

Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus

Alberto Cordero, Lorenzo Fácila, Enrique Galve y Pilar Mazón

Sección de Hipertensión Arterial. Grupo de Trabajo Corazón y Diabetes. Grupo de trabajo Cardio-renal.

Las novedades en hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) del año 2009 han estado claramente marcadas por los resultados y debates suscitados por el estudio ONTARGET, la publicación de los primeros ensayos clínicos realizados con aliskiren y los resultados de los estudios que analizaron el control estricto de la glucemia en pacientes con DM. Los resultados de los estudios ONTARGET, TRANSCEND y ACCOMPLISH han mantenido candente el debate sobre la máxima reducción de la presión arterial y la terapia de tratamiento combinado óptima. Además, la publicación de los estudios AVOID y ALLAY ha supuesto una auténtica novedad en el tratamiento de la HTA, aportando evidencia de la seguridad y la eficacia de esta familia terapéutica: los inhibidores directos de la renina. En el año 2009 se ha suscitado un gran debate por la publicación de diferentes estudios que han puesto en duda el control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos; finalmente, se publicó un documento de consenso de las sociedades científicas al respecto que enfatiza el control estricto de los factores de riesgo y la necesidad de minimizar el riesgo de hipoglucemias con tratamientos intensivos en pacientes con alto riesgo.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Novedades.

Progress in Hypertension and Diabetes Mellitus

Progress in hypertension and diabetes mellitus in 2009 is clearly illustrated by the findings of, and discussions provoked by, the ONTARGET study, by publication of the first clinical trials of aliskiren, and by the results of studies investigating strict glycemic control in diabetic patients. The results of the ONTARGET, TRANSCEND and ACCOMPLISH studies have kept alive active discussions about the maximum desirable blood pressure reduction and the best combination therapy. Furthermore, publication of the AVOID and ALLAY studies has proved a real novelty in the treatment of hypertension; they provided evidence for the safety and efficacy of a new family of drugs: the direct renin inhibitors. Also in 2009, a serious debate was provoked by the publication of several studies questioning strict glycemic control in diabetic patients. Finally, the year saw the publication of a scientific society consensus document that emphasized strict control of risk factors and minimization of the risk of hypoglycemia associated with intensive treatment in high-risk patients.

Key words: Hypertension. Diabetes mellitus. New developments.

INTRODUCCIÓN

Las novedades en hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) del año 2009 han estado claramente marcadas por tres aspectos: *a*) los resultados y debates suscitados por el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease)¹; *b*) la publicación de los primeros ensayos clínicos realizados con aliskiren^{2,3}, y *c*) los resultados de los estudios que analizaron el control estricto de la glucemia en pacientes con DM.

Los resultados de los estudios ONTARGET¹, TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with Cardiovascular Disease)¹ y ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)⁴ han mantenido candente el debate sobre la máxima reducción de la presión arterial (PA) y el tratamiento combinado óptimo. Además, la publicación de los estudios AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)² y ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy)³ ha supuesto una auténtica novedad en el tratamiento de la HTA, aportando evidencia de la seguridad y la eficacia de esta familia terapéutica: los inhibidores directos de la renina.

En el año 2009 se ha suscitado un gran debate por la publicación de diferentes estudios que han puesto en duda el control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos, que generó un documento de consenso de las sociedades científicas al respecto⁵.

Correspondencia: Dr. A. Cordero.
Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan.
Ctra. Valencia-Alicante, s/n. 03550 San Juan de Alicante. Alicante.
España.
Correo electrónico: acordero@coma.es

ABREVIATURAS

- ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II.
- DM: diabetes mellitus.
- HTA: hipertensión arterial.
- IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
- ITB: índice tobillo-brazo.
- PA: presión arterial.
- SOG: sobrecarga oral de glucosa.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

Hipertensión arterial

El informe anual de la American Heart Association (AHA) continuó mostrando que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo y que la HTA y la DM son factores de riesgo clave en la incidencia de la enfermedad cardiovascular⁶. Un informe de la International Society of Hypertension estimó que en el mundo se producen anualmente 7,6 millones de fallecimientos prematuros debidos a la presión arterial (PA) elevada, el 13,5% de la mortalidad mundial⁷; igualmente, el 54% de los accidentes cerebrovasculares y el 47% de los nuevos casos de cardiopatía isquémica son atribuibles a la HTA. Un análisis del estudio de Framingham mostró que la PA sigue siendo un excelente predictor de eventos cardiovasculares y que las combinaciones de PA sistólica y diastólica o PA media y presión de pulso suponen las mejores mediciones en la predicción de eventos cardiovasculares

en prevención primaria (fig. 1)⁸. El estudio ERICE evidenció que la HTA es el factor de riesgo más prevalente en España, ya que afecta al 51% de los varones y el 48,5% de las mujeres, con un crecimiento lineal según aumenta la edad⁹. Igualmente, los registros nacionales coinciden en que la HTA es el factor de riesgo más prevalente en los pacientes con enfermedad cardiovascular^{10,11}.

Respecto a los datos generales de control de la PA, podría considerarse que en Europa se está registrando una mejora progresiva del control de la HTA que, aunque diste en alcanzar el deseable 100%, ofrece un panorama optimista. Según los datos de la tercera encuesta nacional de salud americana (NHANES III), en la última década se ha observado una tendencia significativa hacia el mejor conocimiento de los pacientes sobre la PA y la mayor utilización de fármacos antihipertensivos¹²; sin embargo, sólo en el caso de los varones se ha observado un aumento significativo en el porcentaje de pacientes controlados (fig. 2). Por el contrario, los datos del Health Survey for England (encuesta de salud de Inglaterra) muestran que el control de la PA ha experimentado un incremento en ambos sexos¹³. Estos datos tan halagüeños de un país europeo podrían explicarse por el innovador sistema de compensación a los profesionales médicos por el control de los factores de riesgo cardiovascular^{14,15}.

En referencia al control de la HTA en los pacientes con enfermedad cardiovascular, cabe destacar la publicación del registro EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events)¹⁶, que muestran que la HTA sigue siendo uno de los factores de riesgo cardiovascular peor controlados (38,7%). Los resultados del

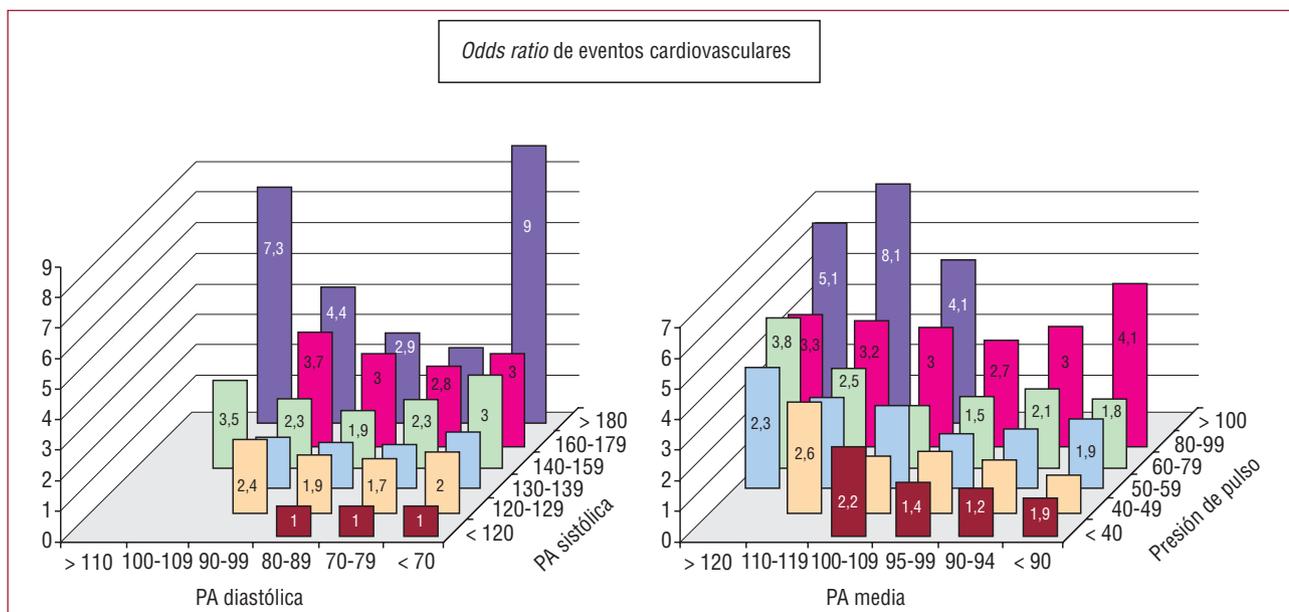


Fig. 1. Riesgo de eventos cardiovasculares en función de diferentes mediciones de presión arterial (PA)⁸.

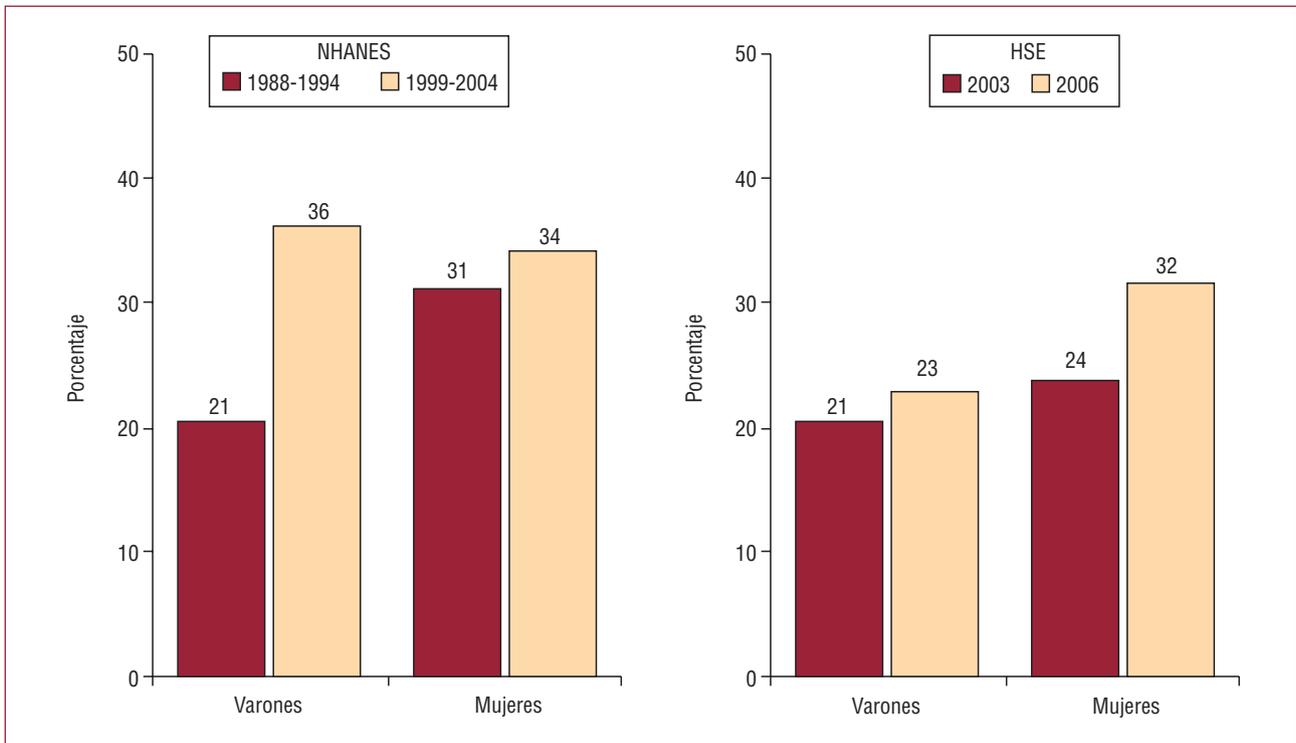


Fig. 2. Evolución temporal del control de la hipertensión arterial en dos registros recientes, Nutrition and Health Annual National Examination Survey (NHANES)¹² y Health Survey for England (HSE)¹³.

registro TRECE (TRatamiento de la Enfermedad Coronaria en España)¹⁰, llevado a cabo por las secciones de Hipertensión Arterial, Cardiopatía Isquémica y Cardiología Clínica y Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), mostraron que el control general de la HTA fue del 61,5% e inferior en los pacientes que siguen presentando angina frente a los asintomáticos (fig. 3); además, se observó que el diagnóstico previo de HTA se asocia a una mayor prescripción del tratamiento óptimo de la cardiopatía isquémica crónica (*odds ratio* [OR] = 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,65-2,66). En otro análisis de este registro se comprobó que el control de los factores de riesgo es más elevado en los pacientes atendidos por especialistas en cardiología, que son quienes prescriben con mayor frecuencia bloqueadores beta o inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) a los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca, además de cardiopatía isquémica, al igual que bloqueadores beta a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o antiacoagulación oral en la fibrilación auricular¹⁷.

Una de las principales novedades de las guías de HTA de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial (ESC/ESH) de 2007 fue el énfasis en la detección y la prevención de las lesiones de órgano diana (LOD), especialmente la disfunción renal y la afección vascu-

lar periférica¹⁸. Un análisis del registro VIIDA, llevado a cabo por la Sección de Hipertensión Arterial de la SEC, mostró que el 10% de los pacientes hipertensos tienen enfermedad renal oculta, que son más frecuentemente mujeres y tienen mayor edad, dislipemia, diabetes, sedentarismo, fibrilación auricular y mayor evolución de su HTA que los pacientes con función renal normal¹⁹.

El registro PAMISCA (Prevalencia de Afectación de Miembros Inferiores en pacientes con Síndrome Coronario Agudo), realizado también por la Sección de HTA de la SEC, evidenció que el 39,8% de los pacientes que ingresan por un síndrome coronario agudo tienen afección vascular periférica, diagnosticada por ITB patológico (< 0,90), y que esta determinación conlleva mayor mortalidad durante la fase aguda del síndrome coronario agudo (OR = 5,45; IC del 95%, 1,2-25,6; $p < 0,05$)²⁰. El subanálisis de los pacientes hipertensos del registro mostró que hay una clara relación entre el índice tobillo-brazo (ITB) y la extensión de la enfermedad coronaria (fig. 4)²¹. Igualmente, se observó que un ITB < 0,90 se asociaba a mayor incidencia de muerte, insuficiencia cardíaca o angina durante el ingreso hospitalario y era uno de los principales predictores independientes de mortalidad. Los datos del registro PAMISCA han puesto de manifiesto la relevancia del ITB en el pronóstico cardiovascular de los pacientes hipertensos en la fase hospitalaria del

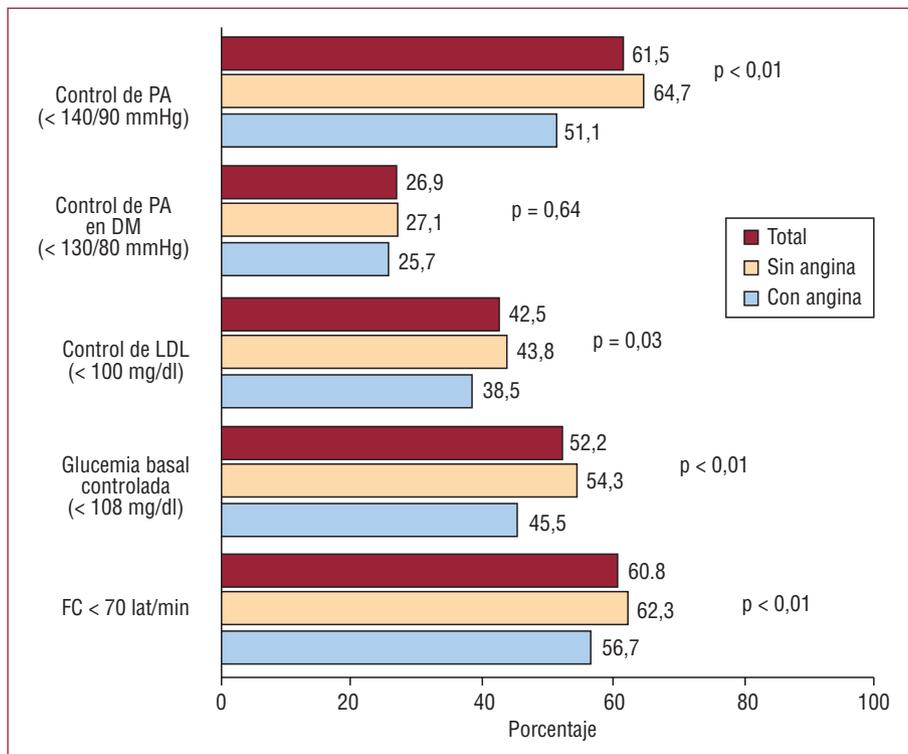


Fig. 3. Control de los factores de riesgo en los pacientes del registro TRECE¹⁰. DM: diabetes mellitus; FC: frecuencia cardiaca; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

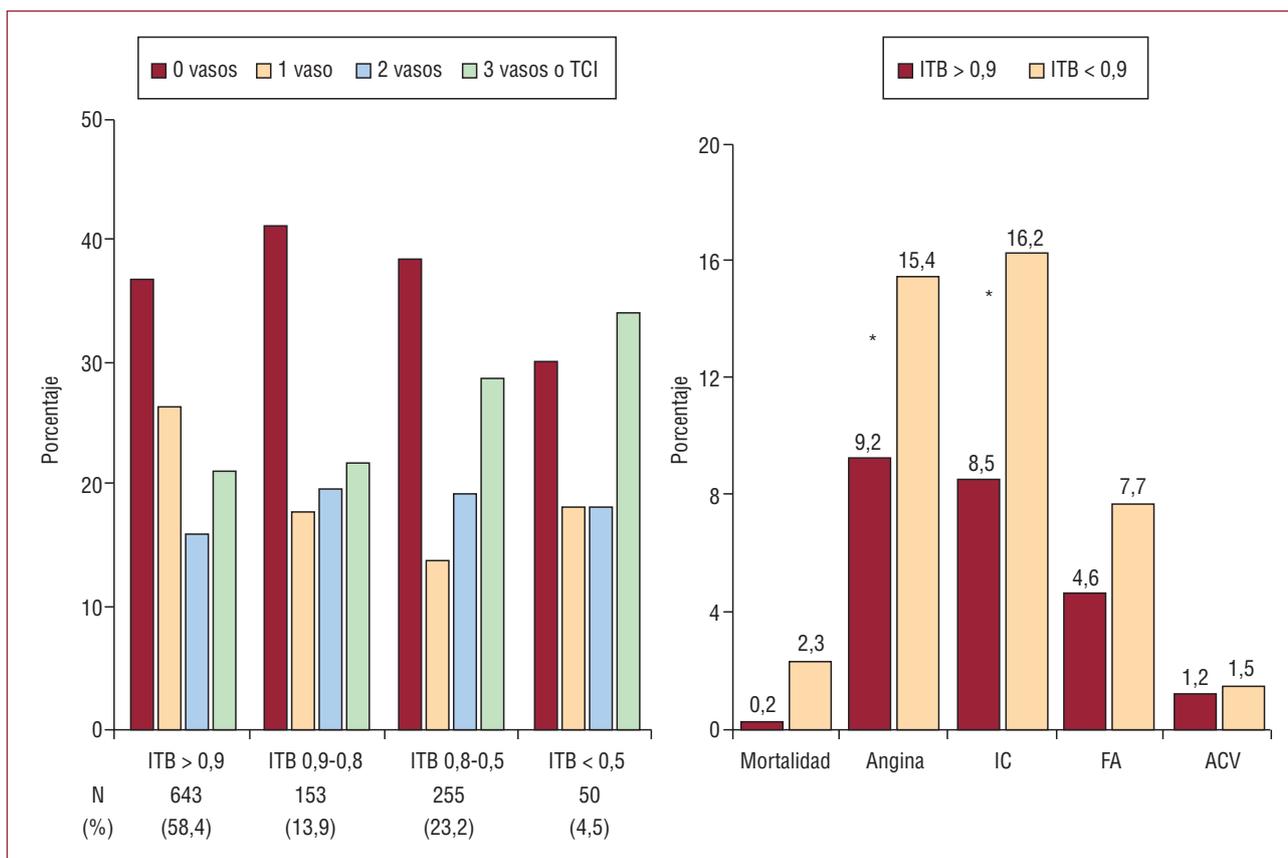


Fig. 4. Número de vasos coronarios afectados en los pacientes hipertensos incluidos en el registro PAMISCA e incidencia de complicaciones hospitalarias, en función del índice tobillo-brazo²¹. ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; ITB: índice tobillo-brazo. * p < 0,05.

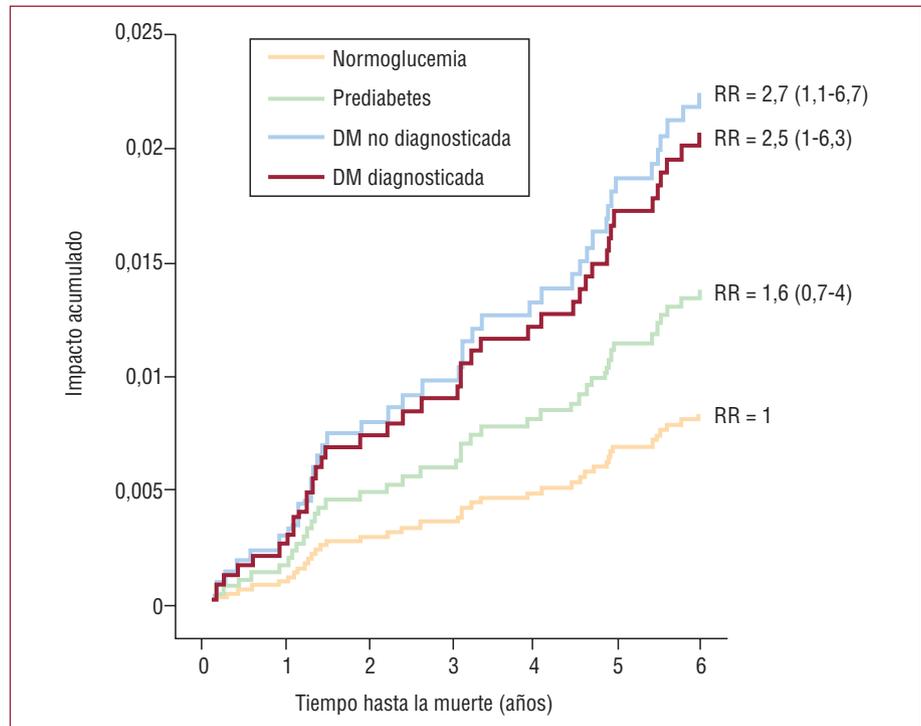


Fig. 5. Incidencia de eventos cardiovasculares según el estudio Asturias 1998-2004²⁵. DM: diabetes mellitus; RR: riesgo relativo.

síndrome coronario agudo; los datos de seguimiento al año, no publicados hasta el momento, contribuirán al mejor conocimiento de la implicación del ITB en la estratificación posterior del paciente hipertenso.

Diabetes mellitus

La DM continúa mostrando una tendencia exponencial de crecimiento mundial^{9,22}. Las recomendaciones de la ADA de 2009 continúan enfatizando el diagnóstico y el tratamiento precoces de la DM y la detección de anomalías del metabolismo de la glucosa, como la intolerancia hidrogenada o la tolerancia anormal a la glucosa²². Según el registro ERICE⁹, la prevalencia general de DM es del 8,9% en varones y del 8,7% en mujeres. El seguimiento de 265 pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular, realizado en España por un equipo de atención primaria, durante más de 12 años, ha demostrado que la DM es el mayor predictor de la incidencia de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio* [HR] = 1,67; IC del 95%, 1,03-2,69), muy por encima de la HVI²³.

La prevalencia de formas intermedias de alteraciones del metabolismo de la glucosa es muy elevada, especialmente en los pacientes con HTA¹⁸, obesidad²⁴ o enfermedad cardiovascular¹⁰ y su relevancia radica en dos aspectos: el elevado riesgo de desarrollar DM a corto plazo y el aumento del riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares. En este último aspecto, cabe destacar la publi-

cación del estudio Asturias 1998-2004²⁵, un estudio prospectivo poblacional de cohortes que llevó a cabo el diagnóstico preciso del metabolismo de la glucosa, mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG), en todos los sujetos, salvo los ya diagnosticados de DM, y se clasificó como prediabéticos a quienes tenían tolerancia anormal a la glucosa (glucemia 2 h tras SOG, 140-200 mg/dl) o glucemia basal alterada (110-126 mg/dl). Los resultados del seguimiento mostraron que los pacientes diagnosticados de DM en la inclusión del estudio, es decir DM no conocida, presentaron la mayor tasa de complicaciones cardiovasculares, junto con los sujetos ya diagnosticados de DM; además, la categoría de prediabetes presentó un riesgo intermedio entre los sujetos con DM y los que no la tenían (fig. 5). Este estudio demuestra la importancia que tiene la detección de la DM, así como otras alteraciones del metabolismo de la glucosa, por su implicación en la enfermedad cardiovascular.

Dos publicaciones de 2009 del estudio de Framingham merecen ser mencionadas. Una de ellas evalúa los cambios producidos en las últimas décadas en la prevalencia de factores de riesgo en los sujetos con DM y muestra que han experimentado mayor aumento del índice de masa corporal (2,52 por década frente a 0,39), mayor descenso de los valores séricos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y similar descenso en los valores de PA en comparación con los no diabéticos²⁶. Respecto al control de los factores de riesgo, se observó un ligero aumento en el control de la HTA en todos, aun-

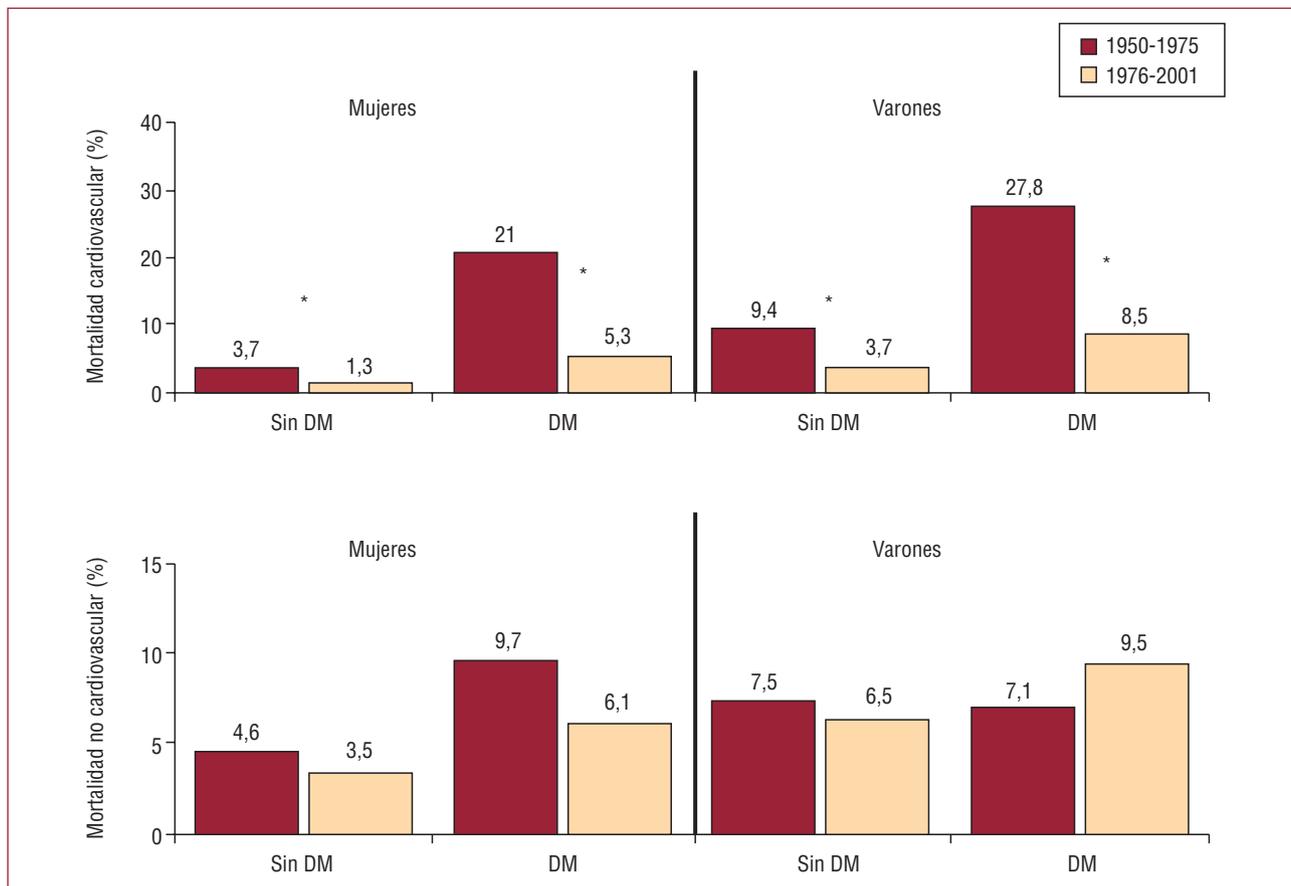


Fig. 6. Evolución en las últimas décadas de la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular en pacientes con o sin diabetes mellitus (DM)²⁷. * $p < 0,01$; los cambios en mortalidad no cardiovascular no mostraron significación estadística.

que fue siempre inferior en los sujetos con DM (15%) respecto a los no diabéticos (36%). La prevalencia de obesidad se ha triplicado en los diabéticos (del 28,6 al 67,4%; $p < 0,01$) y únicamente el control de LDL y el tabaquismo fue superior en los diabéticos.

En la segunda publicación, se analiza las diferencias de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa de los sujetos con o sin DM en dos periodos: 1950-1975 y 1976-2001²⁷. Con este diseño, se puede observar que los sujetos con DM tienen mayor mortalidad cardiovascular o por cualquier causa en ambas épocas, pero lo más relevante es que mientras la mortalidad cardiovascular sí que ha disminuido significativamente en las últimas décadas en los pacientes con DM, la mortalidad por enfermedad no cardiovascular no ha variado (fig. 6).

Estos datos parecen revelar que el perfil clínico de la DM está variando en las últimas décadas, en que ha aumentado la relevancia de su prevención y estratificación. Un subanálisis del registro MESYAS (Metabolic Syndrome in Active Subjects)²⁴ ha mostrado que la obesidad en la mujeres tiene mayor asociación con el diagnóstico de DM (OR = 13,6; IC del 95%, 3,8-48,6), en comparación con los varo-

nes (OR = 2,8; IC del 95%, 2,1-3,6). Por otra parte, el estudio DIVA²⁸ analizó la relación de la disfunción eréctil con la enfermedad cardiovascular en más de 2.400 pacientes con DM2 atendidos por cardiólogos y endocrinólogos. Ese estudio mostró que la disfunción eréctil es altamente prevalente en los pacientes con DM (40%) y su presencia se asocia a mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y afección microvascular y macrovascular.

ENSAYOS CLÍNICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudios ONTARGET y TRANSCEND

Los resultados del estudio ONTARGET¹ y TRANSCEND²⁹ fueron comentados en la revisión anual de HTA del año pasado³⁰, pero sus resultados abrieron un gran debate en cuanto al tratamiento de la HTA, puesto que la mayor reducción de la PA no se asoció a mayor reducción de eventos. Un subanálisis posterior permitió demostrar que el mayor beneficio de la reducción de la PA se obtuvo en los sujetos que presentaban valores basales más elevados de PA y que el beneficio clínico se debió funda-

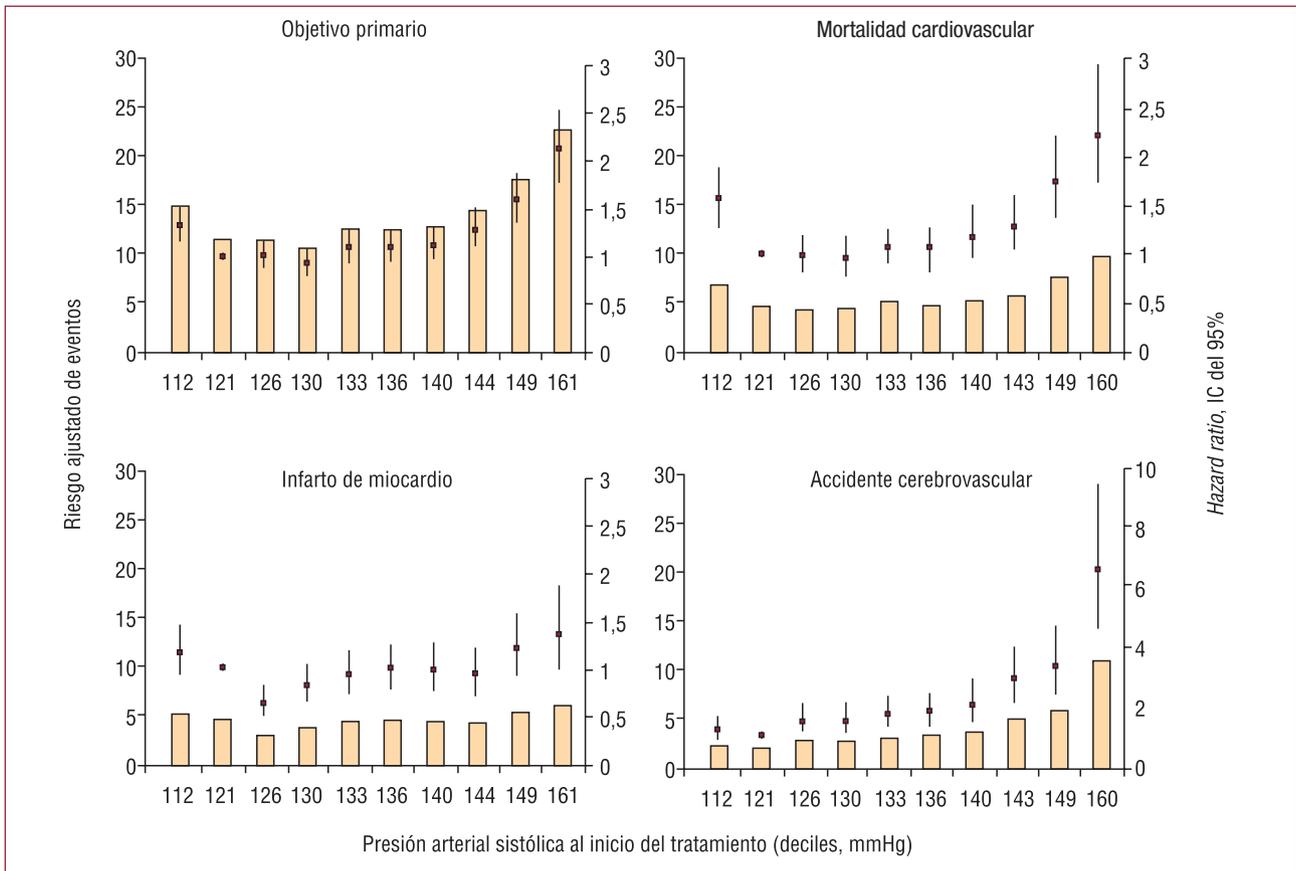


Fig. 7. Subanálisis del estudio ONTARGET del beneficio clínico de la reducción de la presión arterial en función de los valores basales³¹.

mentalmente a la reducción de accidentes cerebrovasculares (fig. 7)³¹. El excesivo descenso de los valores de PA, especialmente la diastólica, en pacientes con cardiopatía isquémica, se había asociado a mayor incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular³²; sin embargo, un reciente subanálisis del estudio INVEST demuestra que el control de la PA sistólica y diastólica en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria se asocia a menor mortalidad cardiovascular y que la presión de pulso no es un buen índice para predecir eventos en estos pacientes³³.

En una recomendación de la AHA de 2007, se pautó el objetivo de control de PA < 130/80 mmHg en los pacientes con cardiopatía isquémica³⁴, pese a que este objetivo parecía un tanto arbitrario y en contra de los resultados que habían mostrado un efecto en curva «J» con la excesiva reducción de la PA en estos pacientes. Una revisión y metaanálisis de los últimos ensayos clínicos de HTA del profesor Zanchetti³⁵ defiende que no es posible la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares por debajo del 10-12% en 5 años en sujetos hipertensos que presentan DM, edad avanzada o enfermedad cardiovascular; por lo tanto, la reducción del riesgo

cardiovascular tiene un tope en los sujetos con muy alto riesgo y la mayor protección se observa por la reducción del riesgo cardiovascular general, no únicamente por el control de los valores de PA. Además, el autor remarca la importancia del control de los factores de riesgo de forma muy precoz para evitar que los sujetos avancen en su riesgo cardiovascular individual. En noviembre de 2009, se publicó una actualización de las guías de HTA 2007, a cargo de la Sociedad Europea de Hipertensión, en las que no se recomienda el descenso de la PA por debajo de 140/90 mmHg en pacientes con enfermedad cardiovascular³⁶.

Estudios AVOID y ALLAY

Aliskiren es un inhibidor directo de la renina, enzima encargada de la síntesis de la angiotensina I a partir del angiotensinógeno, por lo que realiza una inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en un punto más precoz que los IECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Estudios preliminares habían demostrado que aliskiren era bien tolerado y tenía efectos clínicamente detectables, a diferencia

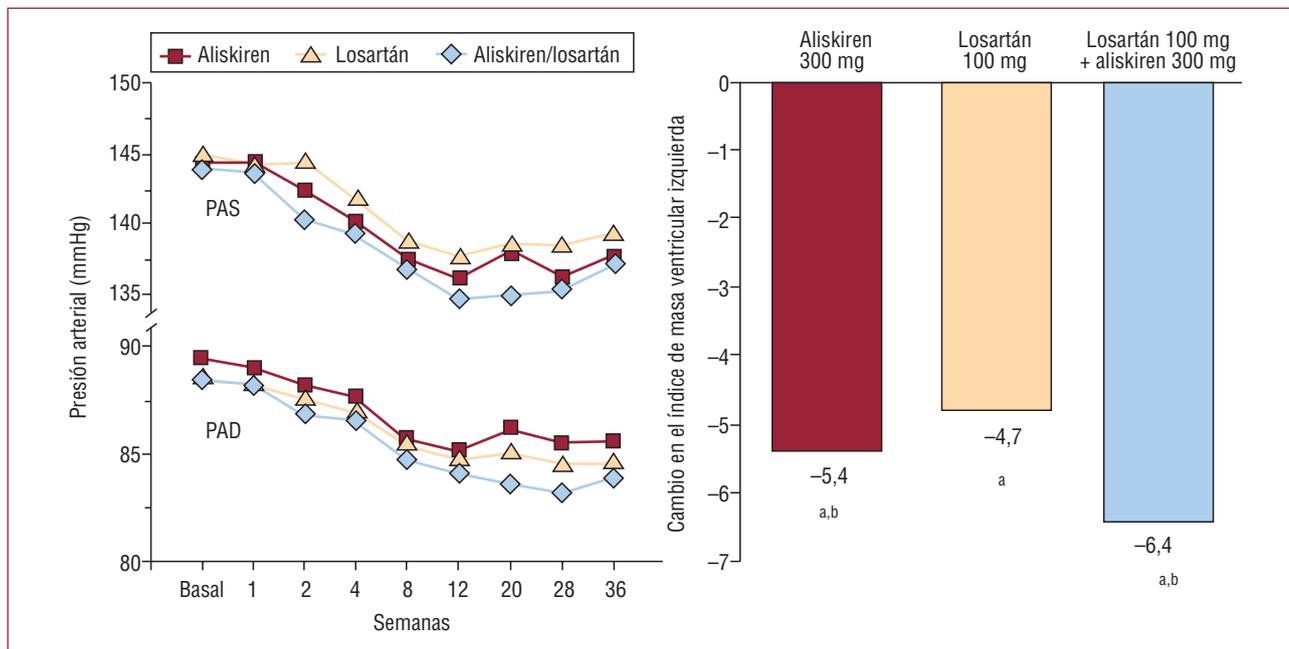


Fig. 8. Evolución de la presión arterial y regresión de la masa ventricular izquierda en las tres ramas de tratamiento del estudio ALLAY³. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. ^ap < 0,01 frente al basal en el mismo grupo. ^bp < 0,01 en el test de no inferioridad.

de otros inhibidores directos de la renina³⁷. El estudio AVOID² incluyó a pacientes con HTA, DM y nefropatía (definida por un índice albumina/creatinina en la primera orina matutina > 300 mg/g o > 200 mg/mg si estaban recibiendo algún fármaco inhibidor del SRAA). Tras un periodo de lavado, los pacientes recibieron 100 mg/día de losartán y la medicación antihipertensiva que cada investigador pautase para conseguir PA < 130/80 mmHg; transcurridos 3 meses, se excluyó a los pacientes con HTA no controlada, y los 599 restantes fueron aleatorizados a tratamiento con aliskiren (150 mg/día durante 3 meses y posteriormente 300 mg/día) o placebo durante 6 meses más. Al final del estudio, los pacientes tratados con aliskiren presentaron una reducción del 20% en el índice albúmina/creatinina urinario; se observó una tendencia hacia menor deterioro del filtrado glomerular en los pacientes tratados con aliskiren (2,4 frente a 3,8 ml/min/1,73 m²; p = 0,07). Es importante destacar que no hubo diferencias en la aparición de efectos secundarios en ninguna de las ramas de tratamiento. El estudio ALLAY³ analizó el efecto del tratamiento con losartán, aliskiren o la combinación de ambos en el control de la HTA y regresión de la hipertrofia HVI, valorada mediante resonancia magnética cardiaca. Con un seguimiento de 34 semanas, se observó una reducción significativa de la PA y la masa ventricular izquierda en las 3 ramas de tratamiento, pero sin diferencias entre los grupos (fig. 8); el análisis específico mostró que el tratamiento con aliskiren no es inferior que losartán en el control de la PA o la reducción de la masa ventricular izquierda.

Los estudios con aliskiren han puesto de manifiesto que los inhibidores directos de la renina son una estrategia válida y eficaz en el tratamiento de la HTA y el control de determinadas lesiones de órgano diana. Los demás estudios del programa ASPIRE Higher aportarán más evidencia acerca de la eficacia en la reducción de complicaciones aterotrombóticas y la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Estudio TIPS

La idea de un comprimido que contenga varios fármacos relacionados con la prevención cardiovascular, la denominada *polypill*, ha aparecido en la última década como una posible estrategia para el control de la enfermedad cardiovascular³⁸. El estudio TIPS (The Indian Polycap Study)³⁹ evaluó la eficacia clínica de una de estas presentaciones, la *polycap* comercializada en India, sobre los factores de riesgo. Puesto que uno de los objetivos era evaluar si la administración conjunta de estos principios activos podría inducir interacciones que disminuyesen la acción de los principios activos, se realizó un complejo diseño que evaluó el efecto de todas las combinaciones posibles en cada uno de los efectos terapéuticos; tras un periodo de aclaramiento, se siguió el tratamiento durante 12 semanas y 4 semanas después se volvió a estudiar a los pacientes. La *polycap* contiene 5 principios activos: diurético (12,5 mg de tiacida), bloqueador beta (50 mg de atenolol), IECA (5 mg de ramipril), estatina (20 mg de simvastatina) y aspirina (100 mg). La tolerancia al tratamiento fue muy buena, y con una baja tasa de abandonos de los trata-

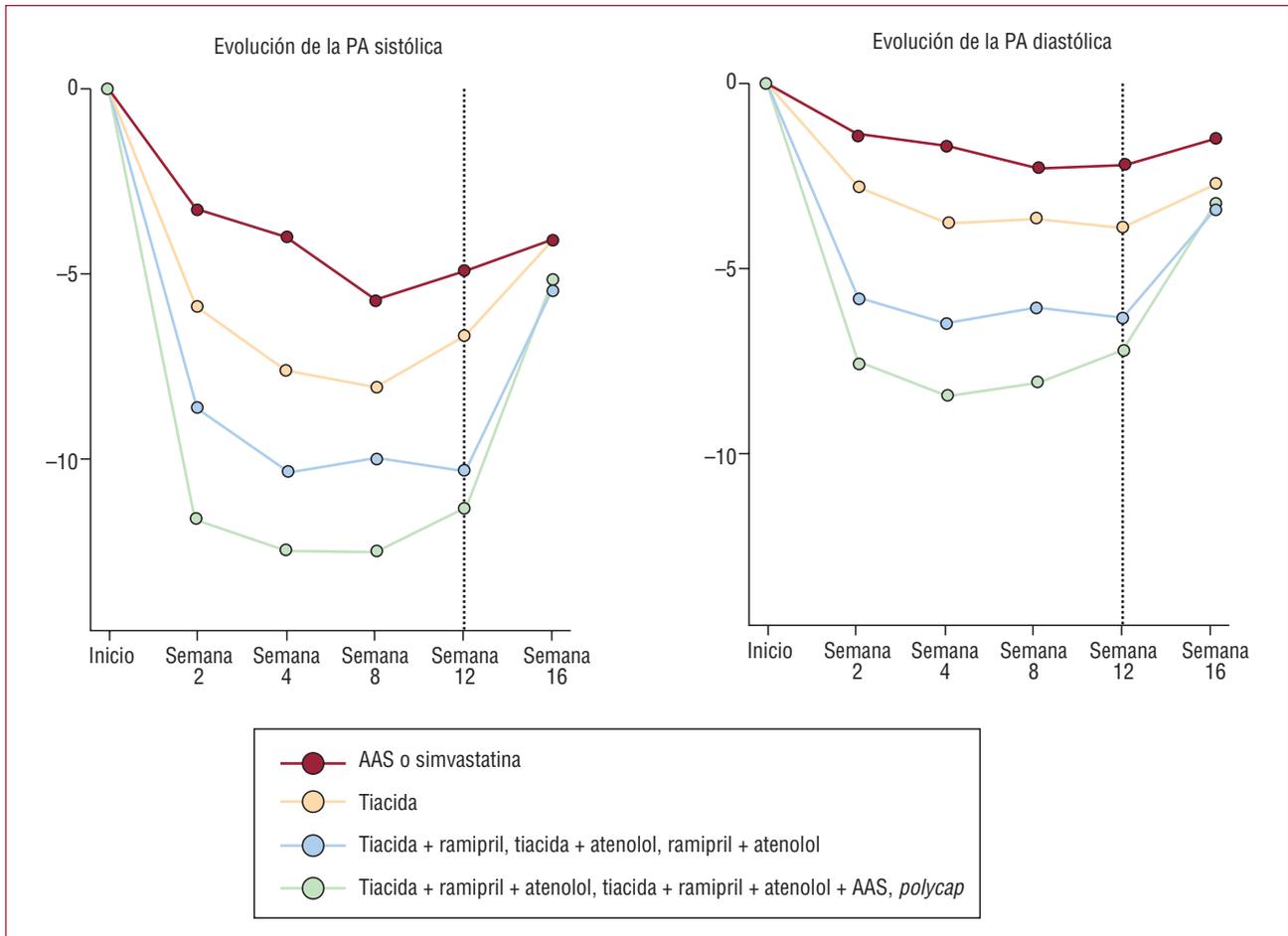


Fig. 9. Efecto en la presión arterial en las diferentes combinaciones de principios activos de la *polycap*³⁹. AAS: ácido acetilsalicílico; PA: presión arterial.

mientos del estudio. Respecto a los factores de riesgo, se observó una mejora en la PA, las LDL y la frecuencia cardiaca, así como un efecto antiagregante (determinado bioquímicamente). Las únicas interacciones que se observaron fueron una menor reducción de los valores séricos de LDL en los pacientes tratados con *polycap* respecto a los que recibieron simvastatina y menor potencia antiagregante en los tratados con *polycap* respecto a los tratados únicamente con aspirina. Respecto a la PA, se observó un descenso muy marcado en los sujetos que recibieron la *polycap* (fig. 9). En una estimación de la protección cardiovascular que conferiría el tratamiento con la *polycap*, los autores estiman que éste reduciría en un 62% la incidencia de cardiopatía isquémica y en un 48% los accidentes cerebrovasculares.

ENSAYOS CLÍNICOS EN DIABETES

Control estricto frente a convencional de la glucemia

Los ensayos clínicos realizados en pacientes diabéticos habían demostrado que el riesgo de compli-

caciones microvasculares se reducía ostensiblemente con un control intensivo de la glucemia (objetivo de glucohemoglobina [HbA_{1c}] en torno al 6,5%)^{40,41}; sin embargo, la relación entre control intensivo de la glucemia y la reducción de complicaciones macrovasculares no estaba bien definida, concretamente en referencia a los episodios cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina, muerte súbita, etc.). Al final de la década pasada se diseñaron 3 grandes ensayos clínicos para analizar el efecto de la terapia de control intensivo de la glucemia frente al control convencional en eventos cardiovasculares. Los resultados de los estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁴², ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)⁴³ y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁴⁴ han producido un profundo debate en la comunidad científica que ha generado un documento de consenso conjunto de las diferentes sociedades científicas implicadas⁵. El estudio ACCORD⁴² incluyó a pacientes diabéticos con HbA_{1c} > 7,5% y enfermedad cardiovascular, evidencias anatómicas de arteriosclerosis o dos factores de

TABLA 1. Comparación de los estudios ACCORD, ADVANCE, VADT y RECORD

	ACCORD	ADVANCE	VADT	RECORD
Pacientes, n	10.251	11.140	1.791	4.447
Edad, media	62	66	60	58
Pacientes con ECV	35%	32%	40%	28%
IMC	32	28	31	31
HbA _{1c} basal, media	8,1%	7,2%	9,4%	7,9%
Insulina al inicio	35%	1,5%	52%	0
HbA _{1c} objetivo	< 6% frente al 7-7,9%	< 6,5% frente a práctica local	< 6% frente a descenso del 1,5%	–
Duración (años)	3,5 (suspendido)	5	5,6	5,5
HbA _{1c} final	6,4% frente a 7,5%	6,3% frente a 7%	6,9% frente a 8,5%	–0,30 frente a 0,1
Cambio de peso (kg)				
Tratamiento intensivo	3,5	–0,1	+7,8	+4*
Tratamiento convencional	0,4	–1,0	+3,4	–0,1
PA final (mmHg)				
Tratamiento intensivo	126/67	136/74	127/68	–1,5/–3,5*
Tratamiento convencional	127/68	138/74	125/69	–1/–2,5
Hipoglucemias				
Tratamiento intensivo	16,2%	2,7%	21,2%	5%*
Tratamiento convencional	5,1%	1,5%	9,9%	15%
Objetivo primario	IAM, ACV, mortalidad CV	Eventos microvasculares y macrovasculares	IAM, ACV, IC, mortalidad CV, o revascularización	Hospitalización o mortalidad CV
HR objetivo primario	0,9 (0,78-1,04)	0,9 (0,82-0,98)	0,88 (0,74-1,05)	0,99 (0,85-1,16)
HR de mortalidad	1,22 (1,01-1,46)	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)	0,84 (0,59-1,18)

ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

*Tratamiento intensivo se refiere a la rama de tratamiento con rosiglitazona.

riesgo clásicos (tabla 1). El estudio fue suspendido precozmente por un exceso de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en el brazo de tratamiento intensivo, con respecto al convencional. Se comprobó una tendencia de menor incidencia en el objetivo primario en la estrategia intensiva, a expensas de una reducción de infartos no fatales, pero no resultó estadísticamente significativa. El análisis exploratorio de distintos cambios evolutivos, como el incremento de peso, combinaciones de fármacos o hipoglucemias, no permitió dar una explicación fehaciente de estos hallazgos. En los análisis de supervivencia, se observó que las diferencias de mortalidad entre ambos brazos se produjeron entre el primero y el segundo año, mientras que las diferencias en cuanto al objetivo primario a favor de la estrategia invasiva fueron más tardías.

La aleatorización del estudio ADVANCE⁴³ consistió en una estrategia de control intensivo glucémico, con una terapia basada en glicicidas y otros hipoglucemiantes para conseguir una HbA_{1c} < 6,5%, frente a una estrategia de control estándar con objetivos que marcaban las guías locales. El objetivo primario del estudio fue la combinación de episodios microvasculares y cardiovasculares mayores, que fue significativamente inferior en la estrategia intensiva, a expensas de reducción de episodios microvasculares, pero no de macrovasculares ni de mortalidad. La falta de mejora de episodios macro-

vasculares en la estrategia intensiva se atribuyó a la menor incidencia de eventos de la esperada (el 2,2% anual), ya que los pacientes estaban mejor tratados que en los registros. Por último, el estudio VADT⁴⁴ incluyó a pacientes no controlados con insulina o dosis altas de antidiabéticos y fueron aleatorizados a una estrategia de control intensiva o a una estándar (intentar reducir el 1,5% de HbA_{1c}). Al final del seguimiento no aparecieron diferencias significativas entre ambas estrategias, aunque sí una tendencia de mayor mortalidad cardiovascular en la estrategia intensiva (38 frente a 29).

En enero de 2009 la American Diabetes Association, la American College of Cardiology Foundation y la American Heart Association redactaron un documento de consenso a raíz de la polémica surgida por estos estudios⁵. La recomendación general fue el control de factores de riesgo independientes de la glucemia mediante el manejo integral como la principal estrategia para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes, buscando el estricto control de la PA, uso de hipolipemiantes con estatinas, terapia preventiva con antiagregación y las modificaciones en el estilo de vida. El hecho de que la reducción del riesgo cardiovascular fuera menor que la prevista en los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT reafirma el concepto de que el tratamiento de la diabetes debe incluir el manejo de los riesgos vasculares y no concentrarse en la hiperglucemia.

TABLA 2. Principales aclaraciones del documento de consenso de ADA/ACCF/AHA

1. En la enfermedad microvascular: la reducción de HbA_{1c} a menos del 7% ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y neuropáticas en la diabetes mellitus (DM) tipos 1 y 2; por lo tanto, el objetivo de HbA_{1c} en pacientes adultos deberá ser < 7% (recomendación clase IA).
2. En la enfermedad macrovascular: los ensayos controlados y aleatorizados que han comparado el control intensivo y el estándar no han demostrado una reducción significativa del riesgo cardiovascular, tanto en DM tipo 1 como de tipo 2. Sin embargo, los estudios observacionales a largo plazo, como el DCCT y el UKPDS, indican que el tratamiento con el objetivo de HbA_{1c} < 7% en los primeros años de tratamiento se asocia a una reducción a largo plazo de las complicaciones macrovasculares. Hasta que se disponga de más evidencia, el objetivo general de menos del 7% parece razonable (recomendación IIbA).
3. Se deben individualizar los objetivos de la glucemia. Para algunos pacientes que tienen una evolución corta de DM, larga esperanza de vida y no hay una enfermedad cardiovascular significativa se podrían proponer metas menores que lo señalado (< 7%) (recomendación IIaC).
4. Por el contrario, metas menos estrictas del objetivo general de HbA_{1c} < 7% pueden ser apropiadas para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares y macrovasculares avanzadas, pluripatología o aquellos con diabetes de larga evolución en los que el objetivo general es difícil de alcanzar, adecuados planes de monitorización y autocontrol, uso de agentes hipoglucemiantes, incluida la insulina (recomendación de clase IIaC).

De los resultados de estos estudios parece derivarse que los pacientes con DM2 y sin arteriosclerosis establecida podrían obtener beneficio cardiovascular mediante el control glucémico intensivo. Por el contrario, los riesgos potenciales de un control estricto puedan superar sus beneficios en otros pacientes, como aquellos con mayor tiempo de evolución, arteriosclerosis avanzada y los adultos mayores y/o con fragilidad. Así pues, el documento no indica la necesidad de establecer cambios importantes en los objetivos del control glucémico, sino más bien una aclaración a la estrategia general de tratamiento, destacando el tratamiento individualizado y cuatro puntos clave que se presentan en la tabla 2.

Estudio RECORD

Luego de la publicación del comentado documento, se publicó el estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes)⁴⁵, que evaluó la eficacia clínica de rosiglitazona en pacientes con DM2 no controlados con monoterapia. Se incluyó a 4.447 pacientes que estuviesen en tratamiento con monoterapia de metformina o sulfonilureas y que presentasen valores de HbA_{1c} del 7-9%. Se aleatorizó a los pacientes a la adición de rosiglitazona a su tratamiento de base o la combinación de metformina y sulfonilureas. Al final del seguimiento, se observó que los pacientes que recibieron rosiglitazona presentaron mayor ganancia de peso y menor aumento de los valores séricos de LDL; igualmente, en esta rama de tratamiento se observó mayor uso de estatinas y diuréticos que en la rama que no recibió rosiglitazona. Tras un media de seguimiento de más de 5 años, no se observaron diferencias en el objetivo primario (HR = 0,99; IC del 95%, 0,85-1,16), que era el combinado de hospitalización o muerte por causa cardiovascular; tampoco se observaron diferencias en los objetivos individuales de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular,

aunque sí mayor incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (fig. 10). En el análisis por subgrupos, no se observaron tampoco diferencias entre ambas ramas de tratamiento, aunque sí una tendencia hacia la superioridad de la combinación de metformina y sulfonilureas en los pacientes con cardiopatía isquémica previa. Es importante resaltar que la incidencia de hipoglucemias fue mucho menor en la rama de tratamiento de rosiglitazona y metformina (5%) que en el resto (en torno al 15% en función de las asociaciones). Por otra parte, se observó un riesgo significativamente elevado de fracturas en los pacientes que recibieron rosiglitazona (HR = 1,57; IC del 95%, 1,26-1,97), que se observó, sobre todo, en mujeres.

Cardiopatía isquémica y diabetes mellitus

En el curso del año 2009 sobresalen dos artículos, uno sobre el tratamiento médico con ranolazina (MERLIN-TIMI 36)⁴⁶ y otro sobre el tratamiento invasivo combinado con el médico (BARI-2D)⁴⁷. La ranolazina es un antianginoso aprobado por la FDA en 2006 y más recientemente en Europa, que ejerce sus propiedades sin modificar la frecuencia cardíaca ni la PA. Actúa alterando la corriente transcelular tardía de sodio, lo que afecta a los canales dependientes de calcio-sodio y, como consecuencia final, reduce el estrés miocárdico de pared, con lo que consigue una disminución del balance demanda-consumo de oxígeno miocárdico. Conocido como modulador metabólico, desde el principio llamó la atención que otra de sus propiedades era que descendía los valores de HbA_{1c}. El estudio MERLIN-TIMI 36⁴⁸ demostró que la ranolazina, administrada a sujetos con síndrome coronario agudo, reducía la isquemia recurrente, aunque no consiguió disminuir el objetivo principal combinado de muerte, reinfarto e isquemia recurrente.

El subanálisis del estudio MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less

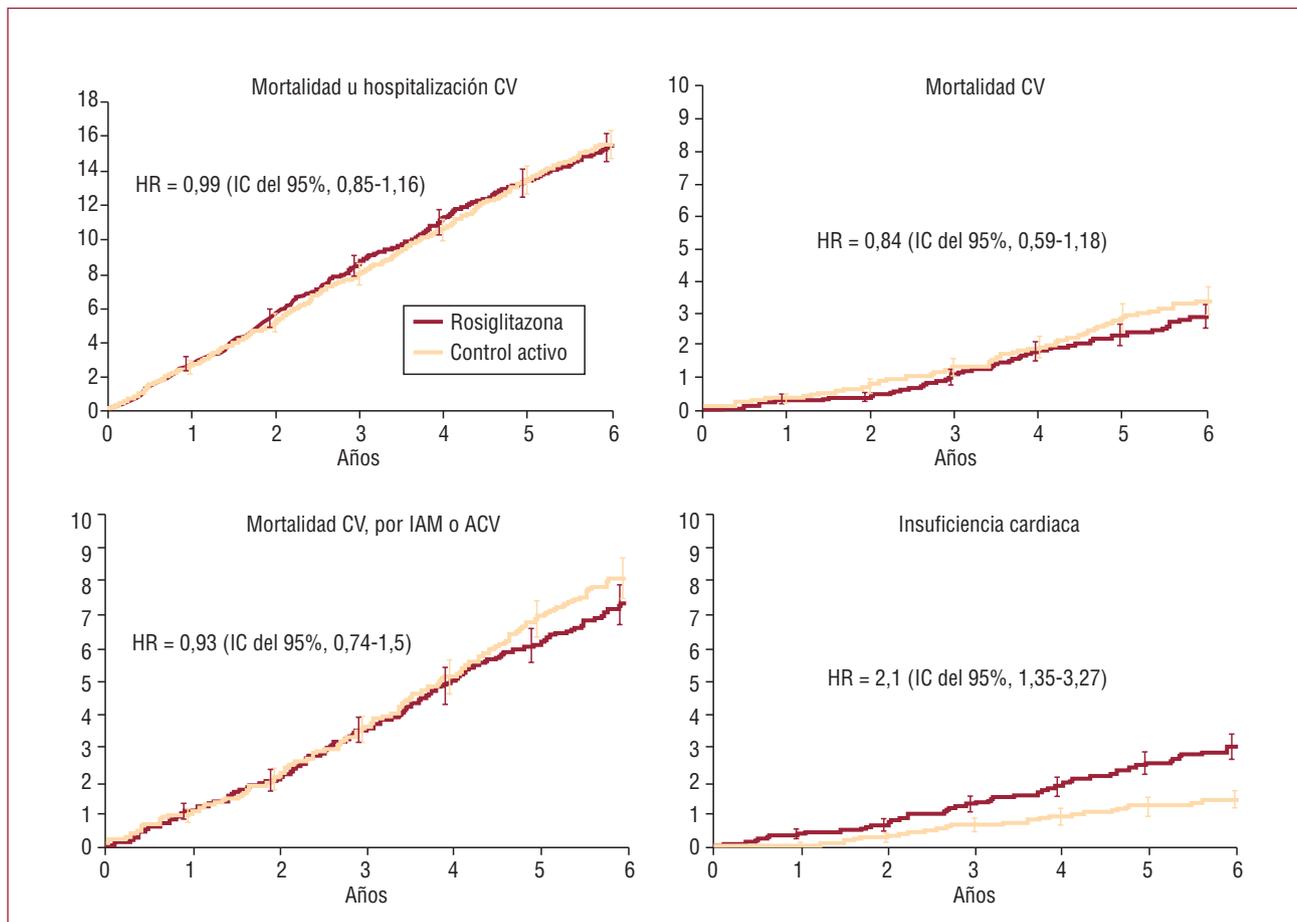


Fig. 10. Incidencia del objetivo primario y principales objetivos secundarios del estudio RECORD⁴⁵. ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes) analizó los efectos glucometabólicos en las dos ramas de tratamiento⁴⁶. A los 4 meses de seguimiento y en el conjunto de la serie (que incluye diabéticos y no diabéticos), la ranolazina redujo la HbA_{1c} del 6,2 al 5,9% ($p < 0,001$). La reducción fue mayor en los pacientes diabéticos, de 7,5 a 6,9 ($p < 0,001$). También se observó que el tratamiento con ranolazina redujo la isquemia recurrente en los diabéticos (OR = 0,75; IC del 95%, 0,61-0,93). Por otro lado, la aparición de hiperglucemia > 110 mg/dl o HbA_{1c} $> 6\%$ también se redujo con la ranolazina. Finalmente, en cuanto a seguridad, el fármaco no se asoció a episodios de hipoglucemia. La confirmación de la capacidad hipoglucemiante de la ranolazina supone un beneficio adicional para esta molécula. El mecanismo por el cual se produce este efecto no es bien conocido y tampoco parece que pueda sobredimensionarse actualmente el valor clínico de esta propiedad en el conjunto de acciones de este fármaco pero, en todo caso, esta propiedad tiene un interés indudable en el desarrollo de este novedoso fármaco.

El estudio BARI-2D (BARI-2D: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)⁴⁷ evaluó diferentes estrategias de tratamiento de pacientes con DM y cardiopatía isquémica estable, con el valor añadido de estar patrocinado por el National Institute of Health. Se trata de un estudio con un diseño factorial 2×2 que incluyó a 2.368 pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable susceptible de revascularización coronaria por un cateterismo reciente. Los pacientes eran remitidos a la estrategia revascularizadora (quirúrgica o percutánea) según el criterio del médico responsable; una vez tomada esta decisión, el paciente entraba en la primera aleatorización: revascularización elegida por su médico y tratamiento médico frente a tratamiento médico exclusivamente. Quedaban así constituidos 4 brazos y en ese momento cada grupo sufría una segunda aleatorización relacionada con el tratamiento médico: fármacos suministradores de insulina (insulina o insulínotropicos, como las sulfonilureas) frente a sensibilizadores de insulina (tipo metformina o glitazonas). Este diseño no permite comparar la revascularización percutánea

con la quirúrgica, pero sí el tratamiento agresivo y el conservador y, por otro lado, analiza las dos formas de tratamiento médico en boga, aportar insulina en la diabetes (exógena o mediante secretagogos) o administrar fármacos contra la resistencia a la insulina.

Se consideró como medida de eficacia principal la mortalidad total, y como secundaria, el combinado de muerte, infarto de miocardio e ictus. A los 5 años de seguimiento los pacientes revascularizados (por uno u otro método) y los asignados a tratamiento médico tuvieron idéntica supervivencia (el 88,3 frente al 87,8%; $p = 0,97$) y tampoco hubo diferencias entre los asignados a insulina-insulinotrópicos y los que recibieron sensibilizadores de insulina (el 8,2 frente al 87,9%; $p = 0,89$); tampoco hubo diferencias en cuanto al objetivo combinado secundario. Sin embargo, específicamente en el grupo inicialmente asignado a cirugía (aunque no en el de angioplastia), se observó menor incidencia de eventos en los que finalmente fueron intervenidos, respecto a los que recibieron tratamiento (el 22,4 frente al 30,4%; $p = 0,002$). Los efectos adversos fueron similares entre los grupos, pero se produjeron más frecuentemente hipoglucemias severas en los tratados con insulina-insulinotrópicos que en los tratados con sensibilizadores de insulina.

El máximo beneficio, valorado por los objetivos secundarios de combinación de eventos, se obtuvo en los pacientes revascularizados quirúrgicamente y asignados al brazo de tratamiento con sensibilizadores de insulina, en comparación con el brazo de tratamiento exclusivamente médico con el mismo tipo de fármacos. Finalmente, en el conjunto del estudio, no se pudo comprobar diferencias entre tipos más concretos de fármacos, por ejemplo, entre metformina y glitazonas. La principales limitaciones de este estudio son su diseño, que no permite comparar directamente la revascularización quirúrgica y la percutánea, y el *cross-over* entre tratamientos, puesto que un 42% de los sujetos asignados inicialmente a tratamiento médico acabaron precisando revascularización por motivos clínicos, la mayor parte durante el primer año de seguimiento. Además, sólo un 35% de los pacientes con revascularización percutánea recibieron *stents* farmacoactivos. Por otra parte, los pacientes asignados desde el inicio por su médico a revascularización quirúrgica tenían una anatomía y una situación clínica peores que los asignados a angioplastia. Por lo tanto, el estudio BARI-2D fue diseñado intentando reflejar la realidad de la revascularización coronaria de los pacientes diabéticos en la práctica clínica diaria. Una primera lectura es que, como ya ocurrió con el estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)⁴⁹, la decisión inicial de tratar médica-

mente a estos enfermos es perfectamente legítima. Pero en un análisis más pormenorizado, en pacientes con enfermedad multivaso y evidencia de isquemia, la revascularización quirúrgica es superior al tratamiento médico. Por el contrario, en los enfermos con enfermedad coronaria menos importante y susceptible de revascularización percutánea, el tratamiento médico es equivalente al intervencionismo.

Premios de la Sección de Hipertensión Arterial a artículos publicados en 2008 sobre hipertensión arterial y/o diabetes

Entre los artículos publicados en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, el primer premio se ha concedido al artículo de Domínguez-Franco et al⁵⁰, que ha evaluado el pronóstico a largo plazo de diferir la intervención coronaria en diabéticos sobre la base de la reserva fraccional de flujo. El objetivo de ese trabajo fue evaluar el pronóstico a largo plazo de pacientes diabéticos con lesiones coronarias de severidad intermedia con una reserva fraccional de flujo (RFF) $\geq 0,75$, punto de corte que podría estar sobrestimando dicha reserva por la disfunción microvascular que suele acompañar a la diabetes. Los autores analizaron retrospectivamente 144 lesiones (136 pacientes, 40 diabéticos). La RFF media fue $0,87 \pm 0,06$, sin diferencias entre los que tenían y los que no tenían diabetes. Al cabo de 2 años, no se encontraron diferencias significativas en muerte o infarto de miocardio entre ambos grupos de pacientes, a pesar del diferente perfil clínico (más mujeres, hipertensos, hiperlipémicos y enfermedad multivaso asociada a diabetes); concluyen que diferir la intervención coronaria en diabéticos con estenosis intermedias y RFF $\geq 0,75$ parece una estrategia segura.

El accésit ha sido para el estudio de Morillas et al⁵¹ «Prevalencia del hiperaldosteronismo primario y afección cardiaca en el paciente hipertenso». Tras estudiar a 183 pacientes hipertensos en una unidad de HTA adscrita a un servicio de cardiología, se estableció el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en un 6%. Además de ser la causa de HTA secundaria más frecuente de las detectadas, comprobaron que estos pacientes presentaban mayores cifras de PA sistólica y diastólica y una mayor tasa de cardiopatía isquémica, así como mayores grosos parietales y masa ventricular izquierda, que aquellos con otras causas de HTA. Se refuerza la importancia de descartar esta causa de HTA secundaria, tanto por ser potencialmente curable con tratamiento específico como por acompañarse de mayor repercusión cardiaca y, por lo tanto, probablemente peor pronóstico cardiovascular.

El premio por su publicación en una revista de habla inglesa con factor de impacto mayor que RE-

VISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ha recaído en el trabajo «Genetic variation in the KCNMA1 potassium channel alpha subunit as risk factor for severe essential hypertension and myocardial infarction» de Tomás et al⁵²; estudio realizado en una población de 4.786 participantes, que permitió identificar polimorfismos relacionados con HTA y con mayor riesgo de presentar infarto de miocardio.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
2. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
3. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2009;119:530-7.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
5. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119:351-7.
6. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119:480-6.
7. Lawes CM, Vander HS, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008;371:1513-8.
8. Franklin SS, López VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119:243-50.
9. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1030-40.
10. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de la cardiopatía isquémica: Registro TRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:807-11.
11. Suárez C, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Cairols M, Montoto C, et al. Complicaciones cardiovasculares a un año de seguimiento en pacientes con aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc).* 2009;132:537-44.
12. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension.* 2008;52:818-27.
13. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension.* 2009;53:480-6.
14. Cupples ME, Byrne MC, Smith SM, Leatham CS, Murphy AW. Secondary prevention of cardiovascular disease in different primary healthcare systems with and without pay-for-performance. *Heart.* 2008;94:1594-600.
15. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med.* 2009;361:368.
16. Kotseva K, Wood D, De BG, De BD, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373:929-40.
17. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Quiles J, Aznar J, Bueno H. Differences in medical treatment of chronic coronary heart disease patients according to medical specialities. *Cardiovasc Ther.* 2009;27:173-80.
18. Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
19. Facila L, Bertomeu-González V, Bertomeu V, González-Juanatey JR, Mazón P, Morillas P. Importancia de la detección de la enfermedad renal oculta en pacientes hipertensos. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:282-7.
20. Bertomeu V, Morillas P, González-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F, et al. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients >or=40 years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:189-96.
21. Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, González-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, et al. Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with hypertension and acute coronary syndromes. *J Hypertens.* 2009;27:341-7.
22. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 1:S62-7.
23. Tovillas-Morán FJ, Zabaleta del Olmo E, Dalfó-Baqué A, Vilaplana-Coscolluela M, Galcerán JM, Coca A. Morbimortalidad cardiovascular y patrones geométricos del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión atendidos en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:246-54.
24. Cordero A, Leon M, Andres E, Ordóñez B, Laclaustra M, Grima A, et al. Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Prev Med.* 2009;48:134-9.
25. Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz CF. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998-2004. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:528-34.
26. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;120:212-20.
27. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009;119:1728-35.
28. González-Juanatey JR, Alegría E, Gomis R, Salvador MJ, Grigorian L, Casasnovas JA, et al. Disfunción eréctil como marcador de vasculopatía en la diabetes mellitus tipo 2 en España. Estudio DIVA. *Med Clin (Barc).* 2009;132:291-7.
29. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to

- angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1174-83.
30. Mazón P, Cordero A, Quiles J, Guindo J. Temas de actualidad en hipertensión arterial y diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62 Supl 1:14-27.
 31. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27:1360-9.
 32. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
 33. Bangalore S, Messerli FH, Franklin SS, Mancia G, Champion A, Pepine CJ. Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an INternational VErapamil SR-trandolapril STudy (INVEST) analysis. *Eur Heart J*. 2009;30:1395-401.
 34. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761-88.
 35. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens*. 2009;27:1509-20.
 36. Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
 37. Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2007;67:1767-92.
 38. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
 39. Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341-51.
 40. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
 41. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
 42. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 43. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
 44. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
 45. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
 46. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;119:2032-9.
 47. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
 48. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775-83.
 49. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
 50. Domínguez-Franco AJ, Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García AJ, Alonso-Briales JH, Hernández-García JM, De Teresa GE. Pronóstico a largo plazo de diferir la intervención coronaria en diabéticos sobre la base de la reserva fraccional de flujo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:352-9.
 51. Morillas P, Castillo J, Quiles J, Núñez D, Guillen S, Bertomeu-González V, et al. Prevalencia del hiperaldosteronismo primario y afección cardiaca en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:418-21.
 52. Tomas M, Vazquez E, Fernandez-Fernandez JM, Subirana I, Plata C, Heras M, et al. Genetic variation in the KCNMA1 potassium channel alpha subunit as risk factor for severe essential hypertension and myocardial infarction. *J Hypertens*. 2008;26:2147-53.