). Los datos de encuestas realizadas en consultorios y en la población siguen indicando que cuanto menor es la presión arterial que se alcanza, menor es la tasa de episodios cardiovasculares (278–280). En personas mayores de 55 años, la presión arterial sistólica es más importante (281), por lo que la meta principal del tratamiento es reducir la presión arterial sistólica hasta alcanzar valores ≤ 140 mmHg. Por consiguiente, en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, incluida la diabetes o la vasculopatía o nefropatía establecidas, la presión arterial debe reducirse a $\leq 130/80$ mmHg.

Elección del tratamiento farmacológico inicial

Desde 1967 se han realizado muchos ensayos controlados aleatorizados para comparar los efectos de los diuréticos, betabloqueadores y antagonistas del calcio con un placebo en pacientes hipertensos (264, 286, 287). Estos ensayos han demostrado que disminuye tanto la mortalidad como la morbilidad cardiovascular con las tres clases de medicamentos.

Se han publicado metanálisis de los datos de ensayos controlados aleatorizados que compararon inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas del calcio, diuréticos y betabloqueadores (268, 287). En cuanto al criterio de valoración de la mortalidad total de causa cardiovascular, estos metanálisis no aportaron pruebas fehacientes de que existieran diferencias entre estas clases de fármacos. Sin embargo, los datos recabados no excluyen que haya diferencias pequeñas o moderadas entre diferentes clases de medicamentos con relación a desenlaces mortales o no mortales específicos. Por ejemplo, los inhibidores de la ECA se asociaban a una incidencia de cardiopatía coronaria menor que la correspondiente a los antagonistas del calcio, mientras que estos últimos se asociaban a una incidencia de accidente cerebrovascular menor que la de los diuréticos, combinados o no con betabloqueadores (268). También están surgiendo datos relativos a la mayor incidencia de diabetes en los pacientes tratados con tiazidas o betabloqueadores, en comparación con otras clases de antihipertensivos, que pueden influir en la elección del tratamiento farmacológico de primera línea (288-292).

El ensayo ALLHAT (288) comparó los efectos de un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y un diurético sobre la incidencia de cardiopatía coronaria y otros episodios de enfermedad cardiovascular. Un total de 33.357 participantes ≥ 55 años, con hipertensión arterial y al menos otro factor de riesgo de cardiopatía coronaria, fueron asignados aleatoriamente a recibir clortalidona (12,5-25 mg/d), amlodipino (2,5-10 mg/d) o lisinopril (10-40 mg/d) y se sometieron a seguimiento durante 4,9 años por término medio. Las tasas de las variables de valoración principales —muerte por cardiopatía coronaria e infarto de miocardio no mortal— no difirieron de un grupo de tratamiento a otro. Tampoco hubo diferencias entre los tres grupos en lo que respecta a la mortalidad por todas las causas. Al comienzo del estudio, había un cuarto grupo tratado con un alfabloqueador; este tratamiento se suspendió prematuramente debido al mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares combinadas (uno de los factores que más contribuyó a ello fue la insuficiencia cardíaca). Se observaron ciertas diferencias en la protección frente a diversas variables de valoración secundarias; en particular, un mayor riesgo de accidente cerebrovascular se asoció al inhibidor de la ECA en pacientes de raza negra, y se halló que el riesgo de insuficiencia cardíaca era mayor con el inhibidor de la ECA y con el antagonista del calcio. El estudio ANBP2 (Second Australian National Blood Pressure Study) (289) también comparó un diurético (hidroclorotiazida) y un inhibidor de la ECA (enalapril), pero en personas de edad avanzada con elevación de la presión arterial que con anterioridad habían sufrido algunos trastornos cardiovasculares. El riesgo correspondiente a la variable de valoración principal —todos los episodios cardiovasculares o muerte por cualquier causa— fue un 11% inferior en el grupo del inhibidor de la ECA que en el grupo del diurético, observándose el beneficio solo en los hombres.

En el ensayo LIFE (75), que incluyó a pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, evidenciada en el electrocardiograma, el tratamiento basado en un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA) fue más protector frente a la variable de valoración cardiovascular compuesta que el tratamiento a base de un betabloqueador, pese a que las reducciones de la presión arterial fueron muy similares. Los beneficios se atribuyeron en gran parte a la protección frente al accidente cerebrovascular y fueron particularmente relevantes en el grupo de los diabéticos (290).

En el ensayo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (291), los pacientes con riesgo moderado fueron asignados aleatoriamente a recibir amlodipino y perindopril o atenolol y bendroflumetiazida. El número de individuos que presentaron un infarto de miocardio mortal o una enfermedad cardiovascular mortal (la variable de valoración principal) fue menor en los pacientes tratados con el régimen con amlodipino, aunque la diferencia entre los grupos no fue significativa. La incidencia de diabetes fue también inferior en el grupo tratado con el régimen que incluía el amlodipino. Sin embargo, esta diferencia podría explicarse en gran parte por la diferencia en la presión arterial sistólica en los dos grupos (292).

La eficacia de los betabloqueadores se ha investigado en varios estudios (293–296). Uno de ellos incluía ensayos clínicos en los que se usó un betabloqueador como antihipertensivo de primera línea al menos en la mitad de los pacientes de un grupo de tratamiento, con datos de los desenlaces correspondientes a la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas. Este análisis no encontró ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas ni en el infarto de miocardio, pero el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular fue inferior con otros regímenes de tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, cuando se compararon los betabloqueadores con el placebo o con la ausencia de tratamiento, se encontró que reducían significativamente el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Los betabloqueadores son tan eficaces como otras clases de medicamentos antihipertensivos en lo que se refiere a la reducción de la mortalidad por todas las causas y el infarto de miocardio, pero parecen ser menos eficaces en cuanto a la reducción del riesgo de padecer un accidente cerebrovascular (293). Otro metanálisis (295) investigó la eficacia de los betabloqueadores en diferentes grupos de edad. La eficacia resultaba ser similar a la de otros antihipertensivos en los pacientes más jóvenes, pero inferior en los pacientes de edad más avanzada, siendo el exceso de riesgo particularmente marcado en el caso del accidente cerebrovascular. Una reciente revisión Cochrane evaluó el efecto de los betabloqueadores en las variables de valoración de la mortalidad y morbilidad, en comparación con el placebo o con ningún tratamiento antihipertensivo (296). Los resultados mostraron un efecto relativamente débil de los betabloqueadores en la reducción del accidente cerebrovascular y ningún efecto sobre la cardiopatía coronaria. Los resultados tendieron a ser peores con los betabloqueadores que con los diuréticos tiazídicos, los antagonistas del calcio y los inhibidores de la ECA. La mayoría de los ensayos incluidos usaron el atenolol como betabloqueador.

A la hora de elegir un tratamiento antihipertensivo, existen varias indicaciones ineludibles específicas (cuadro 7). A falta de cualquier indicación convincente, y cuando no se hayan producido efectos adversos graves (cuadro 8), los datos de investigación actuales, procedentes de ensayos comparativos de la eficacia y los desenlaces cardiovasculares, respaldan el uso de cualquiera de las siguientes clases de medicamentos como tratamiento inicial: inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio o diuréticos en dosis bajas. Se planteará el uso de betabloqueadores como tratamiento antihipertensivo de primera línea únicamente si existe una indicación ineludible (294–296) (cuadro 7).

Para la mayoría de los pacientes que se encuentran en entornos con recursos limitados, si no hay ninguna indicación ineludible para administrar otra clase de fármaco, una dosis baja de un diurético tiazídico debe considerarse el tratamiento de primera elección, con arreglo a los datos de ensayos comparativos, a la disponibilidad y a la costo–efectividad (286) (cuadro 7).

Como ya se ha señalado, en muchos pacientes debe reducirse la presión arterial a niveles inferiores a los anteriormente recomendados, y a menudo se requerirán varios medicamentos (75, 271, 272, 277, 284). Es importante aumentar de forma gradual la dosis de cada medicamento para lograr el efecto óptimo antes de agregar otro. Para lograr la reducción óptima de la presión arterial es importante el cumplimiento terapéutico, que puede facilitarse con la administración una vez al día. Si hubiera que agregar otro fármaco antihipertensivo, deberá ser de otra clase diferente.

Además de las indicaciones ineludibles que se enumeran en el cuadro 6, otros factores pueden pesar a favor de la elección de ciertos medicamentos. Un diurético o un antagonista del calcio, cuando se use como monoterapia, puede reducir la presión arterial más en las personas de raza negra que un inhibidor de la ECA o un betabloqueador. La respuesta a los betabloqueadores y a los inhibidores de la ECA es escasa en los pacientes de raza negra, a menos que se combinen con un diurético tiazídico (297, 298). Un alfabloqueador aliviará los síntomas de prostatismo (299). Los agonistas adrenérgicos alfa centrales, como la clonidina, o los bloqueadores adrenérgicos periféricos pueden usarse como tratamientos de bajo costo, a pesar de que no hay datos sobre los resultados.

En ciertas condiciones, determinados medicamentos están contraindicados o deben usarse con precaución (cuadro 6). Unas pocas contraindicaciones, como el uso de inhibidores de la ECA y de bloqueadores del receptor de la angiotensina en el embarazo, son absolutas; la mayoría de las contraindicaciones, sin embargo, se relacionan con el hecho de que ciertos medicamentos podrían agravar diversas afecciones. Determinados fármacos tendrían mayor probabilidad de causar efectos colaterales en ciertos pacientes; aun así pueden usarse si están muy indicados y si se vigila estrechamente a los pacientes. Por ejemplo, los inhibidores de la ECA o los bloqueadores del receptor de la angiotensina pueden ser beneficiosos en la insuficiencia renal crónica (300) y en la hipertensión vascularrenal (301), pero deben usarse solo bajo estrecha supervisión y con asesoramiento de especialistas. Cada vez se utilizan más betabloqueadores, como el carvedilol y el metoprolol, para tratar la insuficiencia cardíaca estable. Sin embargo, pueden empeorar la insuficiencia cardíaca y no deben ser administrados a los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (302).

CUADRO 7. Indicaciones ineludibles, contraindicaciones y advertencias referentes a determinados antihipertensivos

Clase de medicamento	Indicaciones ineludibles		Contraindicaciones absolutas	Advertencias
	Afección	Referencia y grado de recomendación		
Inhibidores de la ECA ^{a, b}	Nefropatía diabética (tipo 1)	Lewis et al. (303) 1++, A	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hipertensión	
	Nefropatía no diabética	Jafar et al. (304) 1++, A		
	Disfunción ventricular izquierda	Investigadores del estudio SOLVD (305) 1++, A Flather et al. (306)		
Bloqueadores del receptor de la angiotensina ^b	Nefropatía diabética (tipo 2)	Parving et al. (283) 1+, A Brenner et al. (282) Lewis et al. (307)	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hipertensión	
	Hipertrofia ventricular izquierda	Pitt et al. (308) 1+, A Dahlof et al. (309) Lindholm et al. (290)		
	Insuficiencia cardíaca en caso de intolerancia a un inhibidor de la ECA	Granger et al. (310) 1+, A		
Antagonistas del calcio (dihidropiridina)	Ancianos con hipertensión sistólica aislada	Staessen et al. (311) 1+, A	Insuficiencia cardíaca congestiva	Después de un infarto de miocardio (antagonistas del calcio de acción corta)
	Pacientes de raza negra	Cushman et al. (297) 1+, A		

continuación...

Clase de medicamento	Indicaciones incluídibles		Contraindicaciones absolutas	Advertencias
	Afección	Referencia y grado de recomendación		
Diuréticos	Ancianos con hipertensión sistólica aislada	SHEP (312) 1+, A	Gota	
	Pacientes de raza negra	Radevski et al. (298) 1+, A		
Betabloqueadores	Después del infarto de miocardio	Teo et al. (313) 1++, A Freemantle et al. (314) Yusuf et al. (315)	Bloqueo cardíaco de grado alto Bradicardia grave (< 50/min) Enfermedad pulmonar obstructiva Raynaud	Insuficiencia cardíaca Vasculopatía periférica, Diabetes (excepto con cardiopatía coronaria)
Alfabloqueadores	Hipertrofia prostática benigna	Oesterling (299)	Incontinencia urinaria	Insuficiencia cardíaca congestiva
Agonista adrenérgico alfa central	Embarazo (metildopa)			Síndrome de abstinencia (clonidina) Hepatotoxicidad (metildopa)
Agonista adrenérgico alfa periférico	Cuando otros medicamentos sean ineficaces, no se disponga de ellos o no sean asequibles	Lindholm et al. (316)		Depresión Úlcera péptica activa

^aLa nefropatía diabética de tipo II es una posible indicación para los inhibidores de la ECA.

^bLa nefropatía crónica y la nefropatía proteinúrica son posibles indicaciones para los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina; sin embargo, deben usarse con cuidado, bajo estrecha supervisión y con el asesoramiento de especialistas.

CUADRO 8. Principales efectos adversos de los antihipertensivos

Clase de medicamento	Principales efectos adversos
Inhibidores de la ECA	Tos seca, disfunción renal en pacientes con deterioro de la función renal
Bloqueadores del receptor de la angiotensina	Aumento de las concentraciones de las enzimas hepáticas
Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)	Cefalea, palpitaciones, exantema, edema gravitacional
Diuréticos (tiazídicos)	Sequedad de boca, sed, calambres musculares, impotencia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, anomalías de los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiponatremia), pancreatitis
Betabloqueadores	Bloqueo auriculoventricular de grado alto, bradicardia, insuficiencia cardíaca, fenómeno de Raynaud, impotencia, cansancio, trastornos del sueño, incluidas las pesadillas, depresión, alteración del lipidograma
Alfabloqueadores	Hipotensión ortostática, síncope, mareo, cefalea, somnolencia
Agonista adrenérgico alfa central	Hipotensión ortostática, bradicardia, somnolencia, sequedad de boca, galactorrea, disfunción sexual
Agonista adrenérgico alfa periférico (reserpina)	Depresión, sedación, congestión nasal

^a Fuente: ref. 317.

5. Reducción de los lípidos

Problema

¿El tratamiento con estatinas reduce el riesgo cardiovascular?

Pruebas

Muchos estudios han revelado que los beneficios del tratamiento hipocolesterolemizante dependen del grado inicial de riesgo cardiovascular: cuanto mayor sea el riesgo total, mayor será el beneficio. Esto se debe a que las reducciones relativas del riesgo como consecuencia de la disminución de los lípidos son aproximadamente las mismas en diferentes niveles de riesgo cardiovascular.

Ha sido bien demostrada la eficacia real de las estatinas en los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida (principalmente coronariopatía). Por otra parte, los ensayos de la prevención primaria son más limitados. Sin embargo, los beneficios observados en estos ensayos, según demuestran los metanálisis, son compatibles con los resultados globales de todos los ensayos con estatinas.

Beneficios

Los beneficios de las estatinas en la prevención primaria se han examinado en varios ensayos controlados y aleatorizados, así como en metanálisis posteriores.

En el estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) (318), 6.595 hombres de 45–64 años, sin antecedentes del infarto de miocardio y colesterolemia total de 6,5–8,0 mmol/l (250–310 mg/dl) en la selección inicial, fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con pravastatina (40 mg/d) o al placebo, y se sometieron a seguimiento durante un promedio de 4,9 años. Los del grupo de tratamiento sufrieron un 31% menos de episodios cardiovasculares principales en comparación con los que recibieron el placebo ($P < 0,001$). Se registraron también reducciones significativas del infarto de miocardio no mortal y de las muertes por todas las causas cardiovasculares.

En el estudio AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) (319), la lovastatina, junto con las modificaciones del régimen alimentario y el modo de vida, redujo el riesgo de sufrir un primer episodio coronario agudo grave un 37% ($P < 0,001$) a lo largo de 5,2 años, en comparación con el placebo, en individuos con concentraciones promedio de colesterol total y de C-LDL, concentraciones de C-HDL por debajo de la media, y sin enfermedades cardiovasculares evidentes. Además, en el grupo de tratamiento disminuyeron significativamente los riesgos de infarto de miocardio, angina inestable, episodios coronarios y episodios cardiovasculares, y la necesidad de llevar a cabo procedimientos de revascularización coronarios.

En el ensayo ALLHAT-LLT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Lipid Lowering Trial), más de 10.000 pacientes mayores de 55 años con hipertensión y otro factor de riesgo fueron asignados aleatoriamente al tratamiento

con pravastatina, en dosis de 20–40 mg/d, o a la atención habitual (320). Se trató de un ensayo de la prevención primaria y secundaria, en el que el 14% de los pacientes tenían una coronariopatía previa y el 35% eran diabéticos. En comparación con el placebo, la pravastatina produjo solo una reducción moderada de los lípidos: el colesterol total disminuyó un 10% y el C-LDL un 17%. Durante un período de seguimiento medio de 4,8 años, la pravastatina administrada además del antihipertensivo no redujo significativamente la mortalidad por todas las causas o las muertes debidas a cardiopatía coronaria en comparación con la atención habitual. El hecho de que no se consiguiera demostrar una reducción de los casos de cardiopatía coronaria se atribuyó al creciente uso de estatinas y otros tratamientos hipolipidémicos en pacientes que recibieron la “atención habitual”. Al cabo de seis años de seguimiento, el 26,1% de los pacientes que recibieron la "atención habitual" tomaban estatinas y el 2,4% seguían tratamiento con otros hipolipidémicos. Por otra parte, al cabo de seis años, el 16,2% de los pacientes del grupo de la pravastatina no estaban recibiendo ningún medicamento hipolipidémico. En consecuencia, la diferencia en las concentraciones de colesterol entre los dos grupos de pacientes no fue tan grande como se esperaba.

En el Heart Protection Study (321), una amplia gama de individuos de alto riesgo, de 40 a 80 años ($n = 20.536$), fueron asignados aleatoriamente a recibir 40 mg de simvastatina al día o un placebo. La simvastatina redujo aproximadamente una cuarta parte las tasas de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización. La disminución proporcional de la tasa de episodios fue similar y significativa en cada subcategoría, incluidas las personas sin cardiopatía coronaria diagnosticada que tenían enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas o diabetes, e incluso los que presentaban una concentración de C-LDL $< 3,0$ mmol/l (116 mg/dl) o de colesterol total $< 5,0$ mmol/l (193 mg/dl). Los beneficios de la simvastatina fueron adicionales a los de otros tratamientos, como el ácido acetilsalicílico, los betabloqueadores, los inhibidores de la ECA y otros antihipertensivos. El grado de beneficio a los 5 años dependió del riesgo general de las personas de padecer episodios vasculares graves, y no de sus concentraciones de lípidos en sangre. Cerca de una tercera parte de los participantes en este estudio no padecían cardiopatía coronaria. En este grupo, el tratamiento con la estatina redujo los episodios vasculares graves un 22% en comparación con el placebo ($P = 0,0006$) en la subpoblación de pacientes con concentraciones de C-LDL $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) al inicio del estudio.

En el ensayo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (322), las estatinas redujeron el riesgo de infarto de miocardio no mortal y de cardiopatía coronaria mortal un 36% en comparación con el placebo ($P = 0,0005$) en pacientes con hipertensión y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular, pero sin antecedentes de cardiopatía coronaria y concentraciones de colesterol total normales o levemente elevadas.

El estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (323) examinó la eficacia real de la atorvastatina, en dosis de 10 mg/d, para la prevención primaria de los episodios cardiovasculares graves en 2.838 pacientes de 40 a 75 años con diabetes de tipo II y una concentración de C-LDL $\leq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl). Todos los pacientes tenían al menos alguna de las siguientes afecciones: retinopatía, albuminuria, hipertensión o eran fumadores

en el momento del estudio. Los episodios agudos de cardiopatía coronaria disminuyeron un 36% (IC del 95%: 9% al 55%), las revascularizaciones coronarias un 31% (IC del 95%: 16% al 59%) y los accidentes cerebrovasculares un 48% (IC del 95%: 11% al 69%). La atorvastatina redujo la tasa de mortalidad un 27% (IC del 95%: 1% al 48%; $P = 0,059$). El estudio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) investigó los efectos del tratamiento con estatinas en variables de valoración cardíacas y renales en pacientes sometidos a trasplante renal (324). Los pacientes ($n = 2.102$) fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con fluvastatina o al placebo y se sometieron a seguimiento durante 5,1 años. Pese a que disminuyeron las muertes de origen cardíaco y los infartos de miocardio no mortales, no se redujeron las tasas de los procedimientos intervencionistas coronarios ni la mortalidad.

El ensayo PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) asignó aleatoriamente a 5.804 pacientes de 70 a 82 años a recibir pravastatina, en dosis de 40 mg/d, o placebo (325). Se trataba de un estudio de prevención primaria y secundaria, diseñado para someter a prueba los beneficios del tratamiento con estatinas en los ancianos. Los participantes ya tenían alguna vasculopatía (coronaria, cerebral o periférica) o corrían el riesgo de padecerla (debido a tabaquismo, hipertensión o diabetes). El criterio de valoración principal estaba compuesto por la muerte de causa coronaria, el infarto de miocardio no mortal y el accidente cerebrovascular mortal y no mortal. Tras un período de seguimiento de 3,2 años por término medio, la tasa de las variables principales de valoración fue significativamente menor en el grupo de tratamiento (RR: 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,97; $P = 0,014$). La reducción se relacionó con un riesgo menor de muerte coronaria e infarto de miocardio no mortal (RR: 0,81; IC del 95%: 0,69 a 0,94; $P = 0,006$); no se encontró ningún cambio significativo en la incidencia de accidente cerebrovascular.

Pignone et al. (326) llevaron a cabo un metanálisis de ensayos aleatorizados con una duración ≥ 1 años en los que se hubiera estudiado la farmacoterapia en pacientes sin cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular ni vasculopatía periférica conocidas, y se hubieran determinado variables de valoración clínica como la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por cardiopatía coronaria y los infartos de miocardio no mortales. Cuatro estudios satisficieron estos criterios: el Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial, el Helsinki Heart Study, el West of Scotland Coronary Prevention Study y el Air Force/Texas Coronary Prevention Study (318, 319, 327, 328). El tratamiento farmacológico hipolipidemiante redujo un 30% la probabilidad de sufrir un episodio de cardiopatía coronaria (OR: 0,70; IC del 95%: 0,62 a 0,79). El efecto sobre la mortalidad por todas las causas a los 5 años no fue considerable. Cuando el análisis se limitó a los ensayos en los que se usaron estatinas, se encontró un efecto algo mayor en todos los desenlaces, pero seguía sin haber una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (aunque ninguno de estos estudios tenía individualmente la potencia necesaria para este criterio de valoración).

Otra revisión del tratamiento hipolipidemiante con estatina encontró que en las poblaciones de la prevención primaria disminuyeron los episodios de cardiopatía coronaria y la mortalidad por todas las causas (329). Este examen, a diferencia del metanálisis ya mencionado (326), no incluía el gran ensayo Air Force/Texas, que se realizó posteriormente. Sí incluyó el estudio de

prevención de la aterosclerosis de Kuopio, un ensayo en el que cerca del 10% de los sujetos tenían antecedentes de infarto de miocardio (330) y que no fue incluido en el metanálisis más reciente.

Vreecer et al. (331) efectuaron un metanálisis para calcular la reducción del riesgo relativo de determinados desenlaces clínicos (episodios coronarios, accidentes cerebrovasculares, y mortalidad de causa cardiovascular, no cardiovascular y por todas las causas) asociados al tratamiento con estatinas en la prevención primaria y secundaria. Se incluyeron en el análisis los datos de 15 ensayos, con 63.410 participantes y una duración media del tratamiento de 3,6 años. El tratamiento con estatinas se asoció a una reducción del 22% en el colesterol total, una disminución del C-LDL del 29%, un descenso de los triglicéridos del 12% y un aumento del C-HDL del 6%. En general, el tratamiento con estatinas redujo el riesgo relativo de episodios coronarios, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares no mortales y la mortalidad por todas las causas. Los autores concluyeron que, aunque la prevención secundaria con estatinas mejora considerablemente la morbilidad cardiovascular y la mortalidad de causa cardiovascular, la prevención primaria con estatinas aporta beneficios absolutos, que se relacionan con el riesgo absoluto de las personas y con la reducción absoluta del C-LDL que se logra.

La falta de efecto sobre la mortalidad por todas las causas que se encontró en algunos de estos estudios puede ser atribuible al poder estadístico de los estudios, el riesgo absoluto de los pacientes, a la reducción del C-LDL lograda y a los periodos de seguimiento relativamente cortos de los ensayos (cinco a siete años), que podrían hacer que no hubiera suficiente tiempo para que surgieran diferencias en pacientes con riesgo relativamente bajo.

Los resultados de la Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (332), que incluyó a 90.056 pacientes de 14 ensayos aleatorizados, mostraron que el tratamiento con estatinas puede reducir la incidencia a los cinco años de episodios coronarios, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular cerca de una quinta parte por cada mmol por litro de reducción de la concentración de C-LDL. La mortalidad por todas las causas descendió un 12% por cada mmol por litro de reducción en la concentración de C-LDL, lo que refleja una disminución del 19% de la mortalidad coronaria y reducciones no significativas de la mortalidad de causa vascular no coronaria y de la mortalidad de causa no vascular. El infarto de miocardio y las muertes de causa coronaria disminuyeron un 23%; la necesidad de revascularización coronaria, un 24%; y los accidentes cerebrovasculares mortales y no mortales, un 17%, con una disminución global de los episodios cardiovasculares graves del 21%. El beneficio absoluto del tratamiento dependía principalmente del riesgo absoluto del individuo de sufrir tales episodios y de la reducción absoluta del C-LDL que se logró.

El efecto de las estatinas sobre el C-LDL, la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular se han cuantificado en un metanálisis que comprendía: 1) 164 ensayos a corto plazo, aleatorizados y controlados con placebo, de seis estatinas y la reducción del C-LDL; 2) 58 ensayos aleatorizados de la disminución del colesterol por cualquier medio y de los episodios de cardiopatía isquémica; y 3) el componente del accidente cerebrovascular de estos 58 ensayos más 9 estudios de cohortes del accidente cerebrovascular (333). Los participantes de

la mayoría de los ensayos estaban sanos y tenían concentraciones de lípidos por encima de la media. En algunos ensayos, los participantes tenían hipertensión, diabetes o cardiopatía isquémica. Los resultados de estos estudios mostraron que la simvastatina (40 mg/d), la lovastatina (40 mg/d) y la atorvastatina (10 mg/d) redujeron la concentración de C-LDL cerca del 37%, independientemente de la concentración previa al tratamiento.

Se calculó que las estatinas disminuyeron los episodios de cardiopatía isquémica a los 60 años un 61% a largo plazo; hubo una pequeña reducción en el primer año, pero una reducción del 51% al tercer año. También disminuyó el riesgo general de accidente cerebrovascular un 17%, previniendo el accidente cerebrovascular tromboembólico pero no el accidente cerebrovascular hemorrágico. Cualquier exceso posible de accidente cerebrovascular hemorrágico fue superado en gran medida por el efecto protector frente a episodios de cardiopatía isquémica y frente al accidente cerebrovascular tromboembólico.

Costa et al. (334) realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar los beneficios clínicos del tratamiento hipolipemiente en la prevención primaria y secundaria de pacientes diabéticos y pacientes sin diabetes. Incluyeron 12 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con un seguimiento de al menos 3 años. El análisis confirmó que los pacientes, fueran o no diabéticos, se beneficiaron de la reducción de los lípidos dependiendo de su riesgo cardiovascular absoluto.

Los datos de la eficacia de otros hipolipemiantes en la prevención primaria son débiles. El estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) (335) evaluó el efecto del fenofibrato en los episodios de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes de tipo II. Se trató de un estudio de la prevención primaria y secundaria en el que 2.131 pacientes con enfermedades cardiovasculares previas y 7.664 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular fueron asignados aleatoriamente a recibir fenofibrato o un placebo. En el seguimiento realizado a los cinco años, el fenofibrato no había reducido significativamente el riesgo de episodios coronarios.

Un metanálisis de diferentes estrategias de reducción de lípidos, que incluyó a más de 275.000 pacientes, demostró que solo las estatinas (RR: 0,87; IC del 95%: 0,81 a 0,94) y los ácidos grasos omega 3 (RR: 0,77; IC del 95%: 0,63 a 0,94) redujeron la mortalidad total (336). La mortalidad cardiovascular disminuyó con estatinas (RR: 0,78; IC del 95%: 0,72 a 0,84), resinas (RR: 0,70; IC del 95%: 0,5 a 0,99) y ácidos grasos omega 3 (RR: 0,68; IC del 95%: 0,52 a 0,9). Las estatinas y las resinas tuvieron un efecto hipolipemiente considerable, mientras que los ácidos grasos omega 3 no afectaron significativamente a las concentraciones de colesterol. En 17 ensayos con fibratos, la mortalidad de causa no cardiovascular fue mayor en los grupos tratados que en los grupos de referencia (RR: 1,13; IC del 95%: 1,01 a 1,27).

Los ensayos anteriores incluyeron principalmente a hombres de edad madura de ascendencia europea; sin embargo, la reducción proporcionada del riesgo en mujeres fue similar en el Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, y en todas las edades se observaron beneficios. Las personas de edad avanzada, que tienen mayor riesgo absoluto de sufrir una enfermedad

cardiovascular, mostraron reducciones relativas del riesgo similares a las de sujetos más jóvenes. Aunque hay pocos motivos para pensar que los efectos serían diferentes en personas de origen no europeo y con similares riesgos iniciales de enfermedad cardiovascular y perfiles lipídicos semejantes, es preciso efectuar investigaciones para examinar los efectos del tratamiento hipolipidemiante en otros grupos raciales. La conclusión general es que los beneficios absolutos del tratamiento con estatinas se relacionan con el riesgo individual total de padecer enfermedades cardiovasculares y con la reducción del C-LDL lograda.

Riesgos

Los grandes estudios no han aportado indicios de que el tratamiento hipocolesteromiante aumente el riesgo de muerte por otras causas (333, 337, 338). El metanálisis de los datos de los ensayos con estatinas no ha demostrado que en el grupo tratado haya un exceso de síntomas adversos, incluidos el dolor muscular y varios síntomas del aparato digestivo. Los riesgos absolutos de rabdomiólisis e insuficiencia hepática por hepatitis fueron bajos. La rabdomiólisis (valores de creatina-cinasa sérica ≥ 10 veces superiores al límite superior de la normalidad) se registró en 55 pacientes tratados (0,17%) y en 43 pacientes que recibieron el placebo (0,13%). Se calcula que la incidencia de rabdomiólisis es aproximadamente de 1 por millón años-persona de uso. No hubo ningún caso de insuficiencia hepática en los ensayos. La hepatitis (valores de alanina-aminotransferasa ≥ 3 veces superiores al límite superior de la normalidad) se registró en 449 pacientes tratados (1,3%) y en 383 pacientes que recibieron el placebo (1,1%). De 1987 al 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos registró 30 casos de insuficiencia hepática atribuible a las estatinas (aproximadamente 1 por millón de años-persona de uso) (339, 340).

Los datos obtenidos en ensayos aleatorizados de la reducción del colesterol y las afecciones no han aportado indicios de que una colesterolemia baja aumente la mortalidad por cualquier causa, salvo, posiblemente, el accidente cerebrovascular hemorrágico. En los ensayos aleatorizados, el número de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos observados fue demasiado bajo para resolver la incertidumbre relacionada con esta afección. Además, el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico afectó solo a las personas con una concentración muy baja de colesterol; incluso en este grupo, el riesgo fue menor que los beneficios de la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria.

En algunos ensayos se ha planteado la posibilidad de un exceso de riesgo del cáncer. En el metanálisis de la Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, no se encontraron indicios de un efecto sobre las muertes debidas al cáncer. Tampoco se obtuvieron datos de un mayor riesgo de contraer cáncer (RR: 1,00; IC del 95%: 0,95 a 1,06; P = 0,9), de una incidencia excesiva de cáncer con el aumento de la duración del tratamiento ni de un exceso de cáncer en algún lugar específico (303). Sin embargo, en el estudio PROSPER, los nuevos diagnósticos de cáncer fueron más frecuentes en los pacientes tratados con pravastatina (RR: 1,25; IC del 95%: 1,05 a 1,51; P = 0,02), lo que aparentemente respalda la preocupación inicial acerca de los posibles efectos carcinógenos del tratamiento con estatinas (325). En el estudio HPS (Heart Protection Study) (341), el 28% de la población estudiada

(5.806 pacientes) tenía más de 70 años. La reducción de los episodios vasculares graves fue tan marcada en estos pacientes ancianos como en los menores de 65 años. Sin embargo, hubo un exceso aparente de cáncer cutáneo distinto del melanoma en el grupo tratado con simvastatina en comparación con el grupo del placebo (2,4% frente al 2,0%; $P = 0,06$). En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (342), contrajeron cáncer de piel distinto del melanoma 21 pacientes del grupo de las estatinas y 7 en el grupo del placebo. En el estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) (343), en el que se utilizó la pravastatina, la aparición de 12 casos de cáncer de mama en el grupo tratado con estatinas, en comparación con el grupo de placebo, se atribuyó al azar. En términos generales, no hay pruebas estadísticamente significativas de que el tratamiento con estatinas aumente la incidencia del cáncer.

Ningún tratamiento está completamente exento de efectos adversos. El tratamiento de las personas con mayor riesgo aportará el mayor beneficio; el tratamiento de los pacientes que no estén en alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares puede exponerlos a los efectos adversos sin aportarles un gran beneficio. Dado que los efectos colaterales hepáticos y musculares dependen de la dosis (340), los regímenes con estatinas en dosis altas que se evaluaron en algunos ensayos (344) tendrán peor perfil de efectos secundarios cuando se apliquen a pacientes tratados en la práctica clínica diaria.

Otros medicamentos hipolipemiantes

Los fibratos se usan principalmente para bajar los triglicéridos y elevar las concentraciones bajas de HDL. También tienen un efecto de reducción del C-LDL. Los resultados de un ensayo de la prevención primaria y dos ensayos de la prevención secundaria (345-347) apoyan la idea de que la reducción de los triglicéridos y la elevación del C-HDL ofrecen beneficios desde el punto de vista cardiovascular que, al menos en parte, son independientes de la reducción del C-HDL.

El ácido nicotínico es un medicamento que eleva eficazmente el C-HDL. Un metanálisis de 53 ensayos en los que se usaron fibratos y 30 ensayos que utilizaron niacina mostró que cada fármaco redujo significativamente el colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos y aumentó el C-HDL (348). Los fibratos redujeron el riesgo de episodios coronarios graves un 25% y la niacina un 27% (349)

Control del tratamiento

Algunas directrices recomiendan que el objetivo del tratamiento sea la reducción del colesterol total y del C-LDL por debajo de valores aconsejables concretos, por ejemplo, en el caso del colesterol total a < 5 mmol/l (190 mg/dl) y en caso del C-LDL a < 3 mmol/l (115 mg/dl) (350). Sin embargo, estudios recientes no han descubierto una concentración de colesterol por debajo de la cual no se encuentre ningún beneficio, lo que indica que tomar una dosis de una estatina validado en un ensayo es más importante que pretender alcanzar

una concentración de colesterol dada (321). Por lo tanto, en entornos con recursos limitados es posible que no sea necesario hacer un control continuo de las concentraciones de lípidos en sangre.

Los ensayos de prevención primaria (320, 322, 323) han demostrado que los pacientes con el mayor riesgo total de sufrir episodios cardiovasculares obtuvieron el mayor beneficio del tratamiento con estatinas. Por tanto, el tratamiento se orientará al grupo con el mayor riesgo total, y no simplemente a los que tienen las mayores concentraciones de lípidos. La importancia relativa de las consideraciones de los recursos y las preferencias de los pacientes aumentará a medida que disminuya el riesgo cardiovascular total.

6. Costo–efectividad, factibilidad e implicaciones en materia de recursos del tratamiento antihipertensivo y con estatinas

La relación costo–efectividad de un tratamiento está determinada por la relación entre el gasto y los beneficios obtenidos. Por otro lado, la prevalencia de una afección y el costo total de tratarla en un entorno específico determinan la asequibilidad. Dado que los recursos son limitados, es posible que ni siquiera un tratamiento económico sea asequible. Los dos determinantes principales de la relación costo–efectividad son el costo del tratamiento farmacológico y el riesgo cardiovascular inicial del paciente.

En el caso del tratamiento antihipertensivo, las principales clases de antihipertensivos son equivalentes en cuanto a la eficacia. Sin embargo, los diuréticos y los betabloqueadores, solos o en combinación, se asocian a una mayor incidencia de diabetes; por lo tanto, en las poblaciones con una creciente carga de diabetes, posiblemente sean preferibles otras clases de tratamiento antihipertensivo. En la mayor parte del mundo, un diurético es la opción más barata y por consiguiente suele ser el tratamiento más costo–efectivo. Sin embargo, en ciertas indicaciones ineludibles, otras clases de medicamentos aportarán beneficios adicionales y posiblemente sean más costo–efectivos pese a ser más costosos.

No hay datos confirmatorios que apoyen las afirmaciones de superioridad de un determinado fármaco en cada una de las principales clases. En consecuencia, el menos caro será el más costo–efectivo. En los pacientes con riesgo muy elevado de padecer enfermedades cardiovasculares, que obtienen grandes beneficios del tratamiento con varios medicamentos, incluso los medicamentos caros pueden ser costo–efectivos. A la inversa, el tratamiento de los pacientes con riesgo muy bajo de padecer enfermedades cardiovasculares puede ser económico solo si se usan fármacos antihipertensivos de bajo costo (316). A medida que envejecen las poblaciones, aumenta el número de personas de edad avanzada a quienes se les diagnostica hipertensión y que deben ser tratadas. En este grupo, el tratamiento a base de diuréticos es el más rentable; el tratamiento que incluye o bien atenolol o bien dosis bajas de reserpina ha resultado ser una estrategia relativamente barata para la prevención de los episodios cardiovasculares en ancianos con hipertensión sistólica aislada (351).

En el caso de los hipolipidemiantes, en general, los ensayos de la prevención primaria han aportado datos que prueban que la reducción de los lípidos con una estatina es justificable en función de riesgos y beneficios, y es costo–efectivo en sujetos con un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares ($\geq 20\%$ en los próximos 10 años, equivalente a un riesgo de cardiopatía coronaria $\geq 15\%$ en el mismo período [346]). La norma de tratamiento deberá especificar qué riesgo total de enfermedades cardiovasculares se determina como objetivo, considerando a cuántas personas será preciso tratar para evitar un episodio de enfermedad cardiovascular, la proporción de la población que precisa tratamiento, la razón costo–efectividad del tratamiento y el costo total. Además, habrá que evaluar el volumen de trabajo y los recursos económicos extra que se necesitarán para aplicar estrategias de prevención primaria, teniendo en cuenta que el tratamiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas debe seguir siendo la primera prioridad de un programa contra las enfermedades cardiovasculares.

En términos generales, los datos de costo–efectividad indican que es apropiado iniciar el tratamiento con estatinas en personas con un riesgo anual de cardiopatía coronaria $> 1,5\%$ (aproximadamente equivalente a un riesgo de cardiopatía coronaria en los próximos 10 años del 15% y a un riesgo de enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años del 20%). El costo estimado por año de vida ajustado en función de la calidad (AVAC) para el tratamiento con estatinas es menor en las cohortes con mayores niveles de riesgo y en las de edad menos avanzada. Aunque las personas mayores de 75 años obtienen menos beneficios del tratamiento con estatinas, dicho tratamiento es costo–efectivo en sujetos de todos los grupos de edad con un riesgo cardiovascular en los próximos 10 años $\geq 20\%$ (352, 353). A nivel nacional debe decidirse cuál es umbral de riesgo cardiovascular para el tratamiento, porque el hecho de que un valor liminar de riesgo sea costo–efectivo dependerá en gran medida de los recursos económicos disponibles; también dependerá del costo de las estatinas, que varía de un país a otro.

Actualmente no hay datos que apunten a la superioridad de una estatina sobre otras en lo que respecta a la reducción de los episodios cardiovasculares. Por lo tanto, si se toma la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas, por lo general se elegirá el menos costoso.

7. Control de la glucemia

Problema

¿El control de la glucemia reduce el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos?

Prueba

Las enfermedades cardiovasculares representan cerca del 60% de la mortalidad en los enfermos diabéticos. El riesgo de episodios cardiovasculares es dos a tres veces superior en pacientes con diabetes de tipo I o de tipo II (354, 355) y el riesgo es desproporcionadamente mayor en mujeres (354, 356). Después de un episodio cardiovascular, los pacientes con diabetes también tienen peor pronóstico que los no diabéticos (357, 358).

Datos epidemiológicos fidedignos también indican que la asociación entre la glucemia y las enfermedades cardiovasculares empieza antes de que se manifieste la diabetes (357-361). En un metanálisis de sujetos no diabéticos, los que presentaban las concentraciones de glucosa más elevadas tenían un riesgo relativo de episodios de enfermedad cardiovascular de 1,26 en comparación con los que tenían la menor glucemia. Esto indica que el riesgo cardiovascular aumenta a medida que se va alterando la tolerancia a la glucosa y luego evoluciona hacia la diabetes (362). Además, la regulación anormal de la glucosa tiende a producirse junto con otros factores de riesgo cardiovascular conocidos, como la obesidad central, la hipertensión arterial, las concentraciones bajas de C-HDL y la elevación de los triglicéridos (363, 364).

El ensayo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (365), que incluyó a 1.441 adultos jóvenes con diabetes de tipo I, demostró que el tratamiento intensivo para garantizar un buen control glucémico redujo sustancialmente el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares, neuropatía, nefropatía y retinopatía. Sin embargo, la diferencia en el número de episodios en los dos grupos no fue significativa. Entre los más de 1.300 voluntarios que siguieron participando en el estudio de seguimiento del DCCT, los que habían recibido el tratamiento enérgico sufrieron un 57% menos de episodios cardiovasculares graves —como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares— que quienes siguieron un tratamiento convencional (366).

El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) descubrió que el control glucémico en diabéticos de tipo II redujo la frecuencia de complicaciones microvasculares, como la ceguera, la amputación y la nefropatía terminal (367). Cada aumento del 1% en la concentración de HbA1c se asoció a un incremento del 14% de la incidencia de infarto de miocardio mortal o no mortal (368). Sin embargo, el tratamiento intensivo con sulfonilureas o insulina de los pacientes con diabetes de tipo II recién diagnosticada dio lugar a una reducción del 16% ($P = 0,052$) del riesgo relativo de infarto de miocardio en comparación con los pacientes tratados convencionalmente (367). El UKPDS llegó a la conclusión de que existe una relación directa entre el grado de glucemia y el riesgo de complicaciones diabéticas. No se encontró ningún “umbral” de glucemia que supusiera un cambio significativo en el riesgo de sufrir cualquiera de los desenlaces clínicos examinados. La tasa del aumento de microangiopatía con hiperglucemia fue mayor que el de la macroangiopatía. El estudio UKPDS también demostró que una reducción de la concentración de HbA1c del 0,9% por término medio, para un período de seguimiento de 10 años (mediana) después del diagnóstico de diabetes de tipo II se asociaba a una reducción significativa de las variables de valoración de afección microvascular, retinopatía y nefropatía (367).

Un estudio posterior indicó que el control estricto de la glucemia en diabéticos de tipo II, combinado con reducciones proyectadas de los lípidos sanguíneos y la presión arterial, redujo los episodios macrovasculares en diabéticos con microalbuminuria (369).

La metformina es segura y eficaz para el tratamiento de la diabetes de tipo II, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos. La función de los secretagogos de la insulina más nuevos, las tiazolidinodionas, se está evaluando todavía en ensayos clínicos. En la mayoría de las circunstancias, la metformina es el medicamento preferido para el

tratamiento inicial de pacientes obesos con diabetes de tipo II e hiperglucemia leve o moderada (370).

En cada paciente se considerará el riesgo de hipoglucemia a la hora de determinar qué nivel de HbA1c se pretende alcanzar, en especial en los tratados con insulina y los que padecen diabetes de tipo I. El personal sanitario debe ser consciente de que el control glucémico intensivo aumenta el riesgo de hipoglucemia. Las directrices para el tratamiento a menudo establecen metas terapéuticas con menor nivel del riesgo. Sin embargo, es importante establecer metas apropiadas para el paciente, haciendo esto cuando se tiene la consulta con él. Asimismo es importante reconocer que el cumplimiento terapéutico es mucho menor en el entorno asistencial habitual que en los ensayos clínicos. Es poco probable que se logren en la práctica clínica los resultados de los ensayos controlados, a menos que se tomen medidas específicas para mejorar el cumplimiento del tratamiento.

En resumen, un buen control glucémico debe ser una meta clave del tratamiento de la diabetes, a fin de retrasar la aparición y progresión de la microangiopatía y de la macroangiopatía. El tratamiento procurará lograr:

- una glucemia en ayunas de 4 a 7 mmol/l (72 a 126 mg/dl);
- concentración de HbA1c \leq 6,5%.

El primer método de control de la glucemia debe ser el régimen alimentario; si no fuera suficiente, se administrarán hipoglucemiantes orales, y más tarde insulina si fuera preciso. Se planteará la administración de estatinas a los diabéticos si se calcula que el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular es \geq 20% en los próximos 10 años (371).

8. Tratamiento con ácido acetilsalicílico

Problema

¿El tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico reduce el riesgo cardiovascular?

Prueba

Varios ensayos controlados aleatorizados (277, 372-377) y metanálisis (377-379) han evaluado la función del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. En términos generales, los resultados de los ensayos aleatorizados indicaron que, en comparación con el placebo, el ácido acetilsalicílico se asociaba a una reducción del 32% de infarto de miocardio (RR: 0,68; IC del 95%: 0,54 a 0,86; P = 0,001) y a un aumento no significativo del riesgo de padecer accidente cerebrovascular. La cifra de mujeres inscritas en la mayoría de estos ensayos fue demasiado reducida para que sea posible extraer conclusiones sólidas acerca de la función del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria en las mujeres. En el estudio Women's Health (376), se asignó aleatoriamente a mujeres \geq 45 años (n = 39.876) al tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas o al placebo; el seguimiento se prolongó durante 10 años. El ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto

significativo en el riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, el riesgo de accidente cerebrovascular en el grupo tratado fue un 17% menor (RR: 0,83; IC del 95% 0,69 a 0,99; $P = 0,04$). La razón de estos diferentes resultados en las mujeres quizá sea, sencillamente, que el estudio tenía grandes carencias de potencia en lo que respecta a algunos episodios de enfermedad cardiovascular, debido al menor riesgo total de enfermedad cardiovascular en las mujeres. No obstante, es preciso hacer más investigaciones.

Riesgos

El ácido acetilsalicílico duplica aproximadamente el riesgo de hemorragia digestiva. Una revisión de estudios de observación (380) indicó que el riesgo general de complicaciones graves del tubo digestivo es aproximadamente de 1 a 2 por 1.000 al año a los 60 años de edad. El exceso de riesgo atribuible al ácido acetilsalicílico es por tanto de 1 a 2 por 1.000 al año a los 60 años de edad. En consecuencia, en personas menores de 60 años no seleccionadas, el beneficio previsto en lo que respecta al infarto de miocardio (2 por 1.000 por año evitados) no supera al riesgo previsto de aumento de las hemorragias digestivas. Otros estudios de observación indicaron con toda claridad que el riesgo de hemorragia asociado al ácido acetilsalicílico aumenta sustancialmente en personas mayores, llegando a 7 por 1.000 por año a los 80 años de edad; por consiguiente, debe definirse claramente el equilibrio entre beneficios y riesgos antes de que se pueda recomendar el ácido acetilsalicílico a todos los ancianos.

Se calculó la tasa de exceso de accidente cerebrovascular hemorrágico asociado al uso de ácido acetilsalicílico en tres ensayos de prevención primaria, con los siguientes resultados: 0,20, 0,05 y 0,12 episodios hemorrágicos por 1.000 pacientes tratados y por año (372-374). En el ensayo HOT (Hypertension Optimal Treatment) y en el proyecto PPP (Primary Prevention Project) (277, 375), se produjeron aproximadamente 0,03 y 0,12 episodios hemorrágicos por cada 1.000 pacientes tratados cada año, respectivamente. El metanálisis de estos estudios (378) también encontró que el ácido acetilsalicílico se asociaba a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (OR: 1,4; IC del 95%: 0,9 a 2,0). Se han usado los cálculos de los efectos beneficiosos y perjudiciales del ácido acetilsalicílico para prever la repercusión del ácido acetilsalicílico en poblaciones de pacientes con diferentes niveles de riesgo de cardiopatía coronaria a los cinco años. En 1.000 pacientes con un riesgo del 5% (alto), sería previsible que el ácido acetilsalicílico previniera 14 episodios de cardiopatía coronaria y causara entre cero y dos accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; en pacientes con un riesgo de 3% (moderado), prevendría ocho episodios de cardiopatía coronaria y causaría entre cero y dos accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; y en pacientes con un riesgo de 1% (bajo), prevendría tres episodios de cardiopatía coronaria y causaría entre cero y dos accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (381). Un análisis similar que recurrió a los mismos estudios de prevención primaria calculó que los efectos respecto al accidente cerebrovascular hemorrágico eran similares, lo que confirma que el exceso absoluto de riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico atribuible al ácido acetilsalicílico es pequeño (alrededor de 0,1 por 1.000 al año) (382).

Relación de los beneficios con respecto a los riesgos

Cuando se considera el uso de ácido acetilsalicílico, deben compararse los beneficios y los posibles riesgos relacionados con su uso, en particular el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico, aunque también el de hemorragia digestiva. Un metanálisis de la Antiplatelet Trialists Collaboration demostró que, cuando el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular es bajo, los beneficios del ácido acetilsalicílico son similares a los riesgos de hemorragia grave y de accidente cerebrovascular hemorrágico grave, por lo que el ácido acetilsalicílico no está indicado (378). En personas en alto riesgo, la razón de los beneficios en función de los riesgos del tratamiento con ácido acetilsalicílico es favorable en algunos países europeos, Estados Unidos y Canadá, pero puede ser menos favorable en poblaciones con incidencia elevada de hemorragia digestiva o accidente cerebrovascular hemorrágico y con prevalencia baja de cardiopatía coronaria (377). En la práctica, los médicos deben considerar el probable perfil de beneficios en relación a los riesgos del individuo antes de usar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria.

Si no hubiera ninguna contraindicación (alergia o antecedentes de hemorragia digestiva), se recomienda administrar ácido acetilsalicílico en dosis baja (75 mg/d) a todos los pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares ($\geq 20\%$ en los próximos 10 años), a condición de que la presión arterial se mantenga en cifras $< 150/90$ mmHg.

9. Combinaciones de dosis fijas

Dado que muchos pacientes de alto riesgo se beneficiarían del tratamiento con varios medicamentos de eficacia comprobada en la reducción de la enfermedad cardiovascular, inicialmente se propuso la idea de un medicamento combinado, en el que se usaran formulaciones de dosis fijas de medicamentos eficaces, a fin de superar dos problemas: el deficiente cumplimiento terapéutico que plantea la toma de muchos comprimidos y las dosis inadecuadas que a menudo se recetan en la práctica clínica habitual (384). La idea se desarrolló aún más en el contexto de la búsqueda de estrategias preventivas eficaces para los países de ingresos bajos y medianos (385), y empezó a prestársele más atención a partir del artículo de Wald y Law (386) que describe una "polipíldora" de dosis fijas que incluiría una estatina, tres antihipertensivos a la mitad de la dosis (un betabloqueador, un diurético y un inhibidor de la ECA), ácido acetilsalicílico (75 mg) y ácido fólico (0,8 mg). La polipíldora se concibió como un medio para el tratamiento masivo de cualquier persona mayor de 55 años, independientemente del perfil de factores de riesgo o del riesgo cardiovascular total estimado. Se calculó que la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria sería del 88% y la de accidente cerebrovascular alcanzaría el 80%.

Es preciso realizar un examen profundo para determinar razonadamente qué componentes deben incluirse en una píldora combinada. Mientras que, por ejemplo, la eficacia del ácido acetilsalicílico en los hombres ha sido demostrada (387), el estudio de la salud de la mujer recientemente concluido no descubrió ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas o el infarto de miocardio mortal y no mortal entre los grupos de mujeres tratadas con 100 mg de ácido acetilsalicílico en días alternos y las que recibieron placebo (388). Además, aunque los datos de estudios observacionales apuntan a una posible asociación causal entre el aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína y las enfermedades cardiovasculares (389), cada vez son más los datos obtenidos en ensayos controlados aleatorizados que indican que no pueden confirmarse los efectos beneficiosos del ácido fólico que se habían previsto (390–392).

Al examinar los datos que apoyan el uso del tratamiento combinado, un artículo reciente de un grupo de trabajo comentaba que: a) es posible que se haya sobreestimado el efecto; b) el cumplimiento terapéutico puede ser deficiente en poblaciones sanas; c) es preciso realizar nuevos estudios de la eficacia, la eficacia real y de costo–efectividad; y d) deben examinarse los temas sociales y conductuales relacionados con la cobertura de la población, la adopción y el mantenimiento a largo plazo (393). Además, debe considerarse el efecto potencialmente perjudicial que una estrategia de medicación masiva tendría en las medidas de salud pública en toda la población para el control del tabaco y el fomento de la alimentación saludable y de la actividad física. En general, se coincide en la necesidad de investigación adicional sobre una formulación oral de tratamiento combinado y en la necesidad de una implicación sólida y continua en los programas de salud pública para la prevención de enfermedades cardiovasculares (394, 395).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ha autorizado una pastilla que contiene amlodipino y atorvastatina (con una serie de combinaciones de dosis) y que se ha comercializado a un precio ligeramente inferior al costo de los dos medicamentos por separado desde 2003.

Resulta tentadora la comercialización y venta directa de una polipíldora a las personas sin someterla a ensayo —así se evitarían los costos de la consulta clínica, la medición y calificación de los factores de riesgo y la prescripción individualizada de tratamiento—; sin embargo, se corre el riesgo de tratar en exceso a personas con bajo riesgo cardiovascular y de tratar deficientemente a sujetos con un riesgo sustancial. El uso de la polipíldora para tratar a personas que han sido clasificadas conforme a su riesgo cardiovascular total resulta atractivo, ya que simplificaría la selección de fármacos y aseguraría la administración de dosis predefinidas. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorizados han encontrado limitados datos probatorios de las ventajas de combinar tratamientos en una sola pastilla en comparación con el uso de varios medicamentos (396–399); por lo tanto, el uso de una asociación medicamentosa para tratar a las personas con niveles moderados de riesgo cardiovascular total quizá tenga ventajas, pero es preciso hacer estudios del cumplimiento terapéutico, los efectos secundarios y la eficacia real. En resumen, aunque una pastilla que combina varios medicamentos parece ser un medio prometedor para realizar un tratamiento orientado, plantea importantes desafíos que deberían tratarse si se quieren cumplir las afirmaciones que se han hecho al respecto.

10. Tratamiento hormonal

Problema

¿El tratamiento reconstitutivo hormonal reduce el riesgo cardiovascular?

Prueba

Con arreglo a los datos de los estudios de observación (400), el tratamiento hormonal se ha usado para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis y la demencia. Esta práctica se ha puesto en duda después de publicación de los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados, que no mostraron ninguna protección coronaria, y de la Women's Health Initiative (396), que indicó que el uso a largo plazo de estrógenos más progesterona se asociaba a mayor riesgo de cáncer y de enfermedades cardiovasculares.

Una revisión sistemática Cochrane (402) de 15 ensayos doble ciego y aleatorizados (que incluyeron a 35.089 mujeres de 41 a 91 años) examinó el efecto del tratamiento hormonal reconstitutivo a largo plazo en la mortalidad, la cardiopatía, la trombosis venosa profunda, el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio, el cáncer, la colecistopatía, las fracturas y la calidad de vida. Todos fueron ensayos controlados con placebo en los que se administraron a mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas estrógenos, con o sin progestágenos, durante al menos un año.

Los únicos beneficios estadísticamente significativos del tratamiento hormonal fueron la reducción de la incidencia de fracturas y de cáncer de colon con el uso a largo plazo. En las mujeres relativamente sanas, el tratamiento hormonal combinado continuo aumentó significativamente el riesgo de episodios coronarios y de trombosis venosa profunda (tras un año de uso), de accidente cerebrovascular (después de tres años), de cáncer de mama (al cabo de cinco años) y de colecistopatía. El tratamiento hormonal a largo plazo con estrógenos por sí solos también aumentó significativamente el riesgo de padecer accidente cerebrovascular y colecistopatía. En mujeres mayores de 65 años relativamente sanas que tomaban de forma continua tratamiento hormonal combinado, se encontró un aumento de la incidencia de demencia.

Referencias

1. *Preventing chronic disease: a vital investment*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005.
2. *Informe sobre la salud en el mundo 2002: Reducir los riesgos y promover una vida sana*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.
3. Lopez AD et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
4. Manuel DG et al. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ*. 2006;332:659-662.
5. World Health Organization. *Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations. Evidence-based recommendations for policy makers and health professionals*. Ginebra, 2003.
6. *Estrategia mundial para la prevención y el control de las enfermedades transmisibles*. Informe de la Directora General. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000 (Documento A53/14).
7. *Convenio marco de la OMS para la lucha antitabáquica*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003.
8. Resolución WHA57.17 de la Asamblea Mundial de la Salud. *Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.
9. Leeder S et al. *A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies*. Nueva York, The Center for Global Health and Economic Development, 2004.
10. *Secondary prevention of non-communicable diseases in low- and middle-income countries through community-based and health service interventions. Report of the Cambridge Meeting*. Organización Mundial de la Salud y Wellcome Trust, 2001.
11. *Cardiovascular disease prevention. Translating evidence into action*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005.
12. *WHO CVD risk management package for low-and medium-resource settings*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN 50: A guideline developers' handbook*. Sección 6: Forming guideline recommendations. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004
14. Schunemann HJ et al., ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):605-614.
15. Berenson GS et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1989;298(3):141-151.
16. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2002;21(2):213-237.
17. Mendis S et al. for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Research group. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization (WHO) and International Society and Federation of Cardiology Study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985-1995). *Prevention and Control*, 2005;1:3-15.
18. Tunstall-Pedoe H, ed. (del proyecto MONICA de la OMS) MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. *World largest study of heart disease, stroke, risk factors and population trends. 1979-2002*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003.
19. *Integrated management of cardiovascular risk: report of a WHO meeting*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.
20. Lewington S, Clarke R. Combined effects of systolic blood pressure and total cholesterol on cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2005;112:3373-3374.

21. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific Region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.
22. Baigent C et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78 (Epub 2005 Sep 27).
23. Turnbull F. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-1535.
24. Sever PS et al., ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158.
25. Lewington S et al., 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(9349):1903-1913.
26. Lawes CM et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21(4):707-716.
27. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282(24):2340-2346.
28. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419. Errata en: *BMJ*. 2003 Sep 13;327(7415):586. *BMJ*. 2006 Sep;60(9):823.
29. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15(6):967-978.
30. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation*. 2005;112(23):3547-3553.
31. Yusuf S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
32. Jackson R, Lynch J, Harper S. Preventing coronary heart disease. *BMJ*. 2006;332(7542):617-618.
33. WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet*. 1996;348(9038):1339-1342.
34. UK Department of Health. Preventing CHD in high-risk patients. En: *Coronary heart disease: National Service Framework for Coronary Heart Disease - Modern standards and service models*. Capítulo 2. Londres, 2000 (http://www.nhis.info/nhis_resources/chdchapter2).
35. Wilson PW et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847.
36. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-315.
37. Conroy RM et al., SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
38. Ferrario M et al.. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol*. 2005;34(2):413-421.

39. Wallis EJ et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of the new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ*. 2000;320:671-676.
40. Williams B et al., BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*. 2004;328(7440):634-640.
41. British Heart Foundation. *Updated guidelines on CVD Risk assessment*. Factfile 08/2004 (<http://www.bhf.org.uk/professionals/index.asp?secID=15&secondlevel=471&thirdlevel=970&artID=5446>).
42. McCormack JP, Levine M, Rango RE. Primary prevention of heart disease and stroke: a simplified approach to estimating risk of events and making drug treatment decisions. *Can Med Assoc J*. 1997;157:422-428.
43. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular risk-benefit prediction guide. *BMJ*. 2000;320:709-710.
44. Wood D et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):199-270.
45. D'Agostino RB Sr et al. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-187.
46. Marrugat J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634-638.
47. Brindle P et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327(7426):1267.
48. Liu J et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA*. 2004;291(21):2591-2599.
49. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Central obesity and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific Region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3):287-92.
50. Jackson R et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 2005;365(9457):434-441.
51. Reavan GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
52. Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated risk factors. *Am J Epidemiol*. 2000;152:908-911.
53. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnostic and classification of diabetes mellitus*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999.
54. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Informe final. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
55. Einhorn D et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-252.
56. Balkau B, Charles MA, for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1999;16:442-443.
57. American Diabetes Association Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl I):S33-S49.
58. Grundy SM et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 2005;112:2735-2752.

59. Laaksonen DE et al. Metabolic syndromes and development of diabetes mellitus: applications and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1070-1077.
60. Girman CJ et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.* 2004;93:136-141.
61. Levantesi G et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):277-283.
62. Koren-Morang N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack. A prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*, 2005;36:1366-1371.
63. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia.* 2006;49(1):41-48.
64. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2005;48(9):1679-1683.
65. Orchard TJ et al. for the Diabetes Prevention Program Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611-619.
66. Dangel DR et al. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens.* 1998;11:1405-1412.
67. Su H-Y et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*, 1995;8:1067-1071.
68. Watkins L et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Int Med*, 2003;163:1889-1895.
69. Perseghin G et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med*, 1996;335:1357-1362.
70. Devlin JT. Effects of exercise in insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 1992;15:1690-1693.
71. Stewart KJ et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med.* 2005;28(1):9-18.
72. Pepine CJ et al. A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(21):2805-2816.
73. Lindholm LH et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: Results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE Study). *J Hypertension.* 2003;8:1563-1574.
74. The ALLHAT officers and coordinators for ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-2997.
75. Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003.
76. Ballantyne CM et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) group. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation.* 2001;104:3046-3051.

77. Rubins HB et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med.* 2002;162:2597-2604.
78. Pyörälä K et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. Subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.* 2004;27:1735-1740.
79. Deedwania PC et al. Effects of rovastatin, atorvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;95:360-366.
80. Stender S et al. on behalf of the MERCURY I study group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:430-438.
81. Shepherd J, Betteridge J, Gaal LV on behalf of a European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res and Opin.* 2005;21(5):665-682.
82. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996;28:323-333.
83. 1999 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151-183.
84. *Affordable technology.* Blood pressure measuring devices for low resource settings. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005
85. De Backer G et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24(17):1601-1610.
86. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a joint WHO/FAO expert consultation.* Ginebra, Organización Mundial de la salud, 2003 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, n.º 916).
87. Pearson TA et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002;106(3):388-391.
88. Mosca L et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation.* 2004;109(5):672-693.
89. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med.* 1998;20(4):441-448.
90. Stevens VJ et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):1-11.
91. Leiter LA et al.. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 2. Recommendations on obesity and weight loss. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ.* 1999;160(9 Suppl):S7-12.
92. Neter JE et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878-884 (Epub 2003 Sep 15).
93. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med.* 2000;30(3):193-206.

94. Whelton SP et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.
95. Xin X et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001;38(5):1112-1117.
96. Sacks FM et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
97. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):643S-651S.
98. Whelton PK et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA.* 1998;279(11):839-846.
99. Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin Nephrol.* 1999;19(5):494-499
100. Tuomilehto J et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-1350.
101. Knowler WC et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
102. Norris SL et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005270.
103. Hooper L et al. Reduced or modified dietary fat for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002137.
104. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(1):5-19.
105. Stefanick ML et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998;339(1):12-20.
106. Ebrahim S, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001561.
107. Cook NR et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155(7):701-709.
108. Kawachi I et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 1993;119(10):992-1000.
109. Kawachi I et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA.* 1993;269(2):232-236.
110. Kawachi I et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med.* 1994;154(2):169-175.
111. Lam TH et al. Smoking, quitting, and mortality in a Chinese cohort of retired men. *Ann Epidemiol.* 2002;12(5):316-320.
112. Godtfredsen NS et al. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):994-1001.
113. Wannamethee SG et al. Lifestyle and 15-year survival free of heart attack, stroke, and diabetes in middle-aged British men. *Arch Intern Med.* 1998;158(22):2433-2440.

114. Levy DT, Nikolayev L, Mumford E. Recent trends in smoking and the role of public policies: results from the SimSmoke tobacco control policy simulation model. *Addiction*. 2005;100(10):1526-1536.
115. Community intervention trial for smoking cessation (COMMIT): II. Changes in adult cigarette smoking prevalence. *Am J Public Health*. 1995;85(2):193-200.
116. Office on Smoking and Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. *The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General*. Atlanta, GA, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1990 (n.º de publicación DHHS [CDC] 90-8416).
117. Qiao Q et al. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1621-1626.
118. Jacobs DR Jr et al. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):733-740.
119. Ben-Shlomo Y et al. What determines mortality risk in male former cigarette smokers? *Am J Public Health*. 1994;84(8):1235-1242.
120. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519 (publicación en línea, 22 de junio de 2004).
121. Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(2):101-112.
122. Asplund K. Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45(5):383-394.
123. Asplund K et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men: a nested case-control study. *Stroke*. 2003;34(7):1754-1759 (publicación en línea, 29 de mayo de 2003).
124. Gupta R, Gurm H, Bartholomew JR. Smokeless tobacco and cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1845-1849.
125. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001188.
126. Gorin SS, Heck JE. Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2012-2022.
127. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000165.
128. Stead LF, Lancaster T, Perera R. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002850.
129. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001292.
130. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001007.
131. Ashenden R, Silagy C, Weller D. A systematic review of the effectiveness of promoting lifestyle change in general practice. *Fam Pract*. 1997;14(2):160-176.
132. Silagy C et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD000146.
133. Silagy C et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146.
134. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000031. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD000031, 2002 y 2003

135. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.*; (1-3):CD000031, 2002 y 2003
136. Jorenby DE et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999;340(9):685-691.
137. Wagena EJ, Knipschild P, Zeegers MP. Should nortriptyline be used as a first-line aid to help smokers quit? Results from a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2005;100(3):317-326.
138. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ.* 1997;315(7114):973-980.
139. He J et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med.* 1999;340(12):920-926.
140. Levy DT et al. Increasing taxes to reduce smoking prevalence and smoking attributable mortality in Taiwan: results from a tobacco policy simulation model. *Tobacco Control.* 2005;14(Suppl 1):45-50.
141. Grundy SM et al. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for reducing raised levels of plasma cholesterol in man. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(6):965-969.
142. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(8):911-919
143. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Ann Rev Nutr.* 1995;15:473-493.
144. Katan MB et al. Dietary trans fatty acids and their impact on plasma lipoproteins. *Can J Cardiol.* 1995;11(Suppl G):36G-38G.
145. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002;288(20):2569-2578.
146. Mensink RP. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(5 Suppl):711S-714S.
147. Howell WH et al. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1747-1764.
148. Kris-Etherton PM et al. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(6):1009-1015.
149. Lichtenstein AH et al. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1933-1940.
150. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med.* 1990;323(7):439-445.
151. Sundram K et al. Trans (elaidic) fatty acids adversely affect the lipoprotein profile relative to specific saturated fatty acids in humans. *J Nutr.* 1997;127(3):514S-520S.
152. Pietinen P et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):876-887.
153. Hu FB et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1491-1499.
154. Kasim-Karakas SE et al. Changes in plasma lipoproteins during low-fat, high-carbohydrate diets: effects of energy intake. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6):1439-1447.
155. Laaksonen DE et al. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med.* 2005;165(2):193-199.
156. Mattson FH, Erickson BA, Kligman AM. Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr.* 1972;25(6):589-594.

157. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 1984;40(2):351-359.
158. Clarke R et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ.* 1997;314(7074):112-117.
159. Katan MB et al. Existence of consistent hypo- and hyper-responders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol.* 1986;123(2):221-234.
160. Hooper L et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ.* 2001;322(7289):757-763.
161. Mozaffarian D et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation.* 2005;111(2):157-164 (publicación en línea, 3 de enero de 2005).
162. Oh K et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(7):672-679.
163. Whelton SP et al. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1119-1123.
164. He K et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109(22):2705-2711.
165. He K et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke.* 2004;35(7):1538-1542 (publicación en línea, 20 de mayo de 2004).
166. Hu FB et al. Fish and long-chain omega 3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation.* 2003;107(14):1852-1857 (publicación en línea, 31 de marzo de 2003).
167. Demaison L, Moreau D. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease-related mortality: a possible mechanism of action. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59(3):463-477.
168. Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003;23:151.
169. Bucher HC et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2002;112(4):298-304.
170. Hooper L et al., UK Heart Health and Thoracic Dietitians Specialist Group of the British Dietetic Association. Dietetic guidelines: diet in secondary prevention of cardiovascular disease (first update, June 2003). *J Hum Nutr Diet.* 2004;17(4):337-349.
171. Burr ML et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(2):193-200.
172. Hooper L et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003177.
173. Stamler J et al. Findings of the International Cooperative INTERSALT study. *Hypertension.* 1991;17 (Suppl 1):15-19 .
174. Tuomilehto J et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet.* 2001;357(9259):848-851.
175. Nagata C et al. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke.* 2004;35(7):1543-1547 (Epub 2004).
176. Cohen HW et al. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med.* 2006;119(3): 275, e7-14.
177. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(Suppl 2):643S-651S.

178. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med.* 1997;157(6):657-667.
179. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens.* 2002;16(11):761-770.
180. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004937.
181. Hooper L et al. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003656.
182. Sacks FM et al., DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
183. Ramsay L et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens.* 1999;13(9):569-592.
184. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):1-13.
185. Joshipura KJ et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2001;134(12):1106-1114.
186. Hung HC et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(21):1577-1584.
187. Steffen LM et al. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):383-390.
188. Sauvaget C et al. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke.* 2003;34(10):2355-2360 (publicación en línea, 18 de septiembre de 2003).
189. Pereira MA et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):370-376.
190. Brunner E et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005;4:CD002128.
191. Powell KE, Blair SN. The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(7):851-856.
192. Abbott RD et al. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1994;139(9):881-893.
193. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1996;143(9):860-869.
194. Manson JE et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1999;341(9):650-658.
195. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet.* 1998;351(9116):1603-1608.
196. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med.* 2001;31(2):101-114.
197. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2004;26(5):407-418.
198. Wendel-Vos GC et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol.* 2004;33(4):787-798 (publicación en línea, 27 de mayo de 2004).

199. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475-2481 (publicación en línea, 18 de septiembre de 2003).
200. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4):612-628.
201. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46(4):667-675 (publicación en línea, 12 de septiembre de 2005).
202. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23(2):251-259.
203. Rogers MA. Acute effects of exercise on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 1989;21(4):362-368.
204. Schneider SH et al. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1800-1810.
205. Whelton SP et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.
206. Wei M et al. Changes in lipids associated with change in regular exercise in free-living men. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(10):1137-1142.
207. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking and non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol*. 2005;8(2):102-107.
208. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005;29(8):881-893.
209. Gautier JF. Physical activity and type 2 diabetes. *Rev Med Liege*. 2005;60(5-6):395-401.
210. Wei M et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):605-611.
211. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475-2481 (publicación en línea, 18 de septiembre de 2003).
212. Health Development Agency, Department of Health. *The effectiveness of public health interventions for increasing physical activity among adults. A review of reviews*. A report from the Chief Medical Officer. Londres, 2004 (http://www.hda.nhs.uk/documents/physicalactivity_evidence_briefing.pdf).
213. Hillsdon M, Foster C, Thorogood M. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003180.
214. Eakin EG, Glasgow RE, Riley KM. Review of primary care-based physical activity intervention studies: effectiveness and implications for practice and future research. *J Fam Pract*. 2000;49:158-168.
215. McGee DL, Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005;15(2):87-97.
216. Ajani UA et al. Body mass index and mortality among US male physicians. *Ann Epidemiol*. 2004;14(10):731-739.
217. Zhou BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases – report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci*. 2002;15(3):245-252.
218. Wilson PW et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-1872.
219. Calle EE et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-1638.

220. Hu G et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2212-2219.
221. Baik I et al. Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol*. 2000;152(3):264-271.
222. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-1209.
223. Avenell A et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2004 Aug;17(4):317-35.
224. Avenell A et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet*. 2004;17(4):293-316.
225. Norris SL et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD005270.
226. Neter JE et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-884 (publicación en línea, 15 de septiembre de 2003).
227. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997;157(6):657-667.
228. Aucott L et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45(6):1035-1041.
229. Blair SN, Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(11 Suppl):S646-S662.
230. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obes.Res*. 1998;6 (Suppl 2):51S-209S.
231. Mulrow CD et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000484.
232. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *BMJ*. 1991;303(6802):565-568.
233. Gronbaek M et al. Influence of sex, age, body mass index, and smoking on alcohol intake and mortality. *BMJ*. 1994;308(6924):302-306.
234. Poikolainen K. Alcohol and mortality: a review. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(4):455-465.
235. Doll R et al. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J*. 1997;18(1):23-25.
236. Berger K et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1557-1564.
237. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2001;30(4):724-729.
238. Corrao G et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*. 2000;95(10):1505-1523.
239. Mukamal KJ et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348(2):109-118.
240. Donaldson IM. Bon santé: is wine good for your health? *Int Med J*. 2004;34(5): 221-223.
241. Sesso HD. Alcohol and cardiovascular health: recent findings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(3):167-172.
242. Rimm EB et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319(7224):1523-1528.
243. Fillmore KM et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. *Addiction Research and Theory*. 2006:1-31.

244. Jackson R et al. Alcohol and ischaemic heart disease: probably no free lunch. *Lancet*. 2005;366(9501):1911-1912.
245. Goldberg IJ et al., Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(3):472-475.
246. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002;23(1):51-61.
247. Rosengren A et al., INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-962.
248. Gump BB et al. for the MRFIT Research Group. Depressive symptoms and mortality in men. *Stroke*. 2005;36:98.
249. Rozanski A et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637-651.
250. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*. 1999;318(7196):1460.
251. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-2217.
252. Lett HS et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66:305-315.
253. Jones DA, West RR. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: Multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 1996;313(7071):1517-1521.
254. Berkman LF et al., Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICHED). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHED) randomized trial. *JAMA*. 2003;289:3106-3116.
255. Kivimäki M et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ*. 2002;325(7369):857.
256. Rumsfeld JS et al. History of depression, angina, and quality of life after acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2003;145(3):493-499.
257. Peter R, Siegrist J. Psychosocial work environment and the risk of coronary heart disease. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73(Suppl):S41-S45.
258. Glassman AH et al. for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288(6):701-709.
259. Bunker SJ et al. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust*. 2003;178(6):272-276.
260. Eng PM et al. Social ties and change in social ties in relation to subsequent total and cause-specific mortality and coronary heart disease incidence in men. *Am J Epidemiol*. 2002;155(8):700-709.
261. Hedblad B et al. Influence of social support on cardiac event rate in men with ischaemic type ST segment depression during ambulatory 24-h long-term ECG recording. The prospective population study 'Men born in 1914', Malmo, Sweden. *Eur Heart J*. 1992;13(4):433-139.

262. Orth-Gomer K, Rosengren A, Wilhelmsen L. Lack of social support and incidence of coronary heart disease in middle-aged Swedish men. *Psychosom Med.* 1993;55(1):37-43.
263. Macleod J et al. Psychological stress and cardiovascular disease: empirical demonstration of bias in a prospective observational study of Scottish men. *BMJ.* 2002;324(7348):1247-1251.
264. Collins R et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure. *Lancet.* 1990;335:827-838.
265. Godley P et al. Opportunities for improving the quality of hypertension care in a managed care setting. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(18):1728-1733.
266. Klungel OH, Seidell JC, de Boer A. Overestimation of the prevalence of hypertension in the population. *J Hypertens.* 1998;16(11):1702-1703.
267. Trilling JS, Froom J. The urgent need to improve hypertension care. *Arch Fam Med.* 2000;9(9):794-801.
268. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet.* 2000;355:1955-1964.
269. Van den Hoogen PC et al. Blood pressure and long-term coronary heart disease mortality in the Seven Countries study: implications for clinical practice and public health. *Eur Heart J.* 2000;21(20):1639-1642.
270. Vasan RS et al. Impact of high-normal pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-1297.
271. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153.
272. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6015 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
273. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. 1. *Chin Med J.* 1995;108:710-717.
274. Gueyffier F et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med.* 1997;126(10):761-767.
275. Bulpitt CJ et al. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2003;21(12):2409-2417.
276. Bulpitt C et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet.* 1999;353(9155):793-796.
277. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-1762.
278. Gamble G et al. Atherosclerosis and left ventricular hypertrophy: persisting problems in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:1389-1395.
279. Andersson OK et al. Survival in treated hypertension: follow up to study after two decades. *Br Med J.* 1998; 317:167-171.
280. Liu L et al. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study : a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2157-2172.
281. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 2000;85:251-255.
282. Brenner BM et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med.* 2001;345(12):861-869.
283. Parving HH et al. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-878.

284. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713.
285. Zanchetti A, Rui-lope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens*. 2002;20(11):2099-2110.
286. Psaty BM et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534-2544.
287. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-1535.
288. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretics: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attacks trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
289. Wing LM et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(7):583-592.
290. Lindholm LH et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-1010.
291. Dahölf B et al. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;266:895-906.
292. Staessen JA, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet*. 2005;366(9489):869-871.
293. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-1553.
294. Bradley HA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24(11):2131-2141.
295. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174(12):1737-1742.
296. Wysong C et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002003.
297. Cushman WC et al. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med*. 2000;160:825-831.
298. Radevski IV et al. Antihypertensive effect of low-dose hydrochlorothiazide alone or in combination with quinapril in black patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:713-721.
299. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia: Medical and minimally invasive treatment options. *N Engl J Med*. 1995;332(2):99-105.
300. Kramer AB et al. Sodium intake modifies the negative prognostic value of renal damage prior to treatment with ACE inhibitors on proteinuria induced by adriamycin. *Nephron Physiol*. 2006;103(1):43-52 (Epub 2005 Dec 12).
301. Losito A et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1604-1609 (publicación en línea, 3 de mayo de 2005).
302. Nieminen MS et al., ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384-416.

303. Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-1462.
304. Jafar TH et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135:138-139.
305. The SOLVD Investigators. 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.
306. Flather MD et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction. A systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1575-1581.
307. Lewis EJ et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2001;345(12):851-860.
308. Pitt B et al. 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.
309. Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against Atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
310. Granger CB, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-776.
311. Staessen JA et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757-764.
312. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
313. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA.* 1993;270(13):1589-1595.
314. Freemantle N et al. [beta] Blockade after myocardial infarction. Systematic review and regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-1737.
315. Yusuf S et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27(5):335-371.
316. Lindholm L et al. Cost-effectiveness analysis with defined budget: how to distribute resources for the prevention of cardiovascular disease? *Health Policy.* 1999;48(3):155-170.
317. *WHO Model Formulary.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004:290-304.
318. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-1307.
319. Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. **JAMA.** 1998;279(20):1615-1622.
320. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288(23):2998-3007.
321. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.

322. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158.
323. Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-696.
324. Holdaas H et al., Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2024-2031.
325. Packard CJ et al., PROSPER Study Group. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation*. 2005;112(20):3058-3065 (publicación en línea, 7 de noviembre de 2005).
326. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7267):983-986.
327. Frick M et al. Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-1245.
328. Lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-374.
329. Hebert PR et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313-321.
330. Salonen R et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*. 1995;92(7):1758-1764.
331. Vrečer M et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41(12):567-577.
332. Baigent C et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278.
333. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003;326(7404):1423.
334. Costa J et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;332(7550):1115-1124 (publicación en línea, 3 de abril de 2006).
335. Keech A et al., 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(9500):1849-1861.
336. Studer M et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):725-730.
337. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ*. 1994;308(6925):373-379.
338. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346(7):539-540.

339. The Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research. Office of Post Marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) *Safety Review. Consult: statins and hepatotoxicity. Drugs: atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin and simvastatin.* 5-1-2000.
340. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289(13):1681-1690.
341. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
342. Pedersen TR et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1996;156:2085–2092.
343. Sacks FM et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med.* 1996;355:1001-1009.
344. Nissen SE et al. for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-1565.
345. Erick MH et al. Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med,* 1987;317(20),1237-1245.
346. Secondary Prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate infarction prevention (BIP) study. *Circulation,* 2000;102(1):21-27.
347. Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs High- Density Lipoprotein Cholesterol intervention trial study group. *N Engl Med,* 1999;34 1 (6) 410-408.
348. Canner PL et al. Fifteen years mortality in Coronary drug project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol,* 1986;8(6): 1245-1255.
349. Birjm ohun RS et al. Efficacy and safety of high density lipoprotein cholesterol increasing compounds a meta analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol,* 2005;45;185-197,
350. Third joint task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2003;10(suppl 1): S1-S78
351. Chen GJ et al. A cost minimization analysis of diuretic-based antihypertensive therapy reducing cardiovascular events in older adults with isolated systolic hypertension. *Cost Eff Resour Alloc.* 2005;3(1):2.
352. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Statins for the prevention of cardiovascular events.* Technology Appraisal 94, 2006 (<http://guidance.nice.org.uk/TA94>).
353. Song SH, Brown PM. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabet Med.* 2004;21(3):238-245.
354. Eberly LE et al., Intervention Trial Research Group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care.* 2003;26:848-854.
355. Laing SP et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(6):760-765.
356. Manson JE et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 1991;151(6):1141-1147.
357. Malmberg K et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102:1014-1019.

358. Shindler DM et al. for the SOLVD investigators. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol.* 1996;77(11):1017-1020.
359. Khan SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003;46(1):3-19.
360. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 1999;48(11):2197-2203.
361. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2003;26:688-696.
362. Levitan EB et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2147-2155.
363. Lakka HM et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-2716.
364. Sattar N et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2000;108:414-419.
365. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.
366. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidmiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-2653.
367. 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.
368. Stratton IM et al. on behalf of the UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-412.
369. Gaede P et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disaese in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-393.
370. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(6):654-665.
371. *Management of type 2 diabetes - management of blood pressure and blood lipids.* Londres, National Institute for Clinical Excellence, 2002 (<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=38564>).
372. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 1989;321(3):129-135.
373. Peto R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6618):313-316.
374. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet.* 1998;351(9098):233-241.
375. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet.* 2001;357(9250):89-95.

376. Ridker PM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1293-1304.
377. Hayden M et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136(2):161-172.
378. Sanmuganathan PS et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart.* 2001;85(3):265-271.
379. Berger JS et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(3):306-313.
380. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(2):157-163.
381. Eidelman RS et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(17):2006-2010.
382. Morimoto T et al. Application of U.S. guidelines in other countries: aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. *Am J Med.* 2004;117(7):459-468.
383. 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.
384. *Secondary prevention of non-communicable diseases in low- and middle-income countries through community-based and health service interventions. Report of the Cambridge Meeting.* World Health Organization and Wellcome Trust, 2001.
385. Yusuf S et al. Global burden of cardiovascular diseases. Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation.* 2001;104:2855-2864.
386. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326:1419.
387. Eidelman R et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;163:2006-2010.
388. Ridker PM et al. A randomised trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-1304.
389. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325:1202-1206.
390. Toole J et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:565-575.
391. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *NEJM.* 2006;354:1567-1577.
392. Bona KH et al., the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *NEJM.* 2006;354:1578-1588.
393. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:593-599.
394. Mulrow C, Kussmaul W. The middle-aged and older American: wrong prototype for a preventive polypill? *Ann Intern Med.* 2005;142:467-468.
395. Fahey T, Brindle P, Ebrahim S. The polypill and cardiovascular disease. *BMJ.* 2005;330:1035-1036.
396. Conner J, Rafter N, Rogers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull WHO.* 2004;82:935-939.

397. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(3): CD004804 (DOI: 10.1002/14651858.CD004804).
398. Schedlbauer A et al. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(4):CD004371 (DOI: 10.1002/14651858.CD004371).
399. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:722-732.
400. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20(1):47-63.
401. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
402. Farquhar CM et al., the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004143.

Anexo 1

Estados Miembros de la OMS por subregión, clasificados según el estrato de mortalidad (basado en el Informe sobre la salud en el mundo 2002)

Subregión	Estados Miembros de la OMS
Región de África	
D	Argelia, Angola, Benin, Burkina Faso, Camerún, Cabo Verde, Chad, Comoras, Guinea Ecuatorial, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Madagascar, Malí, Mauritania, Mauricio, Níger, Nigeria, Santo Tomé y Príncipe, Senegal, Seychelles, Sierra Leona, Togo
E	Botswana, Burundi, República Centroafricana, Congo, Côte d'Ivoire, República Democrática del Congo, Eritrea, Etiopía, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibia, Rwanda, Sudáfrica, Swazilandia, Uganda, República Unida de Tanzania, Zambia, Zimbabwe
Región de las Américas	
A	Canadá, Cuba, Estados Unidos de América
B	Antigua y Barbuda, Argentina, Bahamas, Barbados, Belice, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, El Salvador, Granada, Guyana, Honduras, Jamaica, México, Panamá, Paraguay, República Dominicana, Saint Kitts y Nevis, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas, Suriname, Trinidad y Tabago, Uruguay, Venezuela
D	Bolivia, Ecuador, Guatemala, Haití, Nicaragua, Perú
Región del Mediterráneo Oriental	
B	Bahrein, Irán (República Islámica de), Jordania, Kuwait, Líbano, Jamahiriya Árabe Libia, Omán, Qatar, Arabia Saudita, República Árabe Siria, Túnez, Emiratos Árabes Unidos
D	Afganistán, Djibouti, Egipto, Iraq, Marruecos, Pakistán, Somalia, Sudán, Yemen

continuación...

^a Estratos de la mortalidad: A: Mortalidad infantil muy baja y mortalidad adulta muy baja; B: mortalidad infantil baja y mortalidad adulta baja; C: mortalidad infantil baja y mortalidad adulta alta; D: mortalidad infantil alta y mortalidad adulta alta; E: mortalidad infantil alta y mortalidad adulta muy alta.

Subregión	Estados Miembros de la OMS
Región de Europa	
A	Alemania, Andorra, Austria, Bélgica, Croacia, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Islandia, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, República Checa, San Marino, Suecia, Suiza
B	Albania, Armenia, Azerbaiyán, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Eslovaquia, Ex República Yugoslava de Macedonia, Georgia, Kirguistán, Polonia, Rumania, Serbia y Montenegro, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Uzbekistán
C	Belarús, Estonia, Hungría, Kazajstán, Letonia, Lituania, Federación de Rusia, República de Moldova, Ucrania
Región de Asia Sudoriental	
B	Indonesia, Sri Lanka, Tailandia
D	Bangladesh, Bhután, India, Maldivas, Myanmar, Nepal, República Popular Democrática de Corea
Región del Pacífico Occidental	
A	Australia, Brunei Darussalam, Japón, Nueva Zelanda, Singapur
B	Camboya, China, Filipinas, Malasia, Mongolia, Fiji, Islas Cook, Islas Marshall, Islas Salomón, Kiribati, Micronesia (Estados Federados de), Nauru, Niue, Palau, Papua Nueva Guinea, República de Corea, República Democrática Popular Lao, Samoa, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Viet Nam

^a **Estratos de la mortalidad:** A: Mortalidad infantil muy baja y mortalidad adulta muy baja; B: mortalidad infantil baja y mortalidad adulta baja; C: mortalidad infantil baja y mortalidad adulta alta; D: mortalidad infantil alta y mortalidad adulta alta; E: mortalidad infantil alta y mortalidad adulta muy alta

Anexo 2

Proporción de la población en cada categoría de riesgo, por subregión^a de la OMS

Distribución de la población, por edad y sexo, según el riesgo total de enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años, en las 14 subregiones de la OM

Hombres					Mujeres				
Región de África: D									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	96,29%	86,26%	64,34%	42,57%	<10%	98,30%	83,30%	63,72%	42,39%
10-19,9%	3,28%	7,53%	12,67%	29,35%	10-19,9%	1,57%	12,14%	6,63%	19,97%
20-29,9%	0,12%	4,23%	11,83%	14,78%	20-29,9%	0,33%	3,36%	20,87%	13,19%
30-39,9%	0,28%	1,45%	7,61%	8,96%	30-39,9%	0,01%	0,68%	5,94%	19,80%
≥40%	0,40%	0,53%	3,54%	4,34%	≥40%	0,03%	0,42%	2,84%	4,65%
Región de África: E									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	96,05%	86,43%	73,26%	57,98%	<10%	95,38%	83,33%	68,90%	56,83%
10-19,9%	1,24%	7,49%	15,53%	28,08%	10-19,9%	4,22%	11,93%	1,48%	18,42%
20-29,9%	1,45%	4,21%	7,18%	10,10%	20-29,9%	0,03%	3,39%	17,18%	20,83%
30-39,9%	0,75%	1,40%	2,77%	2,93%	30-39,9%	0,33%	0,98%	1,84%	2,31%
≥40%	0,51%	0,47%	1,28%	0,91%	≥40%	0,04%	0,36%	0,59%	1,62%
Región de las Américas: A									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	96,00%	69,27%	19,27%	3,15%	<10%	98,18%	86,91%	50,90%	15,84%
10-19,9%	2,23%	17,18%	35,27%	18,76%	10-19,9%	1,18%	6,45%	27,03%	32,09%
20-29,9%	0,51%	5,14%	13,69%	23,86%	20-29,9%	0,40%	3,51%	8,50%	20,47%
30-39,9%	0,29%	2,95%	12,83%	20,31%	30-39,9%	0,05%	1,10%	5,69%	11,66%
≥40%	0,56%	5,45%	18,94%	33,92%	≥40%	0,19%	2,03%	8,69%	19,93%

^a Véase en el anexo 2 una definición de las subregiones.

Hombres					Mujeres				
Región de las Américas: B									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	97,08%	77,25%	39,76%	16,74%	<10%	97,51%	85,66%	59,37%	17,52%
10-19,9%	1,92%	12,8%	29,87%	37,97%	10-19,9%	1,75%	7,45%	20,29%	35,71%
20-29,9%	0,57%	4,51%	11,14%	22,04%	20-29,9%	0,43%	2,67%	7,39%	21,49%
30-39,9%	0,22%	2,15%	7,93%	9,32%	30-39,9%	0,11%	1,32%	6,01%	9,27%
≥40%	0,21%	3,27%	11,31%	13,93%	≥40%	0,20%	2,91%	6,94%	16,01%
Región de las Américas: D									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	98,65%	89,86%	66,86%	35,78%	<10%	98,38%	90,09%	68,94%	36,96%
10-19,9%	1,13%	5,30%	21,35%	36,12%	10-19,9%	1,12%	3,79%	15,79%	32,83%
20-29,9%	0,14%	2,59%	6,17%	15,74%	20-29,9%	0,22%	4,50%	10,91%	11,56%
30-39,9%	0,01%	1,32%	3,39%	5,74%	30-39,9%	0,22%	0,93%	2,60%	12,87%
≥ 40%	0,07%	0,93%	2,23%	6,62%	≥ 40%	0,06%	0,69%	1,76%	5,78%
Región del Mediterráneo Oriental: B									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	99,08%	83,91%	34,55%	8,60%	<10%	99,23%	81,68%	24,27%	2,81%
10-19,9%	0,72%	7,81%	28,47%	34,16%	10-19,9%	0,54%	9,22%	32,00%	29,45%
20-29,9%	0,07%	3,74%	11,67%	20,60%	20-29,9%	0,13%	3,11%	19,66%	28,73%
30-39,9%	0,10%	2,20%	9,14%	11,64%	30-39,9%	0,07%	3,13%	8,00%	14,84%
≥ 40%	0,03%	2,33%	16,18%	25,00%	≥ 40%	0,02%	2,85%	16,08%	24,17%
Región del Mediterráneo Oriental: D									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	99,08%	83,91%	34,55%	8,60%	<10%	99,01%	84,43%	46,54%	14,49%
10-19,9%	0,72%	7,81%	28,47%	34,16%	10-19,9%	0,67%	9,18%	26,62%	34,28%
20-29,9%	0,07%	3,74%	11,67%	20,60%	20-29,9%	0,16%	3,79%	11,35%	19,32%
30-39,9%	0,10%	2,20%	9,14%	11,64%	30-39,9%	0,10%	1,28%	8,04%	12,99%
≥ 40%	0,03%	2,33%	16,18%	25,00%	≥ 40%	0,06%	1,32%	7,45%	18,92%

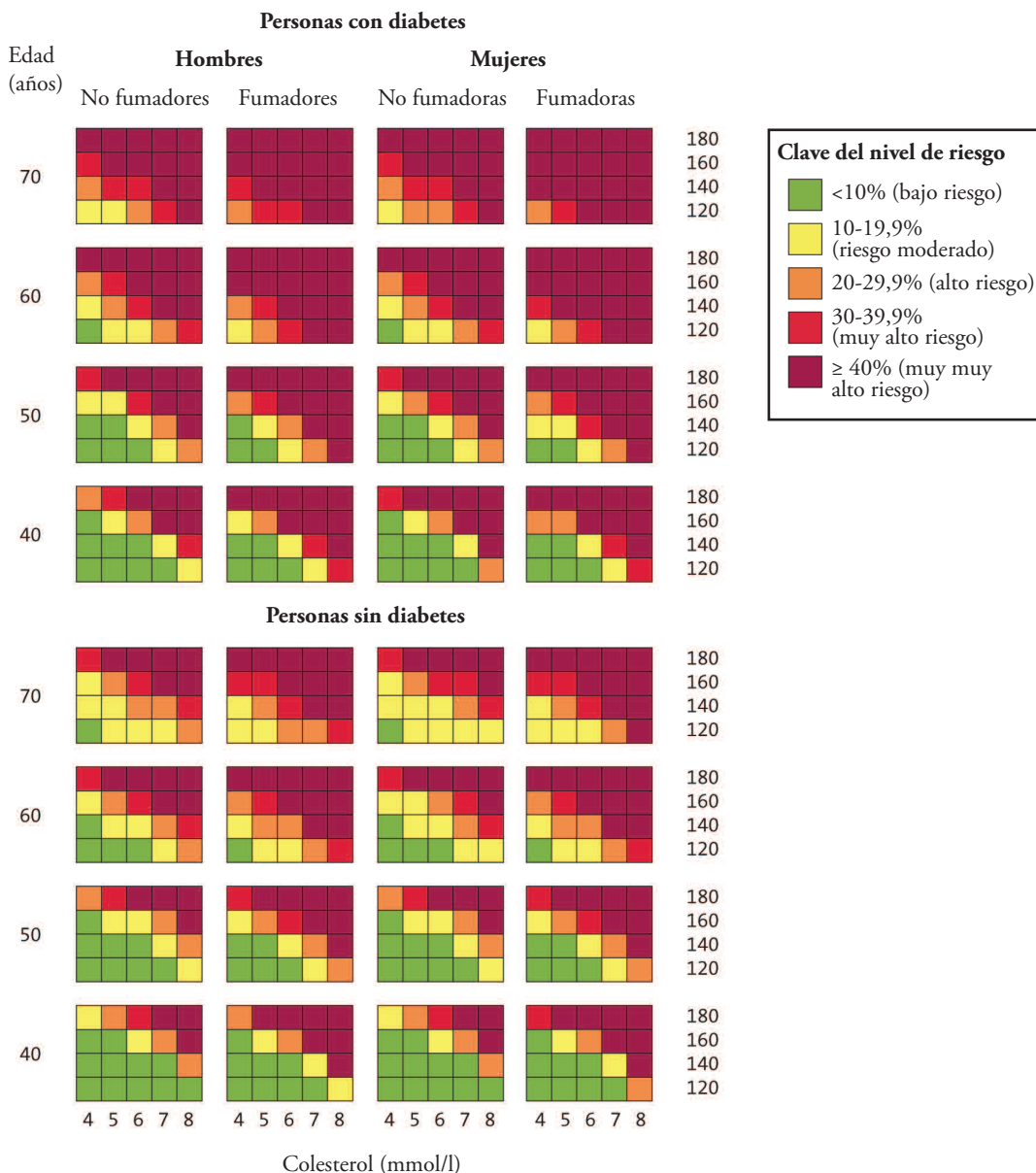
Hombres					Mujeres				
Región de Europa: A									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	98,11%	82,59%	40,17%	8,54%	<10%	99,32%	94,50%	65,76%	22,27%
10-19,9%	1,63%	10,78%	30,40%	31,03%	10-19,9%	0,53%	3,54%	23,75%	34,31%
20-29,9%	0,10%	3,87%	13,29%	22,60%	20-29,9%	0,10%	1,64%	7,70%	22,73%
30-39,9%	0,00%	1,75%	6,88%	12,44%	30-39,9%	0,04%	0,29%	1,55%	8,77%
≥ 40%	0,15%	1,02%	9,25%	25,39%	≥ 40%	0,01%	0,03%	1,24%	11,92%
Región de Europa: B									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	95,99%	76,50%	35,12%	14,75%	<10%	97,44%	83,87%	53,78%	29,44%
10-19,9%	2,02%	7,84%	26,21%	29,32%	10-19,9%	1,49%	7,77%	14,83%	19,99%
20-29,9%	1,10%	6,72%	10,56%	14,01%	20-29,9%	0,61%	6,44%	20,61%	27,80%
30-39,9%	0,48%	4,81%	11,45%	19,84%	30-39,9%	0,22%	0,87%	5,25%	9,78%
≥ 40%	0,40%	4,13%	16,67%	22,09%	≥ 40%	0,24%	1,05%	5,54%	12,99%
Región de Europa: C									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	92,57%	69,69%	13,59%	4,30%	<10%	97,30%	79,51%	48,02%	16,78%
10-19,9%	5,06%	10,54%	28,02%	14,20%	10-19,9%	1,73%	11,68%	16,24%	24,24%
20-29,9%	1,05%	6,07%	18,10%	22,81%	20-29,9%	0,47%	5,66%	13,26%	7,10%
30-39,9%	0,01%	4,77%	8,39%	17,58%	30-39,9%	0,37%	2,72%	10,94%	25,75%
≥ 40%	1,30%	8,93%	31,90%	41,11%	≥ 40%	0,13%	0,44%	11,54%	26,14%
Región de Asia Sudoriental: B									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	97,43%	85,78%	56,81%	32,84%	<10%	98,71%	89,35%	67,86%	41,82%
10-19,9%	1,54%	6,60%	22,50%	35,43%	10-19,9%	1,06%	6,52%	12,54%	29,34%
20-29,9%	0,65%	3,48%	10,47%	18,20%	20-29,9%	0,02%	2,11%	10,28%	15,55%
30-39,9%	0,17%	2,04%	4,68%	5,70%	30-39,9%	0,15%	1,35%	4,50%	8,98%
≥ 40%	0,20%	2,09%	5,55%	7,84%	≥ 40%	0,07%	0,67%	4,82%	4,31%

Hombres					Mujeres				
Región de Asia Sudoriental: D									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	97,99%	83,02%	35,97%	10,17%	<10%	98,39%	84,58%	29,80%	6,64%
10-19,9%	1,30%	7,45%	27,48%	44,02%	10-19,9%	0,65%	8,72%	38,52%	40,66%
20-29,9%	0,25%	4,41%	14,32%	14,42%	20-29,9%	0,74%	3,39%	12,45%	22,95%
30-39,9%	0,23%	2,13%	9,48%	15,00%	30-39,9%	0,09%	0,28%	6,97%	14,25%
≥ 40%	0,24%	2,99%	12,75%	16,39%	≥ 40%	0,13%	3,03%	12,26%	15,50%
Región del Pacífico Occidental: A									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	97,86%	83,88%	48,59%	15,61%	<10%	99,10%	91,88%	73,60%	38,30%
10-19,9%	1,45%	7,22%	24,64%	36,44%	10-19,9%	0,64%	6,32%	20,06%	33,76%
20-29,9%	0,34%	6,27%	14,46%	21,54%	20-29,9%	0,21%	1,18%	4,14%	19,03%
30-39,9%	0,24%	1,61%	5,95%	9,92%	30-39,9%	0,03%	0,45%	1,53%	4,15%
≥ 40%	0,11%	1,02%	6,37%	16,49%	≥ 40%	0,02%	0,16%	0,67%	4,77%
Región del Pacífico Occidental: B									
Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)				Categoría de riesgo	Grupo de edad (años)			
	<50	50-59	60-69	>70		<50	50-59	60-69	>70
<10%	98,92%	84,99%	49,54%	24,15%	<10%	99,16%	91,39%	72,72%	48,11%
10-19,9%	0,52%	8,72%	25,37%	39,98%	10-19,9%	0,58%	4,33%	7,54%	26,53%
20-29,9%	0,40%	2,51%	10,03%	14,25%	20-29,9%	0,16%	2,29%	13,00%	10,08%
30-39,9%	0,08%	1,25%	5,46%	9,20%	30-39,9%	0,08%	1,14%	3,65%	11,39%
≥ 40%	0,08%	2,53%	9,60%	12,43%	≥ 40%	0,02%	0,85%	3,09%	3,89%

Anexo 3

Ejemplo de diagrama de predicción del riesgo de la OMS/ISH, para ser usado cuando sea posible medir la concentración de colesterol

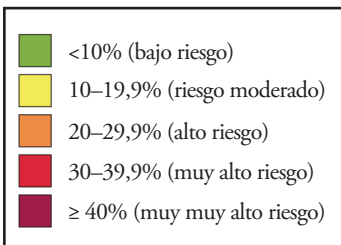
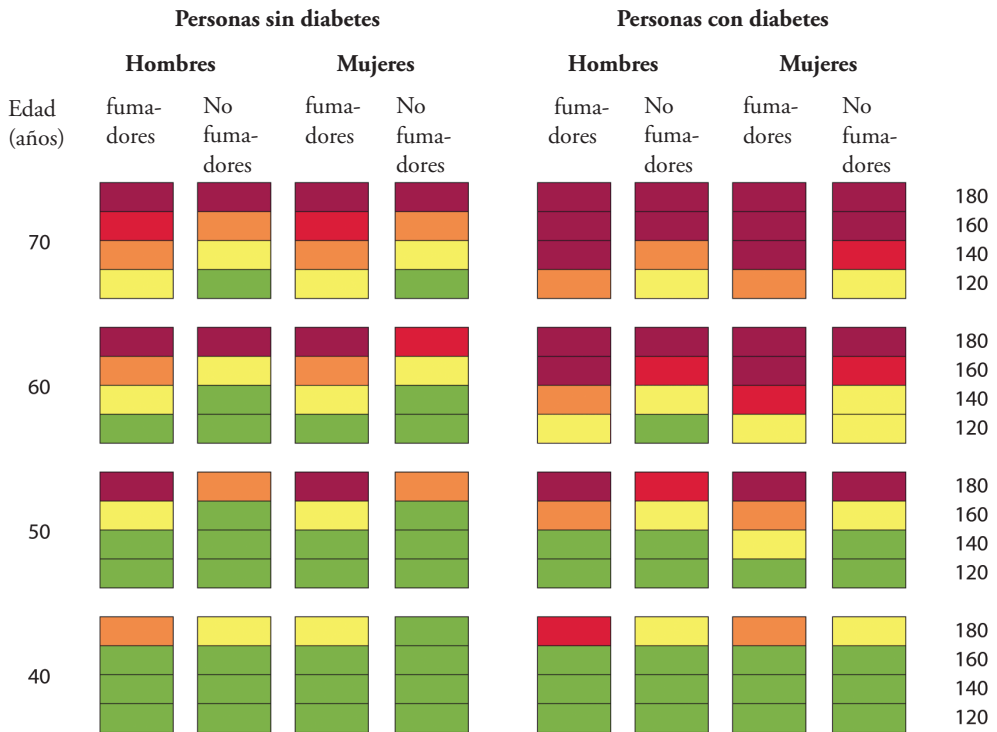
El siguiente diagrama indica el riesgo total en los próximos 10 años de sufrir un episodio cardiovascular mortal o no mortal (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), según la edad, el sexo, la presión arterial, la situación del sujeto respecto al consumo de tabaco, el colesterol total en sangre y la presencia o ausencia de diabetes, para la Región de la OMS de Asia Sudoriental, subregión D.



Anexo 4

Ejemplo de diagrama de predicción del riesgo de la OMS/ISH, para ser usado cuando no sea posible medir la concentración de colesterol

La siguiente tabla indica el riesgo total en los próximos 10 años de sufrir un episodio cardiovascular mortal o no mortal (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), según la edad, el sexo, la presión arterial, la situación del sujeto respecto al consumo de tabaco, el colesterol total en sangre y la presencia o ausencia de diabetes, para la Región de la OMS de Asia Sudoriental, subregión D.



Anexo 5

Métodos de elaboración de los diagramas de predicción del riesgo de la OMS/ISH

Se han creado previamente varias ecuaciones para predecir el riesgo absoluto individual de sufrir un episodio cardiovascular en un período especificado.^{a,b} La mayoría de estas ecuaciones se han obtenido a partir de poblaciones de origen caucásico de países desarrollados y no necesariamente son válidas en otras poblaciones.

El proyecto Comparative Risk Assessment (CRA, Evaluación Comparativa del Riesgo), realizado por la Organización Mundial de la Salud y descrito en el *Informe sobre la salud en el mundo 2002*^d, determinó la carga de morbilidad atribuible a importantes factores de riesgo seleccionados, como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la elevación del índice de masa corporal y el tabaquismo. Este proyecto incluía la recopilación y evaluación normalizada de datos sobre la prevalencia de factores de riesgo y el riesgo relativo según la subregión epidemiológica de la OMS. Los diagramas de predicción del riesgo de la OMS/ISH (véanse los anexos 3 y 4) se basaron en estos datos.

Se creó una cohorte hipotética para cada subregión de la OMS, que constaba de un millón de personas por cada grupo de edad y grupo de sexo, empleando para ello el programa informático estadístico Stata, versión 7.0.^e Se utilizaron los siguientes grupos de edad: 30-44, 45-59, 60-69 y 70-79 años. A las personas se les asignaron los valores correspondientes a los siguientes factores de riesgo cardiovascular: presión arterial sistólica, concentración total de colesterol en sangre y situación con respecto al tabaquismo (como variable de tipo sí/no), usando estimaciones de la prevalencia de factores de riesgo por subregiones de la OMS a partir del proyecto CRA. Se asignaron los valores de los factores de riesgo usando distribuciones logarítmicas normales de la media notificada y de la desviación estándar correspondientes a cada factor de riesgo. Las correlaciones entre las distribuciones de los factores de riesgo se basaron en la información de la cohorte de Asia-Pacífico.

^a D'Agostino RB et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from The Framingham Study. *Am Heart J.* 2000;139:272-281.

^b Conroy RM et al., SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.

^c Ezzati M et al., Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet.* 2003;362(9380):271-280.

^d *The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.

^e StataCorp, College Station, Texas 77845.

Los cálculos del riesgo relativo por aumento de unidad en factores de riesgo continuos, es decir, por milímetro de mercurio para la presión arterial sistólica y por milimol por litro para el colesterol total, así como para la presencia de tabaquismo se determinaron a partir del proyecto CRA (en gran parte a partir de estudios de cohortes prospectivos^{e, f}). Estos cálculos del riesgo relativo se aplicaron a la cohorte hipotética para determinar el riesgo relativo de cada individuo de la cohorte.

El riesgo absoluto de un episodio cardiovascular se determinó ajustando el riesgo relativo individual a las tasas de incidencia de enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular) en la población, calculadas a partir del Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad.^g Se extrapoló la probabilidad de un episodio cardiovascular a un período de 10 años. Luego se calculó y tabuló la media del riesgo absoluto de diversas combinaciones de niveles de factores de riesgo.

^f Ezzati, M., Lopez, A.D., Rodgers, A., Murray, C.J.L. *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Diseases Attributable to Selected Major Risk Factors*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.

^g Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996.

Anexo 6

Comité de Formulación de Directrices

Dr. Habiba Ben Romdhane, Laboratoire de Recherche Epidémiologie et Prévention des Maladies Cardiovasculaires, Túnez, Túnez.

Dr. Albertino Damasceno, Facultad de Medicina, Universidad Eduardo Mondlane, Maputo, Mozambique.

Dr. Shah Ebrahim, Departamento de Medicina Social, Canynge Hall, Universidad de Bristol, Bristol, Inglaterra (*presidente y miembro del comité de redacción*).

Dra. Christina Escobar, Ministerio de Salud, Santiago, Chile.

Dr. François Gueyffier, Centre d'Investigation Clinique, Lyon, Francia.

Dr. Rodney Jackson, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Campus de Tamaki, Universidad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda.

Dr. Ulrich Keil, Instituto de Epidemiología y Medicina Social. Universidad de Münster, Münster, Alemania.

Dr. Stephen Lim, Universidad de Queensland, Escuela de Salud de la Población, Herston, Australia.

Dr. Lars Lindholm, Hospital Universitario de Umea, Umea, Suecia.

Dr. C. Snehalatha, Centro de Investigación de la Diabetes, Chennai, la India.

Dr. Jaako Tuomilehto, Unidad de Diabetes y Epidemiología Genética, Helsinki, Finlandia.

Dr. David Wood, Imperial College, Londres, Inglaterra (*coponente y miembro del comité de redacción*)

Dr. Dong Zhao, Instituto de Beijing para las Enfermedades Cardiacas, Pulmonares y Vasculares, Beijing, China.

Observadores

Dr. James Wright, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, BC, Canadá.

Dr. Eugene Zhelenyakov, San Petersburgo, Federación de Rusia.

OMS (Ginebra, Suiza)

Dr. Robert Beaglehole, Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud.

Dra. Catherine Le Galès-Camus, Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental.

Dra. Shanthi Mendis, Enfermedades Cardiovasculares (*coponente y miembro del comité de redacción*), Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud.

Sra. Mona Nassef, Enfermedades Cardiovasculares. Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud.

Dr. Porfirio Nordet, Enfermedades Cardiovasculares. Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud.

Anexo 7

Revisores

Miembros de la OMS/Comité de la ISH

Dr. Michael H Alderman, Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, Estados Unidos.

Dr. Lawrie Beilin, Universidad de Australia Occidental, Perth, Australia.

Dr. Robert Fagard, Universidad de Leuven, Lovaina, Bélgica.

Dr. Terrence Forrester, Universidad de las Indias Occidentales, Kingston, Jamaica.

Dr. Giuseppe Mancia, Universidad de Milán-Bicocca, Milán, Italia.

Dr. Alberto Morganti, Hospital de San Paolo, Milán, Italia.

Dr. Judith Whitworth, John Curtin School of Medical Research, Canberra, Australia.

Otros expertos externos

Dr. Aloyzio Achutti, Porto Alegre, Brasil.

Dr. Antonio Bayés de Luna, Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares, Barcelona, España.

Dr. Pascal Bovet, Instituto Universitario de Medicina Social y Preventiva, Lausana, Suiza.

Dr. Flavio Burgarella, Centro de Rehabilitación Cardíaca, Bérgamo, Italia.

Dr. Guy G. De Backer, Universidad de Gante, Gante, Bélgica.

Dr. John Chalmers, Universidad de Sydney, Nueva Gales del Sur, Australia.

Dr. Alfredo Dueñas, Instituto Cubano de Cardiología, La Habana, Cuba.

Dra. Simona Giampaoli, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia.

Dra. Krisela Steyn, Consejo de Investigación Médica, Capetown, Sudáfrica.

Dr. Mohsen Ibrahim, Universidad de El Cairo, El Cairo, Egipto.

Dr. Rajendra Koju, Hospital Docente de la Universidad de Katmandú, Katmandú, Nepal.

Dr. Lisheng Liu, Hospital de Fuwai, Beijing, China.

Dr. Jean-Claude Mbanya, Facultad de Medicina, Yaoundé, Camerún.

Dr. Mario Maranhão, Curitiba, Brasil.

Dr. Churchill Onen, Hospital de Gaborone, Gaborone, Bostwana.

Dr. Philip Poole-Wilson, National Heart and Lung Institute, Londres, Inglaterra.

Dr. Neil Poulter, Imperial College, Londres, Inglaterra.

Dr. Pekka Puska, Instituto de Salud Pública Nacional, Helsinki, Finlandia.

Dr. Yacoob Seedat, Facultad de Medicina Nelson R. Mandela, Durban, Sudáfrica.

Dr. Cesari R Sirtori, Universidad de Milán, Milán, Italia.

Dr. Suh Il, Departamento de Medicina Preventiva, Seúl, República de Corea.

Dr. YK Seedat, Universidad de Natal, Durban, Sudáfrica.

Dr. Diego Vanuzzo, Centro para las Enfermedades Cardiovasculares, Udine, Italia.

Dr. A Wielgosz, Hospital de Ottawa, Ontario, Canadá.

Dr. Alberto Zanchetti, Centro de Fisiología Clínica e Hipertensión Clínica, Milán, Italia.

Organización Mundial de la Salud

Dr. Alberto Barceló, Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas, Washington, DC, Estados Unidos de América

Dr. Rufaro Chatora, Oficina Regional de la OMS para África, Brazzaville, el Congo

Dra. Jill Farrington, Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague, Dinamarca

Dr. Antonio Filipe Jr, Oficina Regional de la OMS para África, Brazzaville, el Congo

Dr. Gauden Galea, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Manila, las Filipinas

Dr. Alexandre Kalache, sede de la OMS, Ginebra, Suiza

Dr. Oussama Khatib, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, El Cairo, Egipto

Dr. Jerzey Leowski, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, Nueva Delhi, la India

Dr. Aushra Shatchkute, Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague, Dinamarca

Agradecimientos

La señora Melanie Bertram, Universidad de Queensland, Escuela de la Salud de la Población (Herston, Australia) ayudó en la elaboración de los diagramas de predicción del riesgo.

