

## Temas de actualidad en cardiología 2011

# Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus

Alberto Cordero<sup>a,\*</sup>, Iñaki Lekuona<sup>b</sup>, Enrique Galve<sup>c</sup> y Pilar Mazón<sup>d</sup>

Sección de Hipertensión Arterial, Grupo de Trabajo Corazón y Diabetes, Grupo de Trabajo Cardio-Renal, Sociedad Española de Cardiología, España

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao, Vizcaya, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España

### Palabras clave:

Hipertensión  
Diabetes mellitus  
Novedades  
Nefropatía  
Tratamientos

### RESUMEN

En 2011 ha quedado patente la relevancia de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus como los dos principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y, además, un problema de salud pública de primer orden. En comparación con años anteriores, en los que la publicación de grandes ensayos clínicos copó las principales novedades científicas, este último año ha destacado la evidencia del impacto de nuevos mecanismos relacionados con la presión arterial, el metabolismo de la glucosa y la diabetes mellitus en la enfermedad cardiovascular, y sobresalen ensayos clínicos en el ámbito de la disfunción renal, como los estudios SHARP o ROADMAP.

### Advances in Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus

### ABSTRACT

In 2011, the importance of hypertension and diabetes mellitus as the two main risk factors responsible for the development of cardiovascular disease became clear, as did their significance as major public health issues. Compared with previous years, in which publication of the results of large clinical trials dominated scientific progress, in the last year, the focus has shifted to evidence that novel mechanisms associated with blood pressure, glucose metabolism and diabetes can influence cardiovascular disease. Of particular importance were clinical trials in the area of renal dysfunction, such as the SHARP and ROADMAP trials.

### Keywords:

Hypertension  
Diabetes mellitus  
Advances  
Nephropathy  
Treatment

## INTRODUCCIÓN

En 2011 ha quedado patente la relevancia de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) como los dos principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) y problema de salud pública de primer orden<sup>1,2</sup>. En comparación con años anteriores, en los que la publicación de grandes ensayos clínicos copó las principales novedades científicas<sup>3</sup>, este último año ha destacado la evidencia del impacto de nuevos mecanismos relacionados con la presión arterial (PA), el metabolismo de la glucosa y la DM en la ECV, y sobresalen los ensayos clínicos en el ámbito de la disfunción renal.

## EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Es de mencionar la publicación en 2011 de un documento que recoge un informe de la Asamblea General de Naciones Unidas, aprobado unánimemente, que califica de alta prioridad a las enfermedades

no transmisibles, como cáncer, DM, ECV y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>1</sup>. Este documento insta a la concienciación de los estratos políticos, sociales y económicos del papel clave que representan estas enfermedades, que suponen más del 60% de las causas de muerte en el mundo. Igualmente, el informe anual de la *American Heart Association*, además de actualizar los datos del impacto de las ECV en la morbimortalidad, destaca por su amplia extensión la necesidad de organizar, gestionar y mejorar los sistemas de salud<sup>2</sup>. Además, a finales de 2011 el *Department of Health and Human Services* (DHHS) de Estados Unidos dio a conocer la denominada «The Million Heart Initiative»<sup>4</sup>, cuyo objetivo es evitar la incidencia de 1 millón de infartos en los próximos 5 años mediante la estrategia ABCS, presentada en la tabla 1, que incluye el control de la PA como uno de estos cuatro pilares.

## Hipertensión arterial

El análisis comparativo centrado en el perfil de los sujetos con HTA incluidos en el primer y el tercer National Health and Nutrition Exa-

\*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Ctra. Valencia-Alicante s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España. Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).

**Abreviaturas**

DM: diabetes mellitus.  
 ECV: enfermedad cardiovascular.  
 FG: filtrado glomerular.  
 HTA: hipertensión arterial.  
 IMC: índice de masa corporal.  
 PA: presión arterial.

**Tabla 1**

Estrategia ABCS adoptada por el *Department of Health and Human Services (DHHS)* de Estados Unidos en su causa denominada «The Million Heart Initiative»<sup>4</sup>

A (AAS)	Administración de ácido acetilsalicílico a sujetos de alto riesgo
B (Blood pressure)	Control de la presión arterial
C (Cholesterol)	Control de los valores séricos de colesterol
S (Smoking cessation)	Abandono completo del tabaquismo activo y en lugares públicos

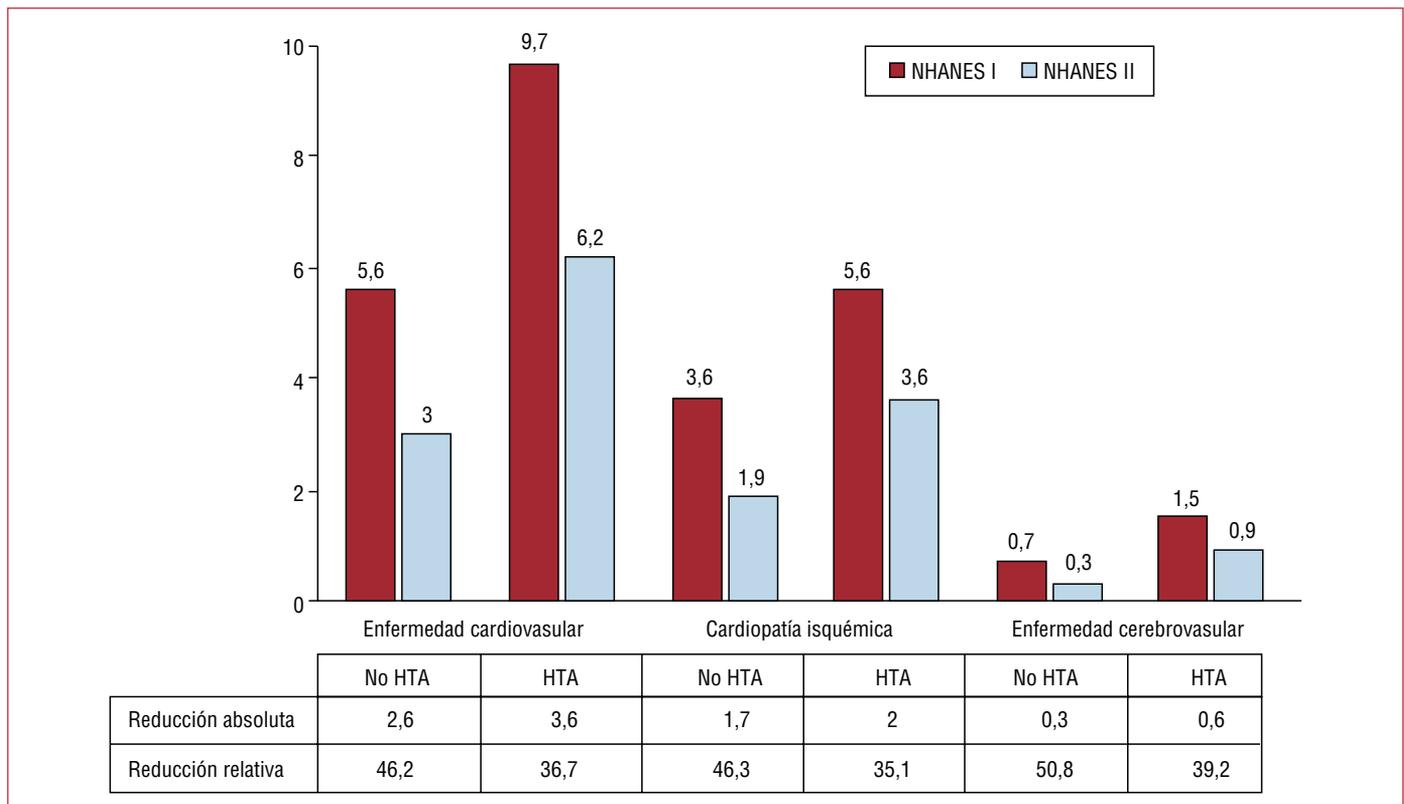
AAS: ácido acetilsalicílico.

mination Survey (NHANES)<sup>5</sup> demostró, por una parte, que la prevalencia de HTA se redujo del 43 al 26,1% entre 1971-1975 y 1988-1994 y, por otra, que los sujetos con HTA presentaron valores inferiores de PA y tabaquismo activo, pero mayor prevalencia de DM y obesidad. Además, en el seguimiento la mortalidad por ECV de ambas cohortes fue superior en los pacientes con HTA, con la cardiopatía isquémica como principal causa de muerte. Por último, se verificó una reducción de 3,6/1.000 sujetos en la mortalidad por ECV entre ambos registros en los pacientes con HTA, que fue algo menor (2,6/1.000) en los no hipertensos (fig. 1).

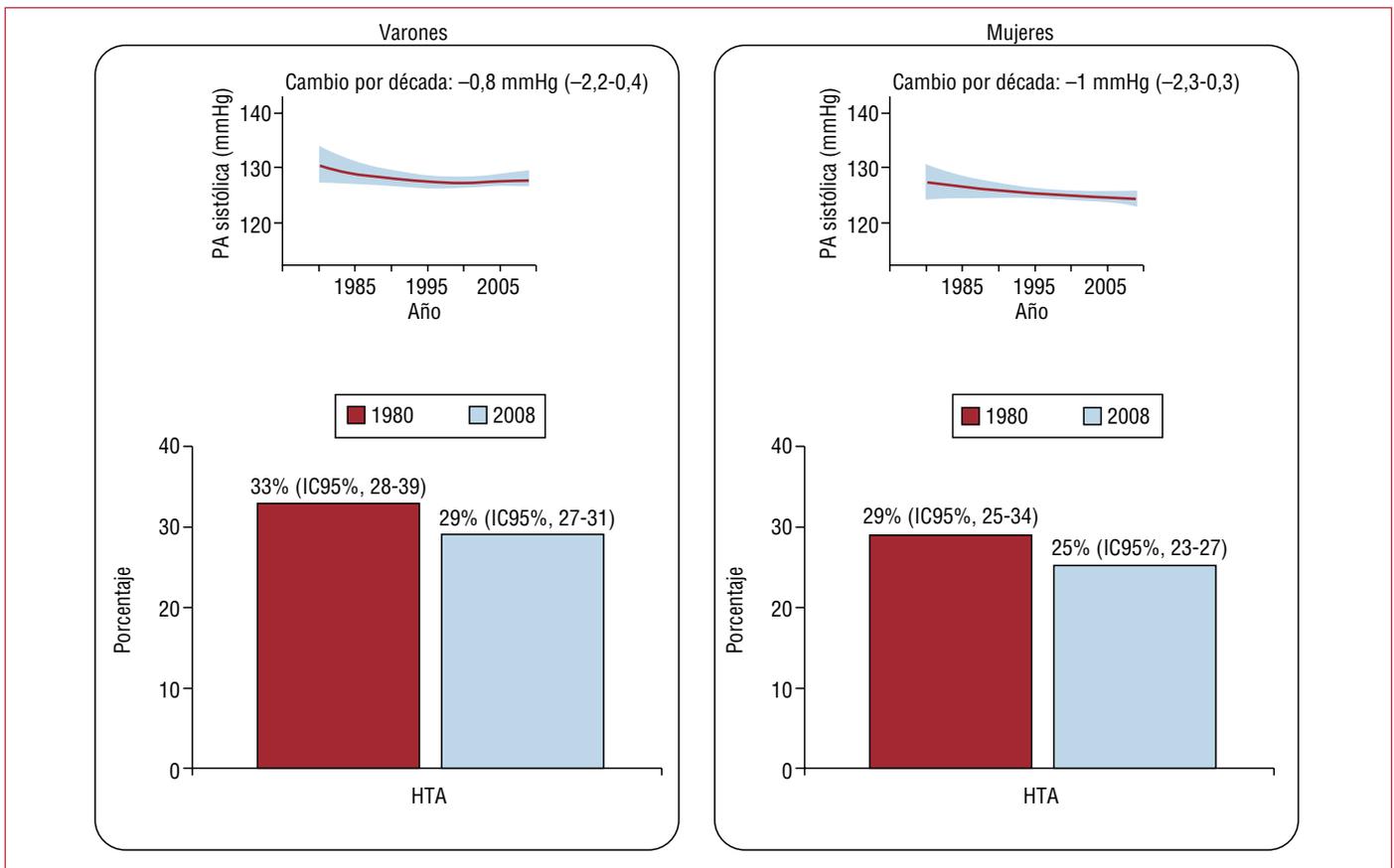
De forma similar, tres publicaciones analizaron la tendencia mundial de los valores de PA sistólica<sup>6</sup>, índice de masa corporal (IMC)<sup>7</sup> y colesterol total<sup>8</sup> en las últimas tres décadas. En general se observó una tendencia significativa hacia un mayor IMC<sup>7</sup> y un descenso muy leve de los valores séricos de colesterol total<sup>8</sup>; sin embargo, se observó un descenso significativo en los valores de PA sistólica en todo el mundo, que se reflejó en una menor prevalencia de HTA (fig. 2)<sup>6</sup>.

Estos datos coinciden con los datos comparativos de los registros CARDIOTENS 1999<sup>9</sup> y 2009, presentados en el American College of

Cardiology Annual Meeting<sup>10</sup> y el Congreso Europeo de Cardiología de 2011. La Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología diseñó y realizó ambos registros, que incluyeron a pacientes atendidos en consultas externas de cardiología y atención primaria. En el registro de 1999, se reclutó a 32.051 pacientes y en 2009, a 25.856. En el análisis comparativo de pacientes con ECV establecida, entendida como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, se incluyó a los 6.194 reclutados en 1999 y se los comparó con los 4.639 de 2009. Se pudo observar un aumento en la edad media de los pacientes entre ambos registros y un aumento significativo en la prevalencia de todos los factores de riesgo, salvo el tabaquismo. La HTA fue el factor de riesgo más prevalente en ambos cortes y su prevalencia aumentó del 65% (intervalo de confianza del 99% [IC99%], 64,1-65,9) al 85,8% (IC99%, 83,8-87,8). Además, pudo verificarse una reducción significativa en los valores de PA sistólica y diastólica entre ambos registros, que se reflejó en un aumento relativo del 54% en el control de la PA (< 140/90 mmHg): del 36% (35,7-36,3%) al 55,6% (54,8-56,4%). Estos datos revelan que la HTA es el factor de riesgo más prevalente entre los pacientes con ECV.



**Figura 1.** Evolución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en los sujetos con y sin hipertensión arterial (HTA) incluidos en los National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) I y III<sup>5</sup>. Valores ajustados por edad y presentados en tasa/1.000 personas/año.



**Figura 2.** Tendencia mundial de los valores de presión arterial sistólica y prevalencia de hipertensión arterial (HTA) no controlada (adaptado de Danaei et al<sup>6</sup>). IC95%: intervalo de confianza del 95%; PA: presión arterial.

Desde otro punto de vista, se evaluaron los factores que se asociaban independientemente a la falta de control de la PA, y se observó que la obesidad y el tabaquismo activo se asociaban independientemente a la falta de control de la HTA en pacientes tanto con ECV como sin ella<sup>11</sup>. Además, se observó que el control de la PA fue prácticamente igual en los pacientes que no tenían ningún tipo de ECV respecto a los que tenían cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o cualquier otra ECV (fig. 3).

Ciertamente, la HTA se ha convertido en el factor de riesgo más prevalente entre los pacientes con ECV. El 70% de todos los pacientes admitidos en un único servicio de cardiología durante 10 meses tenían el antecedente de HTA<sup>12</sup>; además, entre los 1.007 pacientes incluidos consecutivamente, se observó que los que tenían el antecedente de HTA presentaban mayor prevalencia de otros factores de riesgo y ECV previa. En el seguimiento al año, se observó que la HTA no se asociaba independientemente a mayor mortalidad, pero sí a mayor riesgo de reingreso (considerado como un indicador de calidad asistencial) y la combinación de muerte o reingreso por causa cardiovascular (fig. 4).

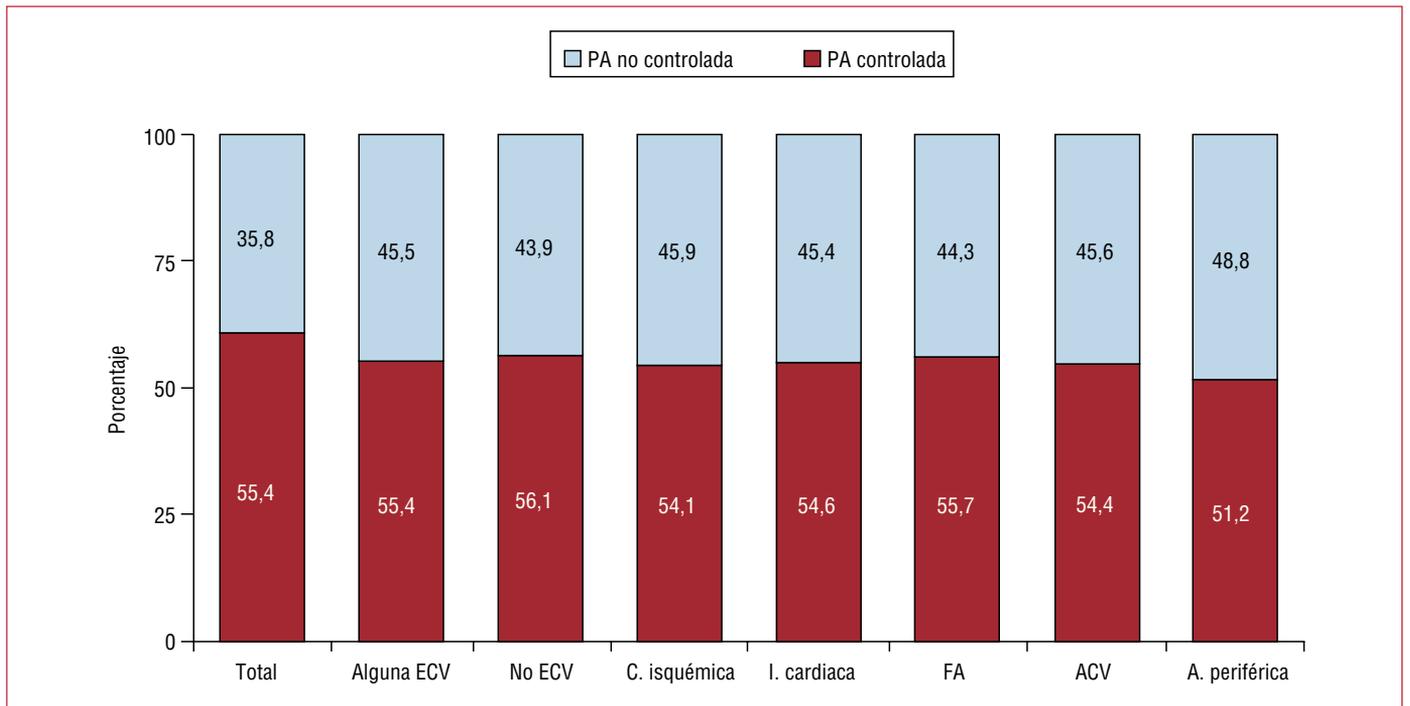
Como preámbulo al esperado 8<sup>th</sup> Joint National Committee, diferentes sociedades científicas acordaron una actualización sobre recomendaciones terapéuticas para los pacientes con HTA y cardiopatía isquémica<sup>13</sup>. Como principal novedad, este documento recomienda abandonar el estudio sistemático de la presencia de DM en este colectivo de pacientes por las dudas acerca del papel pronóstico de estas formas de «nueva DM» detectada mediante sobrecarga oral de glucosa. Otro aspecto relevante es que, además de enfatizar el control de la PA, con el objetivo de mantenerla < 140/90 mmHg, el documento recalca la importancia de la optimización máxima del tratamiento médico, el alivio de los síntomas de angina, control del riesgo cardio-

vascular total y la rehabilitación cardíaca para minimizar las limitaciones y mejorar el pronóstico.

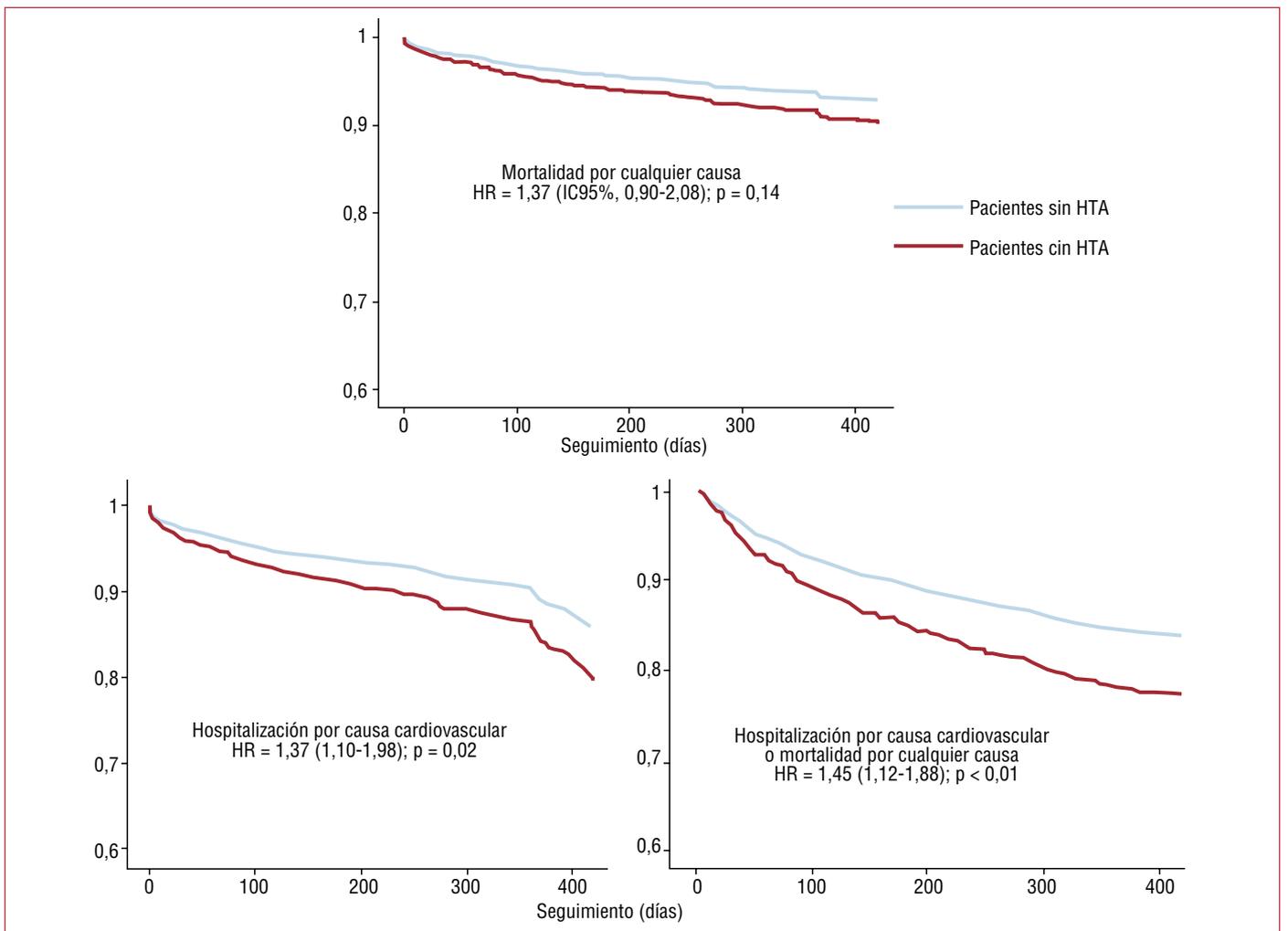
En este sentido, un subanálisis del registro PAMISCA (Prevalencia de Afectación de Miembros Inferiores en Síndrome Coronario Agudo)<sup>14</sup> demostró que la presencia de lesiones de órgano diana se asocian independientemente a mayor mortalidad tras un síndrome coronario agudo, pero únicamente en pacientes con HTA (*odds ratio* [OR] = 2,4; IC95%, 1,1-5,5). Además, se pudo demostrar que la asociación de estas tres lesiones de órgano diana fácilmente accesibles al diagnóstico (índice tobillo-brazo patológico, hipertrofia ventricular izquierda y filtrado glomerular [FG] < 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) conducía a un riesgo progresivamente superior, de tal forma que la mortalidad fue 10 veces superior en los pacientes que tenían las tres respecto a los que no tenían ninguna (fig. 5).

### Diabetes mellitus

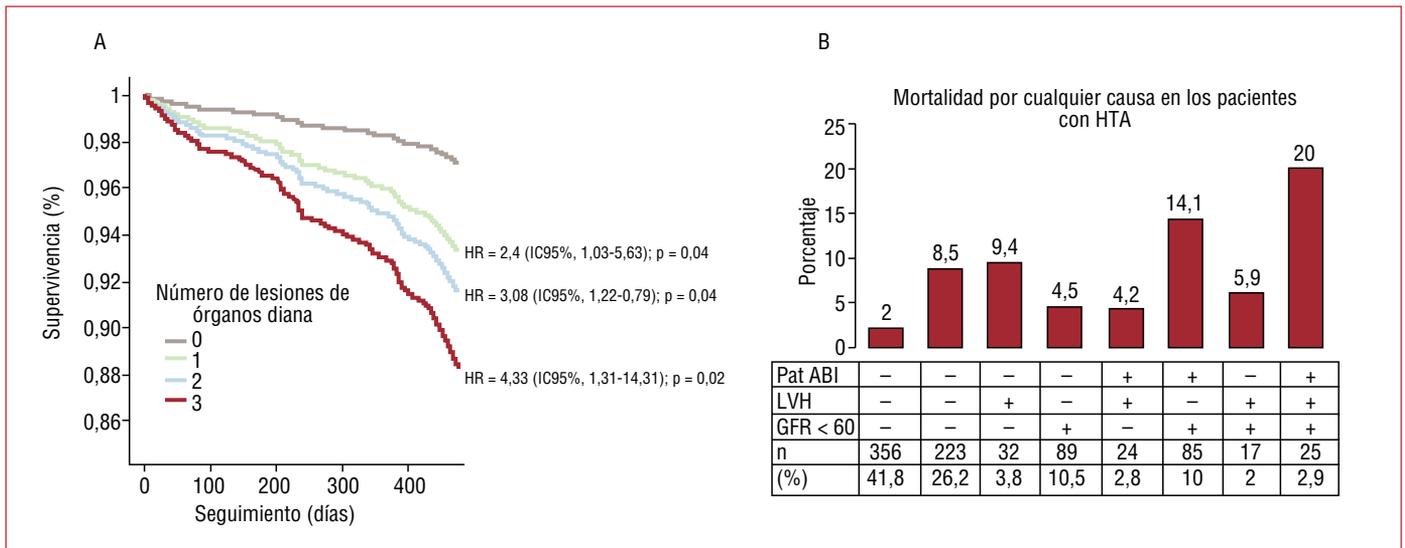
Además de su inclusión como una de las prioridades para el abordaje de la prevención integral de enfermedades no transmisibles<sup>1</sup>, la DM ha ocupado un papel central como factor de riesgo de las ECV. El informe anual de la *American Heart Association* destaca que la prevalencia de DM ha aumentado en un 61% en Estados Unidos en las últimas dos décadas<sup>2</sup>. El desarrollo de DM es un tema ampliamente estudiado, aunque sigue habiendo importantes lagunas; este aspecto se analizó en el seguimiento de 17 años de más de 37.000 adultos sin ECV previa<sup>15</sup>. El objetivo del estudio era analizar el impacto de los cambios en el peso y el IMC en la aparición de DM o enfermedad coronaria demostrada por angiografía. Los sujetos incluidos en el seguimiento tenían una media de edad de 17 años, y probablemente por eso la incidencia de nuevos casos de DM o enfermedad coronaria fue



**Figura 3.** Grado de control de la presión arterial (PA) en función de la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular y cada una de las cardiopatías<sup>11</sup>. ACV: accidente cerebrovascular; A. periférica: arteriopatía periférica; C. isquémica: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; I. cardíaca: insuficiencia cardíaca.



**Figura 4.** Pronóstico al año de los pacientes ingresados en un servicio de cardiología en función de la presencia o ausencia de hipertensión arterial (HTA)<sup>12</sup>.

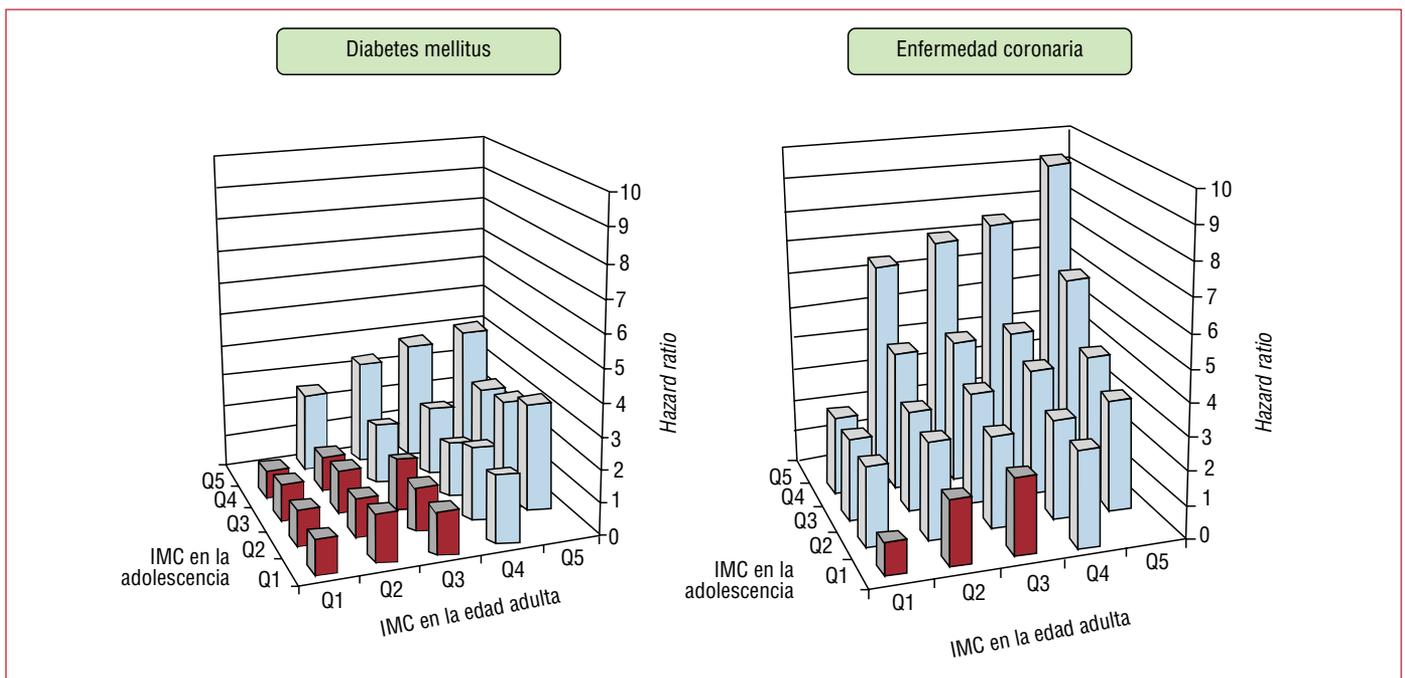


**Figura 5.** Mortalidad por cualquier causa de los pacientes con hipertensión tras un síndrome coronario agudo, en función del número de lesiones de órgano diana (A) y en función de la combinación de estas (B). Modificado de Cordero et al<sup>14</sup>. GFR: filtrado glomerular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; Pat ABI: índice tobillo-brazo patológico.

tan baja (el 3,1 y el 0,9% respectivamente). Sin embargo, sí se pudo constatar una asociación independiente entre el IMC en la adolescencia y el desarrollo de DM en la edad adulta (*hazard ratio* [HR] = 2,76; IC95%, 2,11-3,58), de tal forma que el riesgo de sufrir DM aumentaba un 9,8% por cada incremento de 1 unidad en el IMC (fig. 6). Además, la asociación del IMC con el desarrollo de enfermedad coronaria fue mayor (HR = 5,43; IC95%, 2,77-10,62), y por cada incremento de 1 unidad en el IMC, el riesgo de enfermedad coronaria aumentó un 12%. Un hallazgo interesante fue el análisis de la evolución del IMC a lo largo del tiempo; se observó una correlación discreta (r = 0,68) entre el IMC en la adolescencia y en la edad adulta, pero lo realmente novedoso fue demostrar que el mayor riesgo de DM se concentró en los sujetos que presentaban un IMC elevado en la edad adulta y, sin embargo, el riesgo de enfermedad coronaria más elevado se observó en los que

mantuvieron un IMC elevado durante todo el seguimiento. Por lo tanto, los autores defienden que las consecuencias de la obesidad para el desarrollo de enfermedad coronaria son más graduales y crónicas que las que originan la DM.

Desde otro punto de vista, el análisis conjunto de más de 97 estudios prospectivos, con más de 820.000 sujetos incluidos, analizó el impacto de la DM en la mortalidad y sus causas específicas<sup>16</sup>. Como se muestra en la figura 7, la mortalidad fue significativamente superior en los sujetos con DM, tanto varones como mujeres de cualquier edad, aunque el riesgo de mortalidad fue mayor en las edades más jóvenes. La ECV fue la principal causa de muerte (HR = 2,32; IC95%, 2,11-2,56), aunque es destacable que se observó un riesgo relevante de muerte por cáncer de hígado, páncreas, ovario y pulmón con la presencia de DM, al igual que mayor riesgo de muerte por infecciones, neumonía o



**Figura 6.** Riesgo de sufrir diabetes mellitus o enfermedad coronaria en función del índice de masa corporal (IMC) en la adolescencia y en la edad adulta<sup>15</sup>.

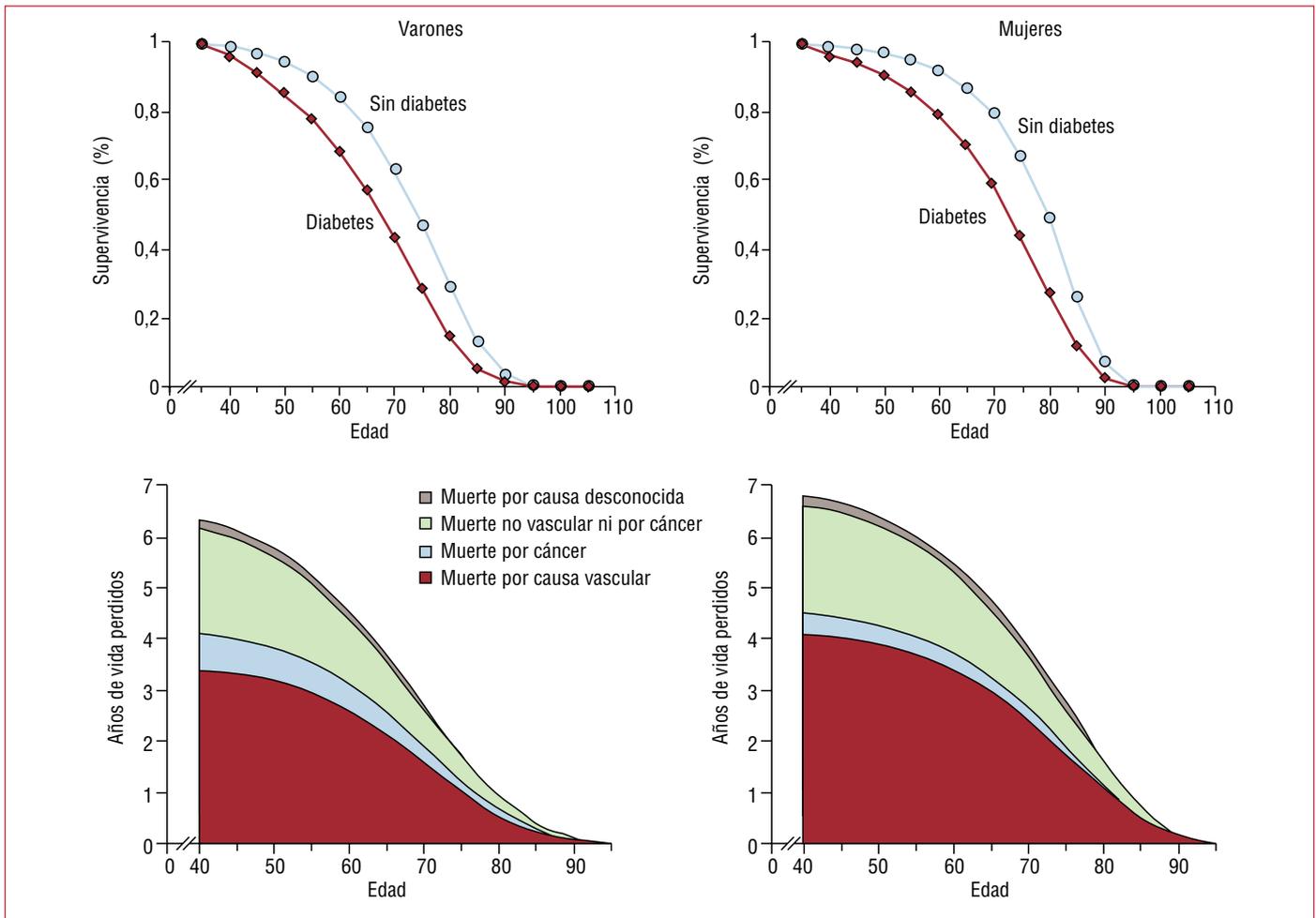


Figura 7. Mortalidad acumulada y por las principales causas en varones y mujeres en función de la presencia de diabetes mellitus<sup>16</sup>.

enfermedades hepáticas. Los riesgos de mortalidad por cualquier causa se atenuaron levemente al incluir la glucemia basal en los modelos multivariados, por lo que se estudió más detalladamente esta interacción. El riesgo de mortalidad por cualquier causa no aumentó linealmente en relación con la glucemia basal, puesto que únicamente se observó un riesgo significativo con valores  $> 100$  mg/dl; los sujetos no diagnosticados de DM en ningún momento del seguimiento pero que mantuvieron valores de glucemia en la franja de glucemia basal alterada (100-125 mg/dl) presentaron un riesgo significativamente elevado de muerte por cualquier causa. En general, se observó que los pacientes con DM tenían una esperanza de vida 6 años menor y que el 60% de este exceso de muerte era atribuible a la ECV. Por otra parte, un análisis del Womens' Health Study<sup>17</sup> demostró que la presencia de valores ligeramente elevados de troponina ultrasensible es predictora de eventos cardiovasculares únicamente en los sujetos con DM, lo que subraya la importancia de la inestabilidad y la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas de estos.

El estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree)<sup>18</sup> es una de las publicaciones más relevantes en 2011, por su ambicioso y original diseño para el estudio del desarrollo y la inestabilización de la enfermedad coronaria. El estudio incluyó a 697 pacientes, estudiados mediante histología virtual intracoronaria tras un procedimiento de revascularización percutánea en el contexto de un síndrome coronario agudo. Detalles aparte, el seguimiento a 3 años demostró que la DM, el antecedente de revascularización coronaria previa y las placas caracterizadas como fibroateromas de cápsula delgada (*thin-cap fibroatheroma*) eran los principales determinantes del desarrollo de nuevos síndromes coro-

narios agudos. Curiosamente, la HTA también fue un predictor independiente (HR = 1,64; IC95%, 1,03-2,6;  $p = 0,04$ ), pero este dato no se incluyó en la publicación final y quedó detallado únicamente en la información suplementaria.

Hay que destacar la excelente revisión de los doctores Ferreiro y Angiolillo<sup>19</sup> sobre los mecanismos fisiopatológicos específicos de la DM en relación con la agregación plaquetaria en el síndrome coronario agudo. Los autores estudian profundamente las alteraciones y las consecuencias de la DM y la hiperglucemia en la función plaquetaria, como la estimulación de factores de activación, el aumento del calcio intracelular, el recambio plaquetario acelerado o el aumento del estrés oxidativo. Además, revisan extensamente las opciones terapéuticas, enfatizando que en los pacientes con DM suele mantenerse un elevado nivel de agregabilidad plaquetaria a pesar de los tratamientos actualmente disponibles. Finalmente, concluyen que aunque modificar las dosis de estos fármacos represente una opción para optimizar la antiagregación plaquetaria en los pacientes con DM, el futuro parece más esperanzador con los nuevos antiagregantes, e incluso anticoagulantes, ya en fases avanzadas de estudio.

En la revisión de las novedades en HTA y DM de 2010, se resumió el debate sobre el mejor objetivo de PA para los pacientes con DM a raíz de las diferentes guías y recomendaciones publicadas<sup>3</sup>. El objetivo de PA de 140/90 mmHg para todos los pacientes, incluso los diabéticos, está ampliamente aceptado. Un metaanálisis publicado en 2011, que incluyó 13 estudios aleatorizados y a más de 37.000 pacientes, demuestra que tanto en sujetos con DM como en los que presentan glucemia basal alterada o intolerancia a hidratos de carbono, la reducción de la PA  $< 130$  mmHg no aporta beneficios en protección cardio-

vascular, salvo un discreto efecto protector contra los accidentes cerebrovasculares<sup>20</sup>.

## Enfermedad renal

La disfunción renal, entendida como cualquier grado de excreción urinaria de albúmina o valor de FG < 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, está claramente establecida como un factor de riesgo cardiovascular independiente<sup>2</sup>. De hecho, en las guías publicadas conjuntamente por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis, se considera como una situación de alto riesgo cardiovascular<sup>21</sup>. Sin embargo, una cuestión quedaba parcialmente pendiente respecto a la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica: el beneficio del tratamiento con hipolipemiantes. Por lo tanto, una importante pregunta por contestar sería si la disminución del cLDL con tratamiento hipolipemiente sigue siendo efectiva según aumenta la disfunción renal; este punto lo han aclarado parcialmente los resultados del estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)<sup>22</sup>, que se comenta en el apartado de ensayos clínicos.

La disfunción renal se ha situado como una lesión de órgano diana de la HTA, con importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. En una detallada revisión, los doctores Ruilope y Bakris<sup>23</sup> actualizan las interrelaciones relevantes entre las lesiones vasculares y renales ocasionadas por la HTA, y señalan cómo el progresivo deterioro de la función renal contribuye a la inducción de nuevos mecanismos patogénicos que aumentan el riesgo cardiovascular.

Investigaciones previas habían mostrado que los pacientes con insuficiencia renal avanzada tenían mayor posibilidad de sufrir fibrilación auricular, y algunos estudios transversales habían hallado mayor prevalencia de esta arritmia en pacientes con diferentes grados de disminución de la función renal. En un análisis de 10.328 varones y mujeres del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)<sup>24</sup>, se observó que la alteración de la función renal se asociaba claramente con un riesgo alto de fibrilación auricular. De forma similar, los individuos con un cociente albúmina/creatinina elevado, un marcador de daño renal, tenían también mayor riesgo de fibrilación auricular. El FG se estimó con dos métodos (cistatina C y aclaramiento de creatinina) y también se midió el cociente albúmina/creatinina. Con una media de seguimiento de 10,1 años, se identificaron 778 nuevos casos de fibrilación auricular; comparado con individuos cuyo FG era > 90 ml/min, los HR para FA fueron 1,3 (IC95%, 1,1-1,6), 1,6 (IC95%, 1,3-2,1) y 3,2 (IC95%, 2,0-5,0) para FG entre 60-89, 30-59 y 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. De forma similar, se identificó que la presencia de macroalbuminuria se asociaba a un riesgo de 3,2 (IC95%, 2,3-4,5) de sufrir fibrilación auricular y de 2,0 (IC95%, 1,6-2,4) para la microalbuminuria. El riesgo de fibrilación auricular fue particularmente elevado en aquellos que presentaron ambos datos de disfunción renal (HR = 13,1; IC95%, 6,0-28,6).

## TRATAMIENTO Y ENSAYOS CLÍNICOS

### Hipertensión arterial

A pesar del amplio arsenal de fármacos antihipertensivos de demostrada eficacia en la reducción de las cifras de PA y del riesgo cardiovascular, hay un porcentaje importante de pacientes en los que no se logra un control adecuado, incluso con combinaciones de varios fármacos a dosis plenas. Se considera HTA refractaria o resistente a la que no se controla con una triple combinación farmacológica, incluido un diurético. En los últimos años hemos asistido al desarrollo de técnicas intervencionistas e implantación de dispositivos para el tratamiento de la HTA refractaria, como son la denervación simpática renal percutánea y la terapia de activación barorrepleja carotídea. La inervación simpática renal contribuye al desarrollo y la perpetuación de la HTA, por lo que hace años se había recurrido a la simpatectomía quirúrgica no selectiva en casos de HTA maligna; esta intervención era

eficaz en la reducción de las cifras de PA, pero con importantes complicaciones en otros órganos vecinos. En los últimos años se ha desarrollado la denervación percutánea endovascular selectiva en las arterias renales, pues los nervios eferentes y aferentes simpáticos están adyacentes a la pared arterial, y se puede actuar sobre ellos mediante un catéter de radiofrecuencia<sup>25</sup>.

El estudio Symplicity HTN-2<sup>26</sup> es el primer ensayo clínico internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que empleó esta técnica para el tratamiento de la HTA; sus resultados se presentaron en el Congreso de la *American Heart Association* de 2010. El estudio incluyó a 106 pacientes con HTA refractaria y PA basal  $\geq$  160 mmHg ( $\geq$  150 mmHg en diabéticos tipo 2), que fueron aleatorizados a denervación renal más el tratamiento previo o a continuar solo el tratamiento previo (grupo control), en 24 centros. Las diferencias entre los grupos en la PA a los 6 meses fueron de 33/11 mmHg ( $p < 0,01$ ); no hubo complicaciones graves en la intervención o con el dispositivo ni diferencias en eventos adversos<sup>27</sup>. Posteriormente, se han conocido resultados de su aplicación clínica, como los comunicados por Lambert et al<sup>28</sup> de sus primeros 25 casos tratados, en los que a los 3 meses se consiguió una reducción media de PA de 22,5/14,4 mmHg, y 9,2/4,0 mmHg en la PA media medida por monitorización de 24 h; hubo un 20% de no respondedores (reducción < 10 mmHg) y en 6 pacientes hubo un cambio de patrón de *no-dipper* a *dipper*, lo que se relacionó con una buena respuesta.

Por otra parte, la estimulación de barorreceptores carotídeos inhibe la actividad simpática y activa el sistema nervioso parasimpático, con lo que disminuye la frecuencia cardíaca, aumenta la dilatación y disminuye la rigidez vascular, y en los riñones aumenta la natriuresis y disminuye la secreción de renina, lo que se traduce en un descenso de las cifras de PA. La terapia de activación barorrepleja consiste en un generador subcutáneo infraclavicular conectado a dos electrodos que se sitúan a nivel de ambos senos carotídeos, que se activan con estímulos eléctricos de 4-6 V. Hasta la fecha se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos: el estudio en fase 2 DEBuT<sup>29</sup> y el ensayo en fase 3 PIVOTAL<sup>30</sup>. En el primer ensayo se incluyó a 45 pacientes en diversos hospitales de Europa, diagnosticados de HTA refractaria, con una ingesta media de 5,5 fármacos antihipertensivos; la reducción media de la PA fue 38/22 mmHg al año y llegó a 53/29 mmHg a los 5 años; se redujeron en 1,6 los fármacos antihipertensivos<sup>29</sup>. Por otra parte, el estudio PIVOTAL era un ensayo aleatorizado a doble ciego, sobre 265 pacientes con HTA refractaria a los que se implantó el dispositivo, pero en un grupo (A) se activó desde el inicio y en el otro (grupo B), después de 6 meses. Al cabo de 1 año, en ambos grupos un 50% de los pacientes presentaban una PA sistólica < 140 mmHg<sup>30</sup>; además, se observaron más complicaciones que lo esperado con la implantación del dispositivo y hasta 1/4 pacientes sufrió alguna complicación relacionada con el procedimiento.

### Diabetes mellitus

Tras la polémica suscitada por el aumento de complicaciones cardiovasculares de algunas estrategias hipoglucemiantes y la retirada de la rosiglitazona, ya comentado en la revisión de 2010, la seguridad cardiovascular se ha posicionado como un requisito fundamental en los ensayos clínicos en el contexto de la DM. En esta línea destaca llamativamente el seguimiento de los 107.806 habitantes de Dinamarca que iniciaron tratamiento con un antihipertensivo oral en monoterapia entre 1997 y 2006, y que arrojó unos resultados tan sorprendentes como que, en comparación con la metformina, los demás tratamientos se asociaban a mayor riesgo de muerte por cualquier causa<sup>31</sup>; estos resultados se observaron con glimepirida (HR = 1,32; IC95%, 1,24-1,40), glibenclamida (HR = 1,19; IC95%, 1,11-1,28), glipizida (HR = 1,27; IC95%, 1,17-1,38) y tolbutamida (HR = 1,28; IC95%, 1,17-1,39) en pacientes con y sin infarto previo. Hay que destacar que entre estos fármacos no había ningún inhibidor de las DDP-4 y, de hecho, en los meses previos se había publicado un metaanálisis que

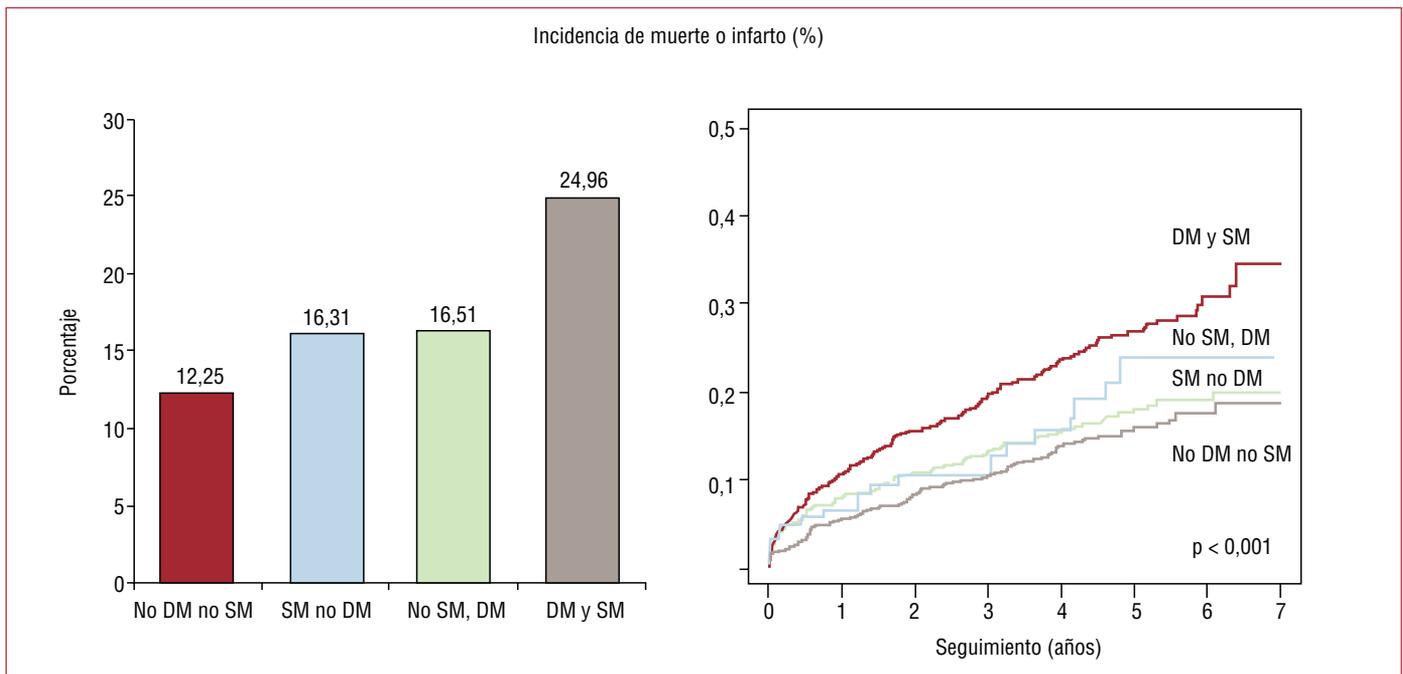


Figura 8. Incidencia del objetivo primario del estudio COURAGE en función de la presencia de diabetes mellitus (DM) y/o síndrome metabólico (SM)<sup>38</sup>.

demostraba la seguridad e incluso el beneficio cardiovascular de la saxagliptina<sup>32</sup>.

A este respecto, el Cycloset Safety Trial<sup>33</sup> publicó la seguridad y la eficacia como antidiabético oral del tratamiento con bromocriptina de liberación rápida, un agonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> centrales. Se observó buena tolerancia del tratamiento activo, eficacia en el control metabólico y beneficio en la reducción de complicaciones cardiovasculares (HR = 0,60; IC95%, 0,37-0,96). En cuanto a la seguridad, también se dieron a conocer los resultados de dos estudios aleatorizados de dapagliflozina, un inhibidor selectivo del cotransportador 2 de sodio-glucosa que reduce la hiperglucemia mediante el aumento de la excreción urinaria de glucosa de manera independiente de la insulina, uno frente a placebo en términos de reducción de la glucohemoglobina y práctica ausencia de hipoglucemias<sup>34</sup> y otro frente a una sulfonilurea<sup>35</sup>.

Respecto al tratamiento antiagregante, hay que destacar la publicación del estudio OPTIMUS-3 (Optimizing anti-Platelet Therapy in Diabetes Mellitus)<sup>36</sup>, que demostró que en pacientes con DM, cardiopatía isquémica y tratamiento previo con ácido acetilsalicílico, el tratamiento con prasugrel es superior al clopidogrel en la inhibición de la actividad plaquetaria.

En 2011 no se han dado a conocer los resultados de grandes estudios, en comparación con años anteriores, en los que la publicación de ensayos clínicos copó las novedades en el campo de la DM. Sin embargo, sí se han publicado subanálisis muy interesantes de estudios centrados en los pacientes diabéticos. Un subanálisis del estudio BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)<sup>37</sup>, cuyos resultados principales se comentaron en revisiones de años anteriores<sup>3</sup>, demuestra que, en pacientes con DM y enfermedad coronaria estable, la revascularización asociada al tratamiento médico es superior al tratamiento médico sólo respecto al empeoramiento de la angina y la necesidad de nueva revascularización. En un contexto clínico similar, un subanálisis del estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)<sup>38</sup> demostró que la DM era un predictor independiente de mortalidad o infarto agudo de miocardio, independientemente de la estrategia de tratamiento que recibieran los pacientes (fig. 8).

Igualmente, un subanálisis del estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients

Living With Systolic Hypertension)<sup>30</sup> demostró que en los pacientes con DM, con o sin ECV, el tratamiento combinado de amlodipino y benazepril fue superior en la reducción del objetivo primario (muerte por causa cardiovascular o evento cardiovascular). Es importante destacar que esta diferencia en eventos se observó a pesar del igual control de la PA. Estos datos refrendan la superioridad del empleo combinado del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con un antagonista del calcio en pacientes con DM, al igual que lo ha demostrado en pacientes con HTA en términos de mortalidad, complicaciones cardiovasculares y protección renal<sup>3</sup>.

### Nefropatía

A pesar de que los estudios epidemiológicos han mostrado que la utilización de estatinas en individuos con enfermedad renal muy avanzada, en diálisis, se acompaña de una reducción de la mortalidad cardiovascular, los ensayos clínicos realizados en esta población no han obtenido los resultados beneficiosos esperados. El estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse)<sup>39</sup>, que aleatorizó a 1.255 pacientes diabéticos en hemodiálisis a placebo o a 20 mg de atorvastatina, no demostró un beneficio en el objetivo primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus), a pesar de una reducción muy significativa de las cifras de colesterol. Posteriormente, el estudio AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)<sup>40</sup> aleatorizó a 2.775 pacientes en hemodiálisis a 10 mg de rosuvastatina o a placebo y, a pesar de obtenerse reducciones muy significativas de los valores de cLDL (43%) y proteína C reactiva (11,5%), la administración de rosuvastatina no tuvo efecto en el objetivo primario compuesto de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular ni en los componentes individuales del objetivo primario. Tampoco demostró efecto significativo alguno en todas las causas de mortalidad.

El estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)<sup>22</sup> reclutó a 9.270 pacientes con enfermedad renal crónica, 3.023 en diálisis y 6.247 que no, sin historia conocida de infarto de miocardio o revascularización coronaria. Se asignó a los pacientes aleatoriamente a simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg/día o a placebo, para intentar alcanzar una reducción de 1 mmol (39 mg/dl) en la concentración

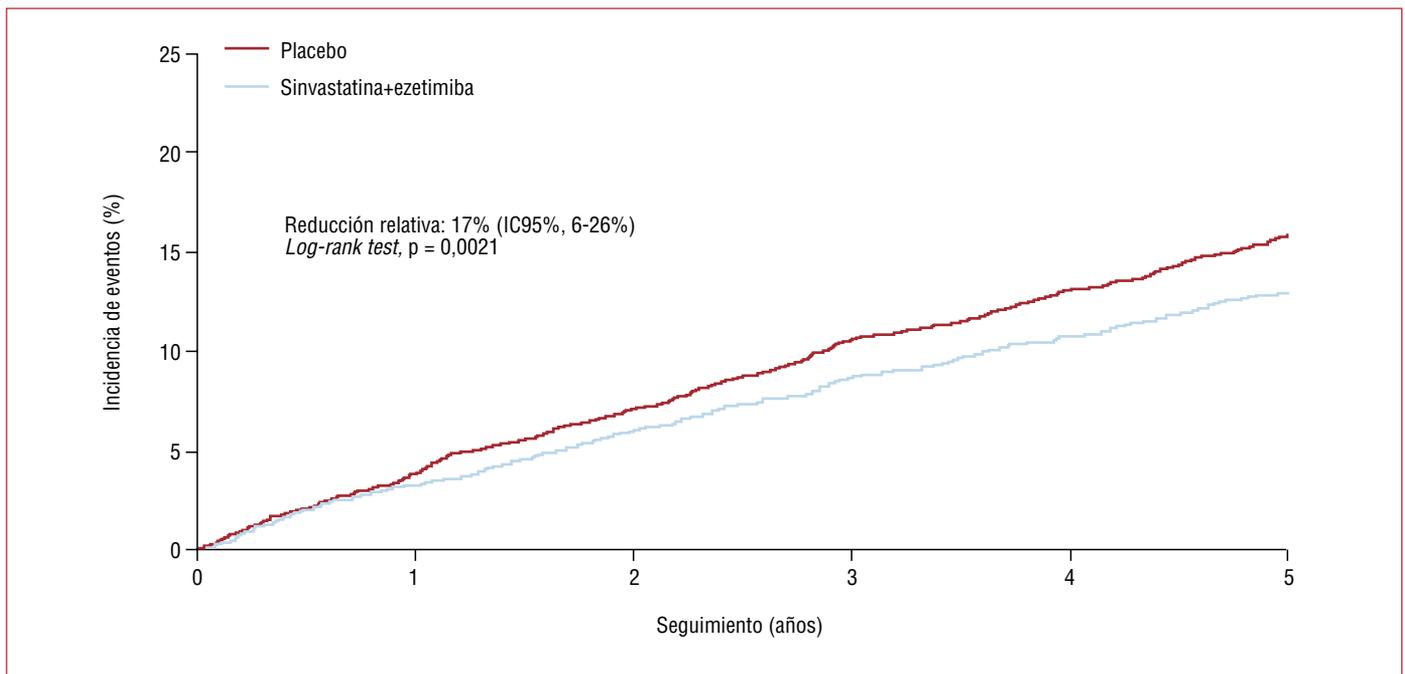


Figura 9. Curvas de incidencia de eventos en el seguimiento del estudio SHARP<sup>22</sup>.

de cLDL. El objetivo principal fue el primer evento aterosclerótico mayor (infarto no mortal, muerte coronaria o ictus no hemorrágico, o cualquier procedimiento de revascularización arterial). El grupo de pacientes que recibieron simvastatina más ezetimiba alcanzó una diferencia en LDL de 0,85 mmol/l, durante una media de seguimiento de 4,9 años. Como se muestra en la figura 9, esta reducción condujo a una disminución del riesgo relativo del 17% en los eventos ateroscleróticos mayores (el 11,3 frente al 13,4%; RR = 0,83; IC95%, 0,74-0,94). Los pacientes de la rama de tratamiento activo tuvieron una tendencia no significativa hacia una menor incidencia de infarto de miocardio no mortal o mortalidad por enfermedad coronaria (el 4,6 frente al 5,0%; RR = 0,92; IC95%, 0,76-1,11; p = 0,37), y sí se observó una reducción significativa del ictus no hemorrágico (el 2,8 frente al 3,8%; RR = 0,75; IC95%, 0,60-0,94; p = 0,01) y procedimientos de revascularización arterial (el 6,1 frente al 7,6%; RR = 0,79; IC95%, 0,68-0,93; p < 0,01). No hubo aumento del riesgo de miopatía, hepatitis, coledocolitiasis o cáncer ni aumento significativo de muerte por cualquier causa o de muerte de origen no vascular (el 14,4 frente al 13,2%; p = 0,13). Por lo tanto, el estudio SHARP concluye que la reducción de las cifras de cLDL conseguida con la combinación de simvastatina 20 mg más ezetimiba disminuye la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores en pacientes con enfermedad crónica avanzada y demuestra la eficacia y la seguridad de ezetimiba, previamente cuestionada.

Por último, el estudio ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention)<sup>41</sup> investigó si el tratamiento con un antagonista del receptor de la angiotensina II, olmesartán, podría retrasar o prevenir la aparición de microalbuminuria en pacientes con DM2 y normoalbuminuria. De forma aleatorizada, a doble ciego, multicéntrica y controlada, se asignó a 4.447 pacientes a recibir 40 mg/día de olmesartán o placebo, durante una media de 3,2 años; además, se podía utilizar otros tratamientos antihipertensivos adicionales, inhibidores del sistema renina-angiotensina, para reducir la PA a menos de 130/90 mmHg. El objetivo primario fue el tiempo hasta el primer comienzo de albuminuria y el objetivo secundario, el tiempo hasta el primer evento renal o cardiovascular. El objetivo de PA < 130/80 mmHg se alcanzó en cerca del 80% de los pacientes que

tomaban olmesartán y en el 71% de los que tomaban placebo. Desarrollaron microalbuminuria el 8,2% de los pacientes en el grupo de olmesartán frente al 9,8% del grupo placebo; además, el tiempo hasta el comienzo de la microalbuminuria se incrementó en un 23% con olmesartán (fig. 10). La tasa de eventos cardiovasculares no mortales fue baja en ambos grupos de tratamiento (el 3,6% en el grupo de olmesartán frente al 4,1% en el de placebo; p = 0,37), pero sí hubo mayor número de eventos cardiovasculares mortales en los pacientes que recibieron olmesartán: 15 pacientes (0,7%) frente a 3 (0,1%) (p = 0,01). Esta diferencia se atribuyó, al menos en parte, a la mayor tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria preexistente (el 2,0 frente al 0,2%; p = 0,02). Por lo tanto, el estudio concluye que el tratamiento con olmesartán se asocia con un retraso en la aparición de microalbuminuria, a pesar de que el control de PA fue excelente en ambos grupos. La alta cifra de eventos cardiovasculares mortales en el grupo de pacientes tratados con olmesartán con enfermedad coronaria previa es motivo de gran preocupación. Este estudio ha estado rodeado de gran polémica, y de nuevo se constata la existencia de una «curva en J» para el descenso de la PA y se avala el reanálisis de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología que señalaban que el objetivo de PA debe ser 130-139/80-90 mmHg, ya comentado en la revisión de 2010<sup>3</sup>.

#### ARTÍCULOS PREMIADOS POR LA SECCIÓN DE HIPERTENSIÓN, EL GRUPO DE TRABAJO DE CORAZÓN Y DIABETES Y EL GRUPO CARDIORRENAL

**1.º Premio: Mejor artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA: Aspirina, analgésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN<sup>42</sup>**

A pesar de la evidencia de los efectos vasoconstrictores y de retención hidrosalina de la mayoría de los analgésicos disponibles, hay datos contradictorios de estudios observacionales sobre la aparición de HTA en relación con su consumo. En este trabajo se analizó la asociación entre consumo de ácido acetilsalicílico u otros analgésicos en una población de casi 10.000 individuos sanos, con una media de

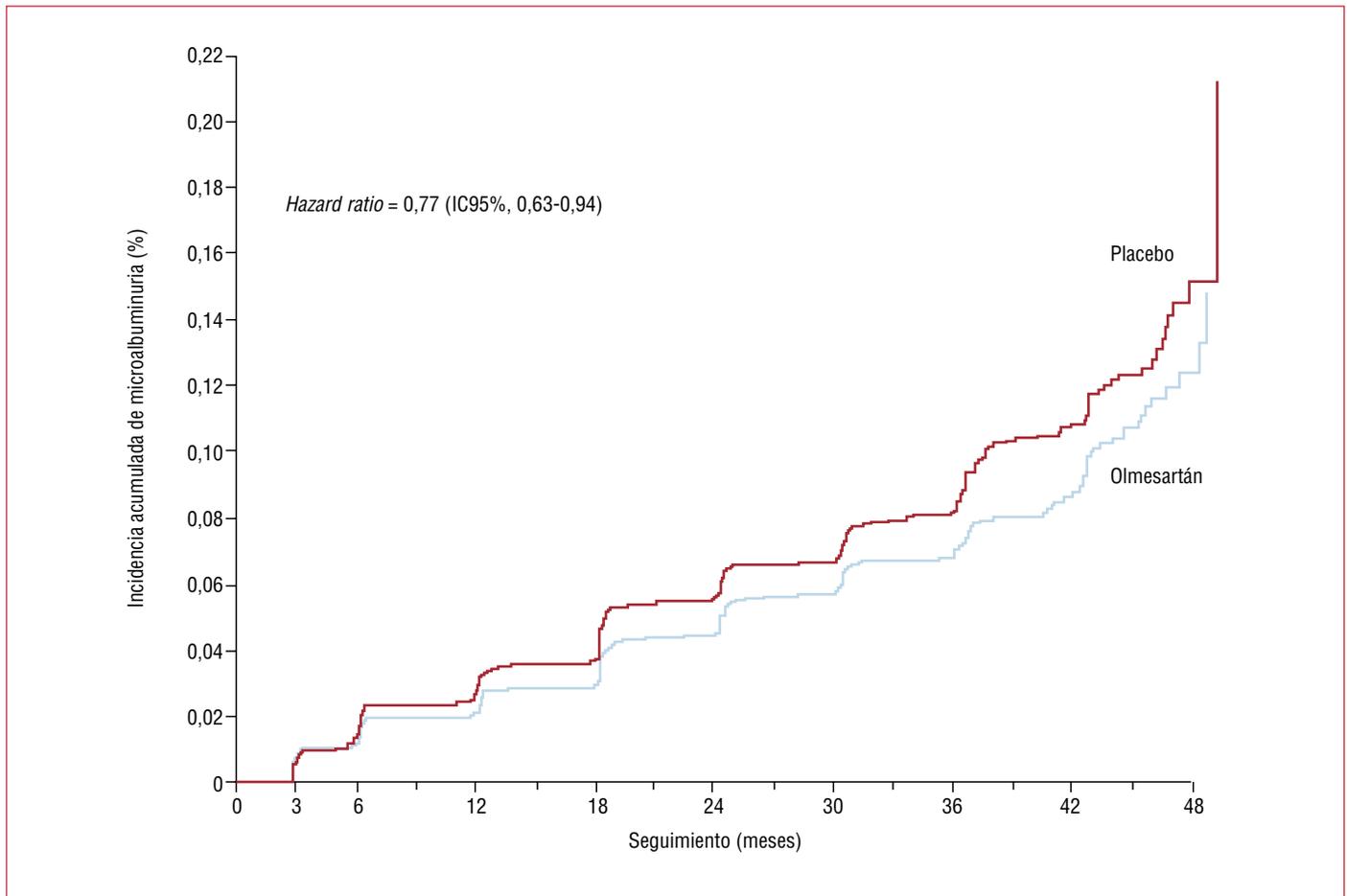


Figura 10. Incidencia acumulada de microalbuminuria en el estudio ROADMAP<sup>41</sup>.

edad de 36 años. Tras un seguimiento de 51 meses, se identificaron 543 casos nuevos de HTA y se demostró que el consumo habitual de ácido acetilsalicílico (2 o más días/semana) se asoció con un mayor riesgo de HTA (HR = 1,45) y también la ingesta de otros analgésicos diferentes del ácido acetilsalicílico (HR = 1,69), tras ajustar por diversos factores de confusión. Aunque faltan datos sobre los diferentes analgésicos, dosis y fórmulas galénicas, como se comenta en el editorial que acompaña la publicación del artículo, los resultados son muy relevantes e invitan a nuevos estudios desde la perspectiva de la salud pública<sup>43</sup>.

#### Mejor artículo publicado en inglés: Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure<sup>45</sup>

En este artículo publicado en *European Journal of Heart Failure*, Núñez et al analizaron a 1.049 pacientes consecutivos ingresados por insuficiencia cardíaca aguda. La media de edad era de 73 años, un 53% eran mujeres, y tras 18 meses de seguimiento la mortalidad fue del 33%. En el análisis principal se comparó a los 288 pacientes que tenían una fracción de eyección de ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$  con los 587 que presentaban FE  $\geq 50\%$ , evaluando la relación entre mortalidad y PA sistólica en el ingreso. Los resultados corroboran los de estudios previos, que habían demostrado la asociación entre valores más bajos de PA sistólica y mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, pero en este trabajo se demuestra también esta relación en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y función sistólica conservada. Una diferencia destacable es que, mien-

tras en los casos de disfunción sistólica la relación es lineal (desde PA sistólica  $< 120$  hasta  $> 180$  mmHg), cuando la función sistólica es  $> 50\%$  la relación es tipo curva en J: con aumento de la mortalidad cuando la PA sistólica supera los 180 mmHg (fig. 11).

#### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Partridge EE, Mayer-Davis EJ, Sacco RL, Balch AJ. Creating a 21st century global health agenda: the General Assembly of the United Nations High Level Meeting on Non-Communicable Diseases. *Circulation*. 2011;123:3012-4.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
3. Cordero A, Facila L, Galve E, Mazon P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63 Supl 1:101-15.
4. Frieden TR, Berwick DM. The "Million Hearts" Initiative — Preventing Heart Attacks and Strokes. *N Engl J Med*. 2011 [en prensa].
5. Ford ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011;123:1737-44.
6. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568-77.
7. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557-67.

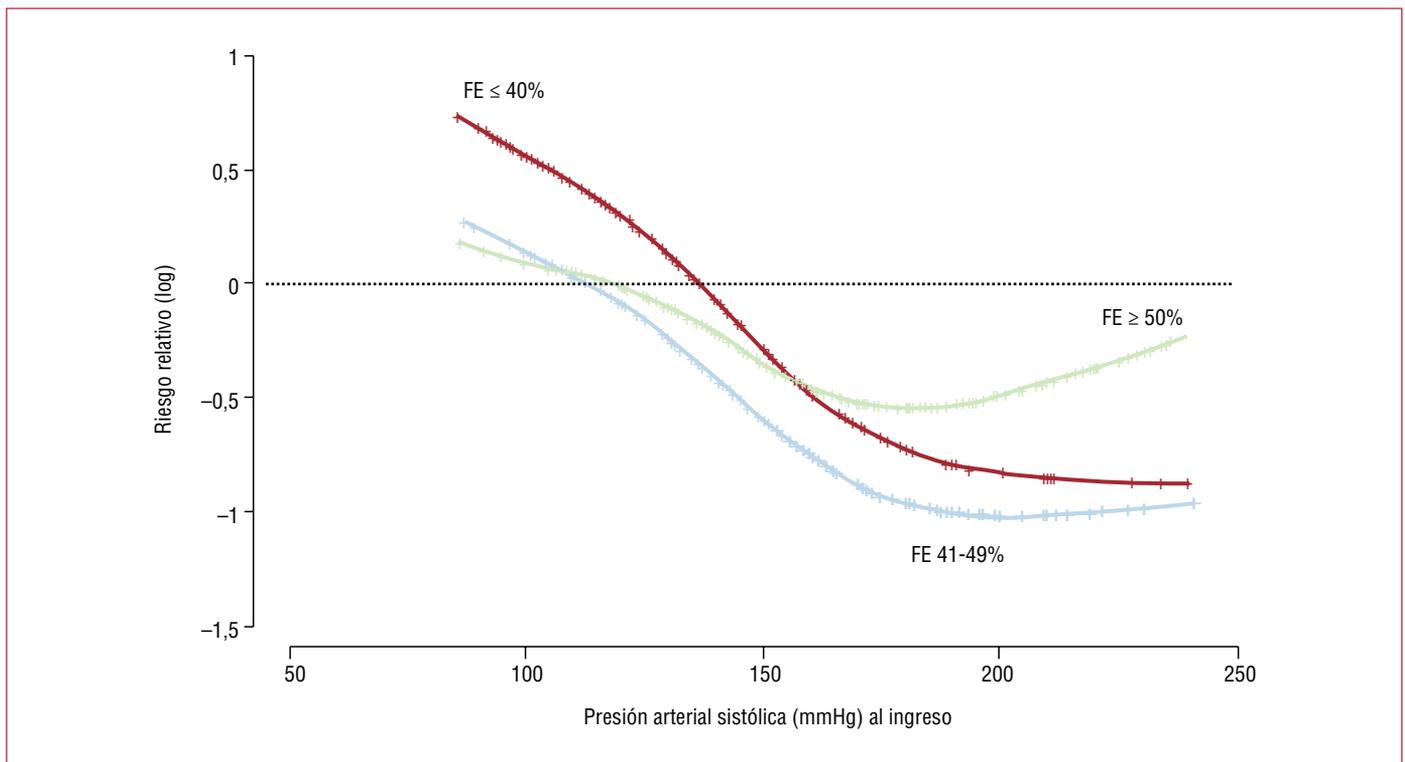


Figura 11. Riesgo relativo de muerte en relación con los valores de presión arterial sistólica al ingreso, en los diferentes grupos de pacientes según su fracción de eyección (FE)<sup>45</sup>.

8. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet*. 2011;377:578-86.
9. Gonzalez-Juanatey JR, Alegria E, Lozano JV, Llisteri JL, García JM, González-Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
10. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Facila L, Cosin J, Galve E, et al. Trends in hypertension prevalence, control and guidelines implementation in Spain through last decade. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57 Suppl 1:E591.
11. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Facila L, Bertomeu-Gonzalez V, Cosin J, et al. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:587-93.
12. Cordero A, Bertomeu-Gonzalez V, Moreno-Arribas J, Agudo P, Lopez-Palop R, Masia MD, et al. Burden of systemic hypertension in patients admitted to cardiology hospitalization units. *Am J Cardiol*. 2011;108:1570-5.
13. Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:316-36.
14. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazon P, Guindo J, et al. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25:600-7.
15. Tirosch A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;364:1315-25.
16. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di AE, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
17. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation*. 2011;123:2811-8.
18. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De BB, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
19. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798-813.
20. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-810.
21. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
22. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
23. Ruilope LM, Bakris GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur Heart J*. 2011;32:1599-604.
24. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loefer LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:2946-53.
25. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.
26. Avanzas P, Bayes-Genis A, Isla LP, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association (Chicago, Estados Unidos, 13-17 de noviembre de 2010). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:59-8.
27. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
28. Lambert T, Schuetzenberger W, Kerschner K, Grund M, Schranz P, Leisch F. Effects of percutaneous renal denervation in patients with resistant hypertension on ambulatory blood pressure measurement and dipping. *Eur Heart J* 2011;32 (Abstract Suppl):501.
29. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1254-8.
30. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765-73.
31. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32:1900-8.
32. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122:16-27.
33. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhii M, Ruttu D, Ma ZJ, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2010;33:1503-8.

34. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-24.
35. Nauck MA, Del PS, Meier JJ, Duran-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-22.
36. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J.* 2011;32:838-46.
37. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2011;123:1492-500.
38. Maron DJ, Boden WE, Spertus JA, Hartigan PM, Mancini GB, Sedlis SP, et al. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:131-7.
39. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
40. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
41. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-17.
42. Beunza JJ, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Nunez-Córdoba JM, Toledo E, Alonso A. Aspirina, anagésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:286-93.
43. Camafort M, Coca A. Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claroscuros de un viejo problema. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:265-7.
44. Morillas P, Pallares V, Llisterrí JL, Sanchis C, Sánchez T, Facila L, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso > 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:943-50.
45. Nunez J, Nunez E, Fonarow GC, Sanchis J, Bodi V, Bertomeu-González V, et al. Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:38-44.