

Temas de actualidad en cardiología 2010

Novedades en hipertensión arterial y diabetes de 2010

Alberto Cordero^{a,*}, Lorenzo Fácila^b, Ángeles Alonso^c y Pilar Mazón^d

Sección de Hipertensión Arterial, Grupo de Trabajo Corazón y Diabetes, Grupo de Trabajo Cardiorrenal

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España

^bDepartamento de Cardiología, Hospital Provincial de Castellón, Castellón de la Plana, España

^cDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^dDepartamento de Cardiología, Hospital Complejo Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Palabras clave:

Hipertensión
Diabetes mellitus
Actualidades
Tratamiento
Guías

Keywords:

Hypertension
Diabetes
Update
Treatment
Guidelines

RESUMEN

Las novedades en hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) del año 2010 han estado marcadas por la búsqueda de consensos sobre los objetivos de control de la presión arterial y los criterios diagnósticos de DM, que se han reflejado tanto en los estudios como en las guías de práctica clínica publicados este año. Ambos factores de riesgo siguen generando debate y conocimiento acerca de su gran implicación en la enfermedad cardiovascular. En 2010 destaca la publicación de los nuevos criterios diagnósticos de DM de la American Diabetes Association y la adaptación de las guías de HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión, además de los resultados de varios ensayos clínicos y metaanálisis que profundizaron en el conocimiento del tratamiento de la HTA y la DM.

Progress in Hypertension and Diabetes in 2010

ABSTRACT

New developments in hypertension and diabetes mellitus in 2010 have been dominated by the search for a consensus on the aims of blood pressure control and on diagnostic criteria for diabetes mellitus, both of which have featured in the clinical studies and guidelines published throughout the year. These two risk factors continue to provoke debate about the seriousness of their implications for cardiovascular disease, and knowledge about them is increasing. The year 2010 was notable for the publication of new diagnostic criteria for diabetes mellitus by the American Diabetes Association, of revised guidelines on hypertension from the European Society of Hypertension, and of the results of a number of clinical trials and meta-analyses that have deepened our knowledge of the treatment of hypertension and diabetes.

INTRODUCCIÓN

Las novedades en el campo de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) del año 2010 han estado marcadas por la búsqueda de consensos sobre los objetivos de control de la presión arterial (PA) y los criterios diagnósticos de DM. Ambos factores de riesgo siguen generando debates y conocimiento acerca de su gran implicación en la enfermedad cardiovascular (ECV)¹. En 2010 destaca la publicación de los nuevos criterios diagnósticos de la American Diabetes Association (ADA)² y la adaptación de las guías de HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión³, además de los resultados de varios ensayos clínicos y metaanálisis que profundizaron en el conocimiento del tratamiento de la HTA y la DM.

EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Hipertensión arterial

El análisis comparativo de los últimas encuestas nacionales de salud estadounidenses NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)⁴ ha demostrado que la prevalencia de HTA en la última década no ha aumentado, y se ha frenado la tendencia creciente de décadas posteriores (fig. 1); sin embargo, sí se ha observado un aumento significativo en el control de la HTA, lo que supone un gran avance en la prevención cardiovascular. Algunas estimaciones poblacionales publicadas en 2010 han tratado de cuantificar la relevancia derivada del control de la HTA para la prevención integral de la ECV.

*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

ACA: antagonista de los canales del calcio.
 ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
 DM: diabetes mellitus.
 ECV: enfermedad cardiovascular.
 FG: filtrado glomerular.
 HbA_{1c}: glucohemoglobina.
 HTA: hipertensión arterial.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 PA: presión arterial.
 SCA: síndrome coronario agudo.

El análisis realizado en el condado de Ontario, Canadá, demostró que entre 1994 y 2005 se produjo una reducción del 35% en la mortalidad por cardiopatía isquémica y el 48% de este descenso se produjo por el control de los factores de riesgo⁵; como se muestra en la figura 2, el control de la HTA supuso un 20% de la reducción en la mortalidad. Por otra parte, los investigadores del estudio EPIC-Norfolk (The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk) encontraron que la in-

clusión de los valores de PA en la estratificación del riesgo de sujetos sin enfermedad cardiovascular ni DM mejoraba la adaptación y la rentabilidad de los programas de prevención⁶.

Respecto a las estrategias poblacionales, merece la pena mencionar el subanálisis del estudio PREMIER, que demuestra que la reducción de bebidas azucaradas en la dieta se asocia a reducciones significativas en la PA, independientemente de la reducción de peso⁷; concretamente, la eliminación de una de estas bebidas al día condicionó reducciones de 1,8 mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-2,4) en la PA sistólica y 1,1 mmHg (IC del 95%, 0,7-1,4) en la diastólica los siguientes 18 meses. En este sentido se enmarcan también los datos del registro EPYCAM desarrollado por la Sección de HTA de la Sociedad Española de Cardiología, que incluyó a 1.957 pacientes con HTA, de los que el 43,9% presentaba alguna alteración del metabolismo de la glucosa. Los pacientes recibieron recomendaciones habituales acerca del estilo de vida y la alimentación y fueron reevaluados a los 6 meses; se observó que quienes perdieron más del 5% de su peso fueron los únicos que consiguieron descensos significativos en glucemia basal, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos⁸; más aún, el 15,8% de estos normalizó su glucemia basal. Por otra parte, el seguimiento de la cohorte del SUN (Seguimiento de la Universidad de Navarra) atribuyó al tratamiento con aspirina (*hazard ratio* [HR] = 1,45; IC del 95%, 1,02-2,04) y analgésicos (HR = 1,69; IC del 95%, 1,28-2,23) un mayor riesgo de HTA⁹.

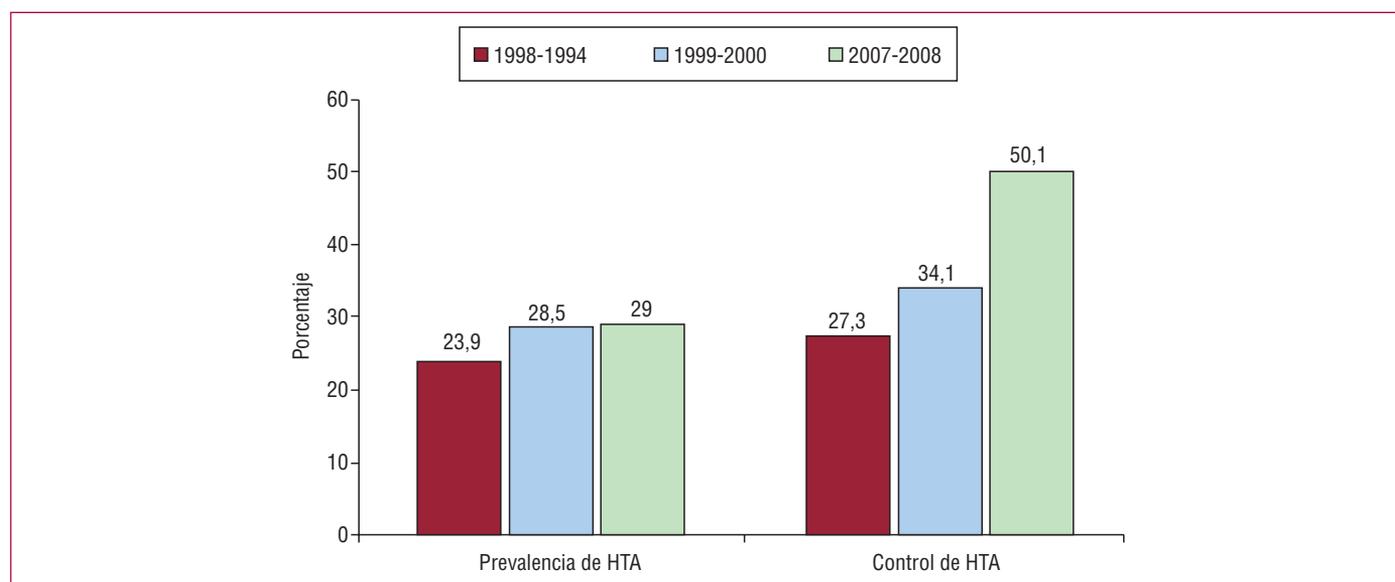


Figura 1. Prevalencia y control de la hipertensión arterial (HTA) observada en tres cortes del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)⁴.

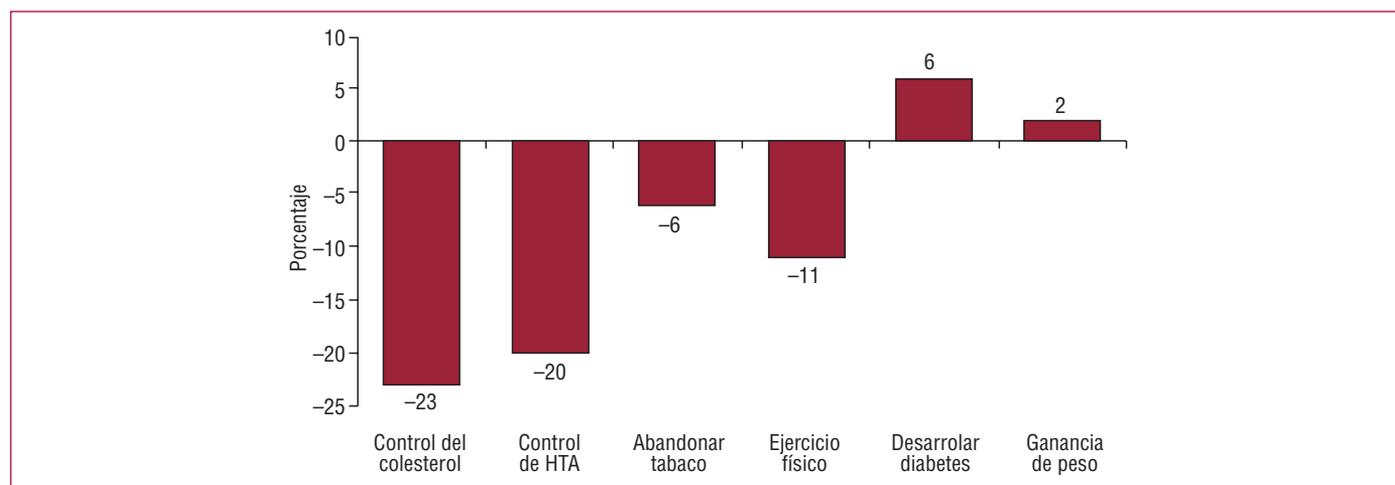


Figura 2. Efecto del control de los factores de riesgo en la mortalidad por cardiopatía isquémica⁵. HTA: hipertensión arterial.

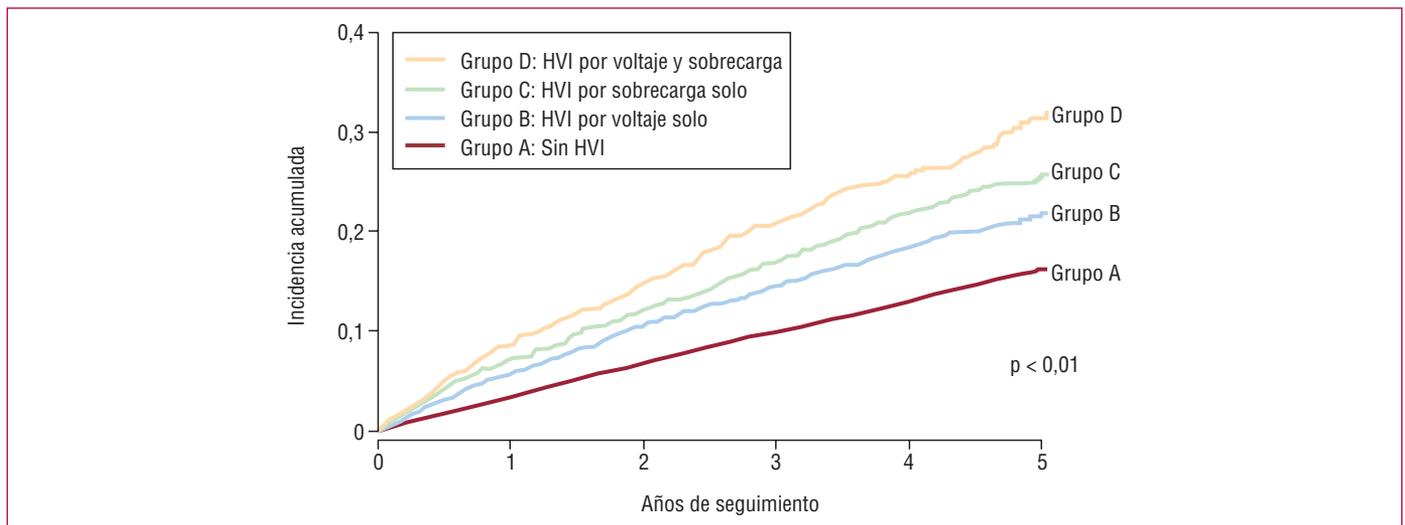


Figura 3. Valor pronóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en los pacientes del estudio ONTARGET¹⁰.

Un subanálisis del estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) evidenció que el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda se asociaba a mayor riesgo cardiovascular, especialmente cuando aparecían de forma conjunta los criterios de voltaje y sobrecarga (fig. 3)¹⁰. Además, otro subanálisis del mismo estudio mostró que la reducción de la masa ventricular izquierda es atribuible únicamente a la reducción de la PA y no al efecto diferencial del inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o el antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II)¹¹; además, la reducción fue mayor cuanto mayor fuera la masa al inicio del estudio.

La enfermedad vascular cerebral es una de las complicaciones cardiovasculares más estrechamente ligadas a la HTA, además de ser la manifestación que produce mayor grado de limitación funcional y de la calidad de vida¹. En 2010 se publicaron los resultados del estudio INTERSTROKE, que demostraron que la HTA es el factor que condiciona de forma aislada mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (*odds ratio* [OR] = 2,64; IC del 99%, 2,26-3,08); la porción poblacional atribuible a la HTA sería del 34,6% (IC del 99%, 30,4-39,1)¹². Por otra parte, el registro FAPRES evaluó la prevalencia de fibrilación auricular, una de las causas más frecuentes de accidente cerebrovascular cardioembólico, en pacientes con HTA reclutados en consultas ambulatorias; se halló una prevalencia del 10,3%¹³. Entre sus hallazgos destacan la identificación de la asociación entre dicha arritmia y el consumo de alcohol, la presencia de cardiopatías o hipertrofia ventricular izquierda. Además, los autores observaron que únicamente el 40,6% de los pacientes con criterios de anticoagulación seguía este tratamiento.

Por último, es destacable la publicación a finales de 2009 de una reevaluación de las directrices europeas de 2007 sobre el tratamiento de la HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión³. La principal novedad es que no recomiendan unos objetivos de PA tan estrictos como en ediciones anteriores, con base en que, aunque los análisis *post-hoc* de los principales ensayos clínicos avalan que se produce una reducción proporcional de la incidencia de eventos cardiovasculares con la disminución progresiva de la PA hasta cifras en torno a 120/75 mmHg, el beneficio adicional en los niveles más bajos es muy pequeño y existe la posibilidad del fenómeno de «curva en J» en los pacientes con ECV avanzada, sobre todo cardiopatía isquémica. Tras revisar la evidencia disponible, se recomendó el objetivo de PA de 130-139/80-85 mmHg, intentando lograr los niveles más bajos de este margen.

Respecto a los pacientes de alto riesgo, principalmente los diabéticos, tampoco aconsejan el objetivo de PA < 130/80 mmHg. Cuando se publicó esta actualización aún no se conocían los resultados de la rama de tratamiento de la PA del estudio ACCORD (Action to Control

Cardiovascular Risk in Diabetes), que se comentan en la parte de ensayos clínicos, y en este grupo de pacientes el objetivo de PA recomendado es también 130-139/80-85 mmHg; sigue faltando evidencia para los pacientes ancianos, en los que realmente se desconoce el beneficio de una PA sistólica < 140 mmHg.

Por el contrario, en las recomendaciones del último año para el tratamiento de la HTA de las sociedades norteamericanas se mantienen los objetivos previos de intentar cifras de PA < 130/80 mmHg en los diabéticos. La American Diabetes Association (ADA) establece que cuando la PA está en 130-139/80-89 mmHg, se podría dar un margen de 3 meses a los cambios en el estilo de vida, pero si no se alcanza en ese tiempo el objetivo o si la PA es > 140/90 mmHg, deben instaurarse escalonadamente tratamientos con fármacos, comenzado con un IECA o ARA-II¹⁴; si no fuera suficiente, debería añadirse un diurético tiazídico o de asa según la función renal, aunque es frecuente que se vaya a necesitar, al menos, un tercer fármaco. En el Canadian Hypertension Education Program también se insiste en el objetivo de PA < 130/80 mmHg en los pacientes con HTA y DM¹⁵. La esperada publicación del 8.º Informe del Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, pues el previo es de 2003, tendrá que posicionarse respecto a los objetivos de PA.

Diabetes

En 2010 han destacado las nuevas recomendaciones de la ADA² para el diagnóstico de la DM, que han supuesto un cambio relevante, puesto que han enmarcado en primer lugar la glucohemoglobina (HbA_{1c}), por primera vez, para el diagnóstico de la DM2. Este giro en los criterios diagnósticos se ha basado en el concepto de que las consecuencias más peligrosas de las alteraciones del metabolismo de la glucosa son la micro y macroangiopatía y no tanto la homeostasis metabólica; por tanto, dado que la incidencia de ECV se eleva de forma exponencial a partir de valores de HbA_{1c} > 6,5% y esta relación no es tan clara con las determinaciones de glucemia, la ADA ha basado el diagnóstico de la DM en la HbA_{1c}. Las recomendaciones actuales para el diagnóstico de DM se presentan en la tabla 1.

Un análisis del NHANES casi simultáneo a la publicación de las guías de la ADA demostró que la utilización de la HbA_{1c} y el test de sobrecarga oral de glucosa han aumentado la precisión en el diagnóstico de la DM, y esto se ha traducido en un aumento de la prevalencia total de DM y una reducción de la de DM no conocida¹⁶. Igualmente, demostró que el diagnóstico de DM mediante HbA_{1c} es menos sensible pero más específico que los criterios basados en la glucosa. El registro EPYCAM mostró que la realización del test de sobrecarga oral de glucosa está muy poco extendida en la práctica clínica, puesto que,

Tabla 1

Nuevos criterios para el diagnóstico de la diabetes de la American Diabetes Association, publicados en 2010

1. HbA _{1c} ≥ 6,5%	El análisis deberá realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina (NGSP) de Estados Unidos y validado para el estudio sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT)
2. Glucemia en ayunas en plasma venoso > 126 mg/dl (7 mmol/l)	El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h
3. Glucemia en plasma venoso a las 2 h ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa	La prueba deberá realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, tal y como lo describe la Organización Mundial de la Salud
4. Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o de crisis hiperglucémica	Glucemia al azar en plasma venoso ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

pese a ser un requisito de inclusión en el estudio, se llevó a cabo únicamente en el 11,9% de los pacientes⁸. Lo cierto es que este test mostró que el 44,7% de los pacientes que tenían la glucemia basal > 100 mg/dl presentaba intolerancia a los hidratos de carbono y el 22,4%, DM; estos porcentajes fueron significativamente menores en los pacientes que tenían glucemia basal < 100 mg/dl, el 16,4 y el 4,1%, respectivamente.

En este campo merece la pena mencionar dos trabajos realizados por grupos españoles. El análisis realizado por los investigadores del Hospital Universitario de Santiago de Compostela demuestra que tanto la glucemia al ingreso como la glucemia en ayunas tienen valor pronóstico al año en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)¹⁷ (fig. 4A). Por otra parte, De la Hera et al¹⁸ analizaron el valor pronóstico de la DM de nuevo diagnóstico mediante sobrecarga oral de glucosa en pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea en cualquier contexto, salvo SCA con elevación del segmento ST. Los autores encontraron que el 28,8% presentaba DM ya conocida y únicamente el 29,5% presentaba metabolismo normal de la glucosa, y detectaron nuevos casos de DM en el 16,2% de los pacientes, intolerancia a hidratos de carbono en el 24,5% y glucemia basal alterada en el 1%; sin embargo, en el seguimiento al año se observó que el grupo de peor pronóstico era el de DM ya conocida y no se encontraron diferencias entre los demás grupos (fig. 4B).

Respecto al riesgo cardiovascular asociado a la DM, en un subanálisis del registro PAMISCA (Prevalencia de Afectación de Miembros Inferiores en pacientes con Síndrome Coronario Agudo)¹⁹, la enfermedad arterial periférica, diagnosticada por el índice tobillo-brazo, se demostró equivalente a la presencia DM en pacientes con SCA, y la concomitancia de ambas entidades fue la asociación con peor pronóstico (fig. 5). Estos resultados están en la línea de los del estudio Barbanza-Diabetes, que identificó que los principales determinantes de

la mortalidad de los pacientes con DM son la edad, la enfermedad cardiovascular previa, el tratamiento con diuréticos y la albuminuria²⁰.

Por otra parte, es destacable el documento de consenso de expertos y metaanálisis publicado conjuntamente por ADA, American Heart Association y American College of Cardiology Foundation en relación con el tratamiento con aspirina para la prevención primaria de la ECV en pacientes con DM²¹. Desde el año 2007 la ADA recomienda el tratamiento con dosis bajas de aspirina (75-162 mg/día) en todos los pacientes diabéticos de más de 40 años o que tengan algún otro factor de riesgo²². El nuevo documento de consenso analizó la metodología de los cuatro metaanálisis publicados en 2009²³⁻²⁶ y realizó un nuevo análisis con la evidencia más actual disponible; se llega a la conclusión de que el tratamiento con dosis bajas de aspirina aporta una reducción muy leve en la incidencia y la mortalidad por ECV, probablemente debido a la gran heterogeneidad en los estudios publicados. Este documento aporta unas recomendaciones al respecto en función del riesgo cardiovascular total de los pacientes con DM (tabla 2).

Por último, se ha mantenido el debate acerca de la relación entre la DM y la mayor incidencia de cáncer, sin que haya quedado claramente establecida la causalidad entre ellas. A pesar de que este ha sido un debate en 2010 por la alarma generada en los pacientes tratados con insulina, actualmente la evidencia científica de esta relación no es concluyente y es difícil determinar si la insulina es la causa de esta asociación o simplemente expresa que hay distintos factores de riesgo presentes en ambas patologías²⁷.

Nefropatías

La aparición de daño renal agudo es una complicación seria en pacientes con ECV o sometidos a cateterismos. Pese a los avances en

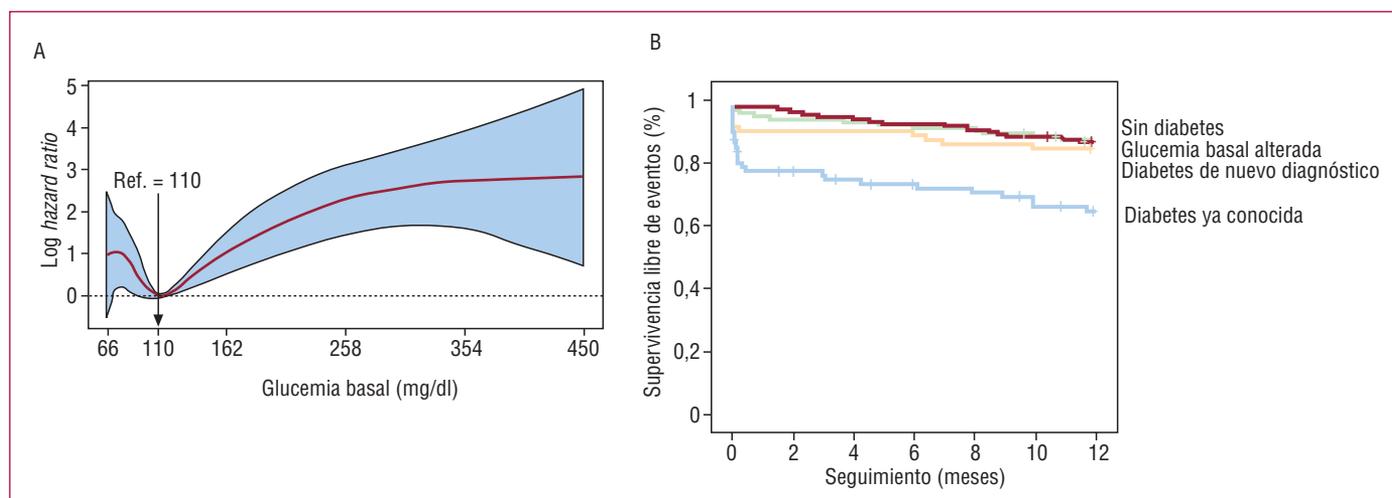


Figura 4. Principales resultados de tres estudios realizados en España que han evaluado el valor pronóstico de la diabetes o la glucemia en diferentes contextos de la cardiología^{17,18}.

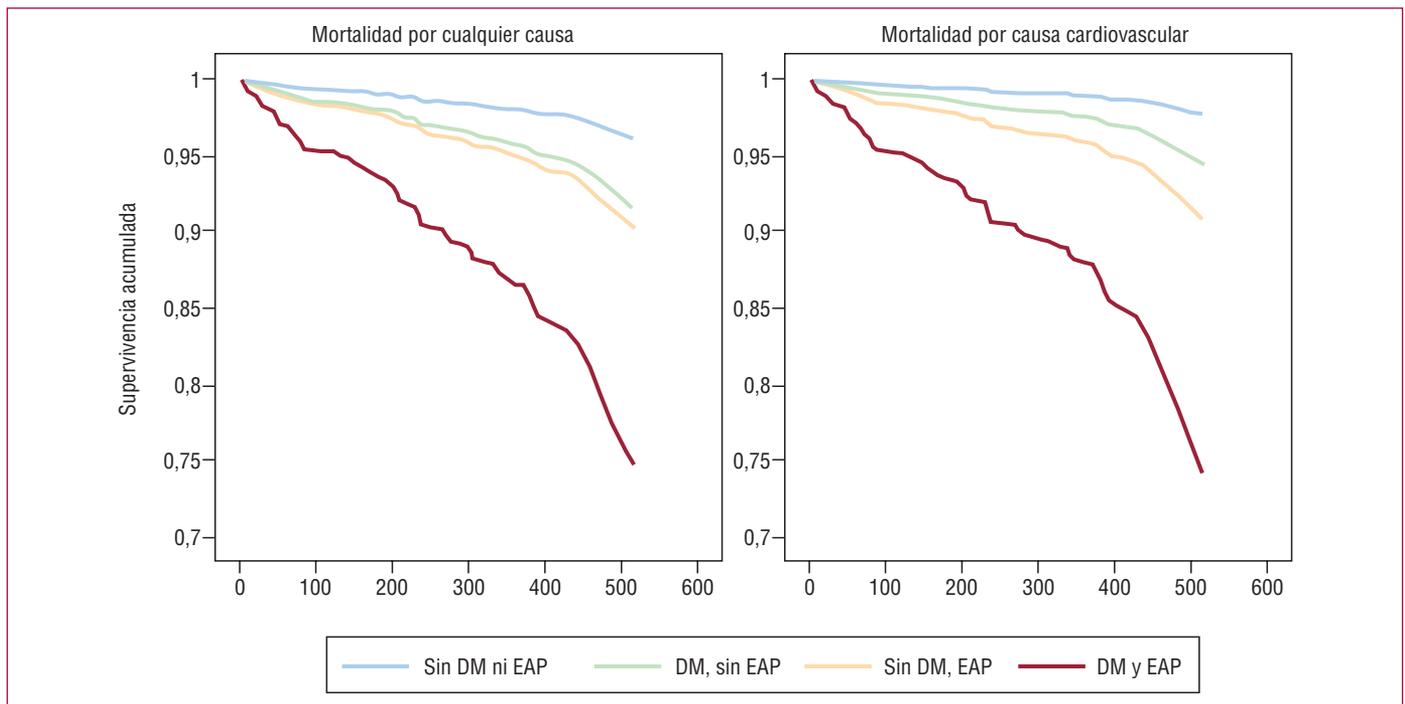


Figura 5. Mortalidad al año de pacientes con síndrome coronario agudo en función de la presencia de diabetes mellitus (DM) y/o enfermedad arterial periférica (EAP)¹⁹.

el conocimiento fisiopatológico de dicha complicación, los beneficios terapéuticos obtenidos han sido mínimos. Esto puede deberse, entre otras cosas, a la carencia de marcadores sensibles, específicos y precoces de insuficiencia renal aguda, lo que hace que en la práctica clínica la evaluación de la creatinina sea el método diagnóstico fundamental, aun asumiendo sus limitaciones como las bajas sensibilidad y especificidad o que no permite una valoración dinámica de los cambios precoces de la función renal. Recientemente, mediante técnicas de genómica, transcriptómica y proteómica, se ha identificado la gelatinasa del neutrófilo asociada a lipocalina (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), cuyo ARNm se incrementa rápidamente en el túbulo renal cuando hay daño agudo y es detectable con relativa facilidad en sangre (en pocos minutos).

El NGAL ha sido estudiado en una amplia serie de escenarios clínicos (tras cirugía cardíaca, pacientes críticos, sometidos a infusión de contraste, pacientes en urgencias, población pediátrica, en insuficiencia cardíaca, etc.), como marcador muy sensible, específico y precoz de daño renal agudo^{28,29}. En 2010 se publicó un estudio en el que se valora el valor del NGAL al ingreso de 91 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca aguda; se demuestra que se comporta como un potente e independiente predictor de insuficiencia renal aguda en el ingreso (OR = 2,18; IC del 95%, 1,36-3,71; $p < 0,001$)³⁰. Sin embargo, serán necesarios más estudios con más pacientes y en otros escenarios

para que este prometedor marcador se utilice en la práctica habitual y especialmente en cardiología.

La disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o la aparición de microalbuminuria (> 30 mg/g), especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, es un factor independiente de mal pronóstico. Es destacable la publicación de un metaanálisis que incluyó a más de 1 millón de pacientes provenientes de más de 20 estudios y reforzó esta afirmación³¹. Además, se extrajeron otras conclusiones muy novedosas, como la observación de que a partir de 10 mg/g ya se produce un incremento de un 30-60% de la mortalidad total y cardiovascular en pacientes con FG > 60 mg/min/1,73 m², y tanto más cuanto menor es el FG (fig. 6), por lo que es posible que este hallazgo obligue a revisar la definición de los valores de microalbuminuria en un futuro; por otro lado, a la afirmación ya conocida de que si el FG disminuye se incrementa la mortalidad (total y cardiovascular), este metaanálisis añade que los pacientes con FG > 105 mg/min/1,73 m² presentan un 14% más de mortalidad total que aquellos con un FG entre 60 y 104. Los autores explican este dato tan paradójico porque, en los pacientes con deterioro del estado general que presentan poca masa muscular, la creatinina está disminuida y, por lo tanto, el FG está exageradamente alto, por lo que el FG es más una expresión de su estado general que de su función renal.

Tabla 2

Recomendaciones del documento de consenso de American Diabetes Association, American Heart Association y American College of Cardiology Foundation en cuanto al tratamiento con aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes

1.	El tratamiento con dosis bajas de aspirina (75-162 mg/día) es razonable para todos los pacientes adultos (varones > 50 años y mujeres > 60 años) con diabetes sin enfermedad cardiovascular previa pero con riesgo cardiovascular elevado (riesgo > 10% de eventos cardiovasculares a 10 años)	Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B
2.	El tratamiento con aspirina no debería recomendarse para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos adultos sin otros factores de riesgo y bajo riesgo (< 5% de eventos cardiovasculares a 10 años)	Recomendación clase III, nivel de evidencia C
3.	El tratamiento con dosis bajas de aspirina (75-162 mg/día) para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular debe considerarse en los pacientes diabéticos de riesgo intermedio, definidos como los pacientes jóvenes con algún otro factor de riesgo o los adultos con sólo un factor de riesgo añadido o los pacientes con un riesgo estimado de un 5-10% de eventos cardiovasculares a 10 años	Recomendación clase IIb, nivel de evidencia C

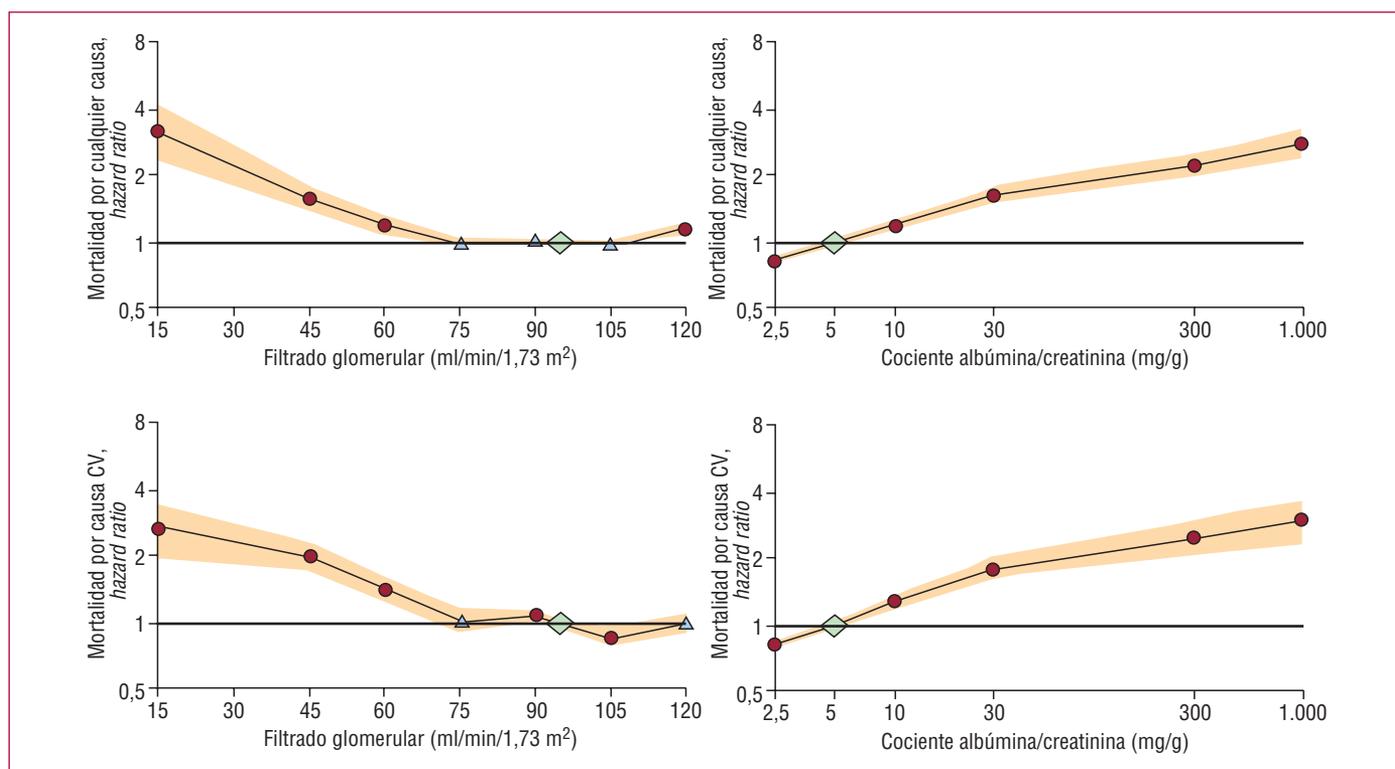


Figura 6. Resultados del metaanálisis que muestran el riesgo asociado al descenso del filtrado glomerular y la microalbuminuria³¹. CV: cardiovascular.

TRATAMIENTO Y ENSAYOS CLÍNICOS

Hipertensión arterial

Respecto a la observancia de la medicación antihipertensiva, el análisis de los cambios de los tratamientos obtenido mediante la base de datos de más de 700.000 habitantes del condado de Ontario demostró que la familia terapéutica que consigue mayor permanencia en el tratamiento son los IECA, seguidos de los ARA-II y los antagonistas de los receptores de calcio (ACA), en comparación con los diuréticos³²; los bloqueadores beta (BB) mostraron mejor cumplimiento a largo plazo que los diuréticos, pero inferior al de las demás familias. Respaldo la superioridad del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona frente a otros antihipertensivos, destaca el metaanálisis de Schneider et al³³, que demostró que el tratamiento con IECA o ARA-II disminuye de forma significativa la incidencia de fibrilación auricular; concretamente, un 33% en los pacientes sin antecedentes de fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular y el 45% en los pacientes con antecedentes de esta arritmia cuando se administraban junto con antiarrítmicos.

El registro DELTHA (Disfunción Eréctil en pacientes con HTA) fue realizado por la Sección de HTA de la Sociedad Española de Cardiología e incluyó a varones hipertensos tratados con BB³⁴. Se observó que la prevalencia de disfunción eréctil era muy elevada (71%), aunque el 38,1% correspondía a formas leves, y que la prevalencia era menor en los pacientes tratados con nebivolol. Además, gran parte de la asociación de los fármacos con la disfunción eréctil se pudo atribuir a la presencia de ECV, salvo en el caso del nebivolol, que mantuvo una asociación independiente en el análisis multivariable (OR = 0,27; IC del 95%, 0,09-0,87). Este registro también observó diferencias relevantes en la utilización de los diferentes BB en la práctica clínica en función de la presencia de insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica, lo que indica claramente preferencias de unos fármacos frente a otros en cada contexto (fig. 7).

El beneficio del tratamiento con ACA en pacientes con HTA está claramente establecido, pero en el contexto de la cardiopatía isquémica crónica se ha mantenido cierto escepticismo, fundamentalmente por el efecto perjudicial de los agentes de vida media corta. El metaanálisis de Bangalore et al³⁵ analizó el efecto de los ACA en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y no observó aumentos de la mortalidad por cualquier causa (RR = 0,99; IC del 95%, 0,94-1,05), mortalidad por causa cardiovascular (RR = 1,03; IC del 95%, 0,95-1,11), incidencia de infarto de miocardio (RR = 0,96; IC del 95%, 0,87-1,06) o insuficiencia cardiaca (RR = 0,86; IC del 95%, 0,71-1,05); además, observó una reducción en la incidencia de accidentes cerebrovasculares del 21% (IC del 95%, 0,7-0,89) y del 18% (IC del 95%, 0,72-0,94) en el riesgo de angina. Respecto a la comparación con placebo, los ACA aportaron una reducción en el riesgo de insuficiencia cardiaca del 28% (IC del 95%, 0,73-0,92). Los efectos observados fueron similares con los ACA dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos.

Dos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado recientemente el efecto en el control de la HTA de programas de seguimiento por enfermería y automedicaciones. El estudio Telemonitoring and Self-Management of Hypertension Trial (TASMINH2)³⁶ aleatorizó a pacientes con HTA no controlada al seguimiento habitual por su médico de atención primaria o un programa de intervención, en el que los pacientes medían su PA y consultaban con dichos médicos el aumento de dosis o adición de nuevos fármacos antihipertensivos. Al año de seguimiento, los pacientes incluidos en la rama de intervención mostraron mayores de tasas de cambios en la medicación y mejor control de la PA. El estudio RESPONSE, presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010, aleatorizó a pacientes que habían presentado un SCA en los 8 meses previos a seguimiento estándar o por un equipo de enfermería especializado, con el objetivo de evaluar el control de los factores de riesgo 12 meses después. Al final del seguimiento se observó que los pacientes que recibieron el programa de seguimiento por enfermería presentaron mayor control de la HTA y los valores de LDL, así como mejo-

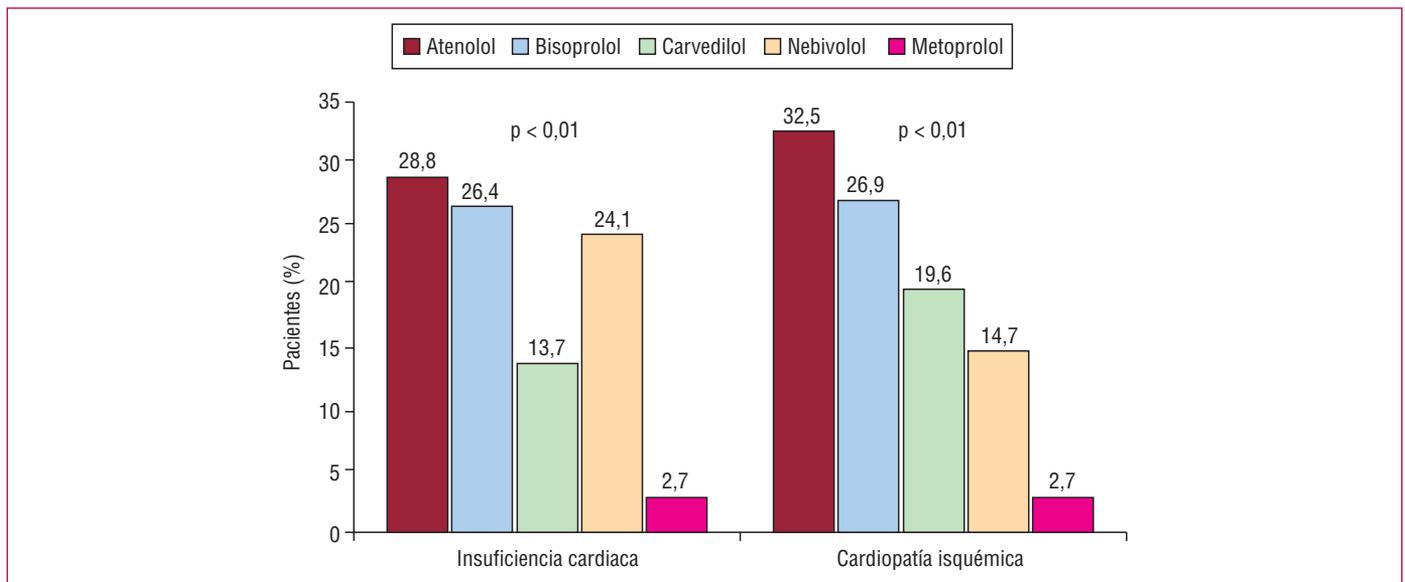


Figura 7. Porcentaje de pacientes tratados con cada bloqueador beta en función de la presencia de insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica³⁴.

ras en la dieta y en la práctica de ejercicio físico, aunque no se observaron cambios en el peso.

Diabetes mellitus

Tras la polémica sobre el control estricto de la glucemia y los resultados de diferentes ensayos publicados el año pasado, ya comentados en la revisión de novedades de 2009³⁷, este año se han comunicado los resultados de las ramas de tratamiento de la PA y lípidos del estudio ACCORD^{38,39}. Este ensayo se realizó en Estados Unidos y Canadá, con 10.251 pacientes con DM2 de alto riesgo que fueron asignados a tratamiento estándar o intensivo de la glucemia. El estudio se suspendió precozmente en febrero de 2008 debido a la mayor mortalidad en el grupo a tratamiento intensivo respecto al tratamiento estándar; todos los pacientes fueron transferidos al régimen de control estándar de glucemia y el estudio siguió durante 5 años; los resultados del control estricto de la glucemia ya se comentaron en la revisión de novedades de 2009³⁷.

En la rama de tratamiento de la PA, el ensayo ACCORD-BP³⁸, se aleatorizó a 4.733 pacientes a tratamiento intensivo con un objetivo de PA sistólica < 120 mmHg o tratamiento estándar, con objetivo de < 140 mmHg. El seguimiento medio fue de 4,7 años y después de 1 año la PA media del grupo intensivo era 119,3 mmHg y la del estándar, 133,5 mmHg. Al final del seguimiento no se observaron diferencias significativas en el objetivo primario (infarto de miocardio o ictus no fatales o muerte de origen cardiovascular); únicamente el objetivo secundario preespecificado de ictus fue menor en el grupo intensivo, pero en este también se observaron más efectos secundarios del tratamiento.

En la rama de tratamiento de lípidos, ACCORD-Lipid³⁹, el tratamiento combinado de fenofibrato y simvastatina no logró reducir el número de eventos cardiovasculares (infarto e ictus no fatal). Destaca que en el análisis de subgrupos sí se observó beneficio de este tratamiento combinado en los pacientes que tenían lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas y triglicéridos altos. Este dato podría ser relevante, puesto que esta forma de dislipemia es especialmente prevalente en los pacientes con DM, pero también en pacientes con obesidad o síndrome metabólico, y se ha demostrado que predice especialmente la incidencia de infarto agudo de miocardio en la población española⁴⁰.

En la misma línea se enmarcan los resultados del análisis observacional de un subgrupo de 6.400 pacientes diabéticos estadounidenses que habían participado en el estudio INVEST (INTERNATIONAL VERA-

pamil SR-trandolapril Study)⁴¹, que incluyó a más de 22.000 pacientes con HTA y enfermedad coronaria. El estudio original finalizó en 2003, pero se extendió hasta 2008 de forma abierta y los pacientes se dividieron en tres categorías según la PA lograda: estricto, < 130 mmHg; habitual, PA sistólica en 130-140 mmHg, y no controlado, > 140 mmHg. El objetivo primario del estudio (mortalidad por cualquier causa, infarto o ictus no fatales) se observó en el 12,7% de los pacientes del grupo de control estricto, el 12,6% de los del habitual y el 19,8% de los del no controlado, con diferencias significativas del grupo con PA sistólica > 140 mmHg respecto a los otros dos. La mortalidad total tras el seguimiento extendido fue del 22,8% en el grupo estricto frente al 21,8% en el habitual ($p = 0,04$). De los resultados de los estudios ACCORD e INVEST se puede concluir que en pacientes con HTA y DM, sobre todo con enfermedad cardiovascular establecida, un control muy estricto de la PA sistólica (< 130 mmHg) no se acompaña de mayor beneficio cardiovascular y, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de HTA, parece sensato el objetivo entre 130 y 139 mmHg.

Respecto a la prevención de nuevos casos de DM en pacientes en alto riesgo, destaca la publicación del estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)⁴², que incluyó a 9.306 pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono (test de sobrecarga oral de glucosa patológico no diagnóstico de DM), glucemia basal entre 95 y 126 mg/dl y al menos un factor de riesgo cardiovascular. Se aleatorizó a los pacientes a tratamiento con placebo o valsartán y los objetivos primarios fueron la aparición de DM o enfermedad cardiovascular, con una media de seguimiento > 6 años. La reducción en los nuevos casos de DM fue el único objetivo que alcanzó significación estadística a favor del tratamiento con valsartán (HR = 0,86; IC del 95%, 0,8-0,92; $p < 0,01$).

Por último, merece la pena actualizar la polémica sobre la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona iniciada hace 3 años, a raíz del metaanálisis de Nissen et al⁴³, que aún está vigente. La opinión médica sigue polarizada entre quienes mantienen que el fármaco debe permanecer en el mercado pero con «contraindicaciones resaltadas y estrictas» en los pacientes con DM y ECV y los científicos que mantienen que se debe retirar del mercado debido al incremento de eventos cardiovasculares en los enfermos tratados con él⁴⁴. El debate se ha mantenido candente durante 2009 y 2010; en este sentido, en julio de 2010 la FDA emitió su informe público, después de una reunión con el *scientific advisory board*, en el que sostiene que el fármaco se puede mantener en el mercado, pero resaltando la contraindicación

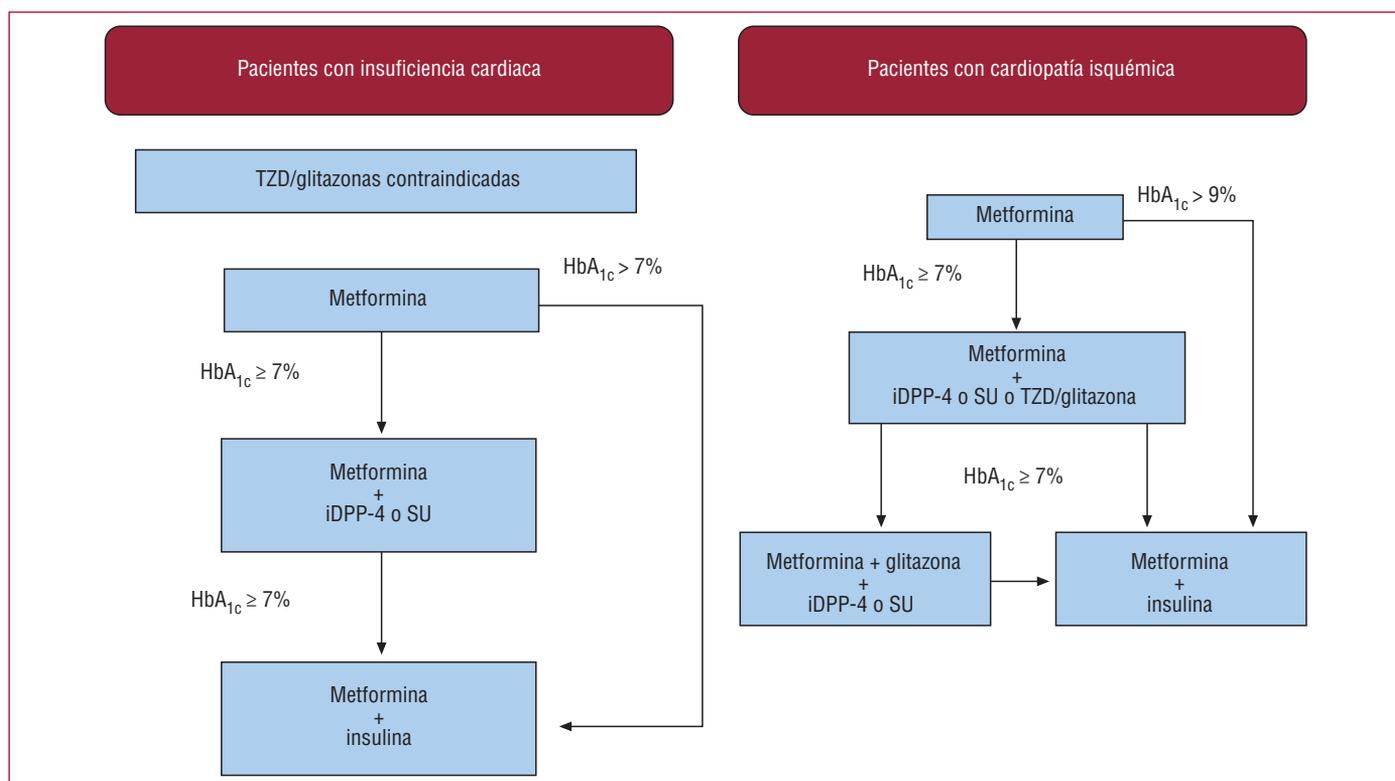


Figura 8. Algoritmos de tratamiento hipoglucemiante para los pacientes con diabetes mellitus y cardiopatías⁴⁵. HbA_{1c} : glucohemoglobina; iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinediona.

en pacientes con DM y ECV asociada. El 8 de septiembre el comité de expertos de Reino Unido ha emitido su informe a la Agencia Británica del Medicamento (MHRA) aconsejando su retirada del mercado, decisión que se ha tomado por unanimidad. Tras varias reuniones de la EMA (European Medicines Agency), el 23 de septiembre de 2010 este organismo dictaminó la retirada del mercado de rosiglitazona y sus combinaciones en Europa.

El grupo de trabajo de Corazón y Diabetes de la Sociedad Española de Cardiología ha elaborado un documento de consenso en este campo. El control glucémico de los pacientes con insuficiencia cardíaca estable o con cardiopatía isquémica tiene unas características especiales que merecen consideración específica. Hoy en día se desconocen las causas que originan mayor mortalidad en los pacientes que recibieron un control metabólico estricto en los ensayos clínicos, pero las sospechas recaen en las hipoglucemias graves y determinados fármacos o sus combinaciones. De este modo, la elección de un antidiabético oral o de un tipo o pauta de insulina debe fundamentarse en su menor riesgo de producir hipoglucemias y en su mejor perfil de riesgo cardiovascular. Por otro lado, para los objetivos de control es necesario valorar la situación clínica del paciente, sus comorbilidades y su expectativa de vida. En pacientes ancianos, con una reducida expectativa de vida, el control ha de ser menos estricto, son aceptables objetivos de HbA_{1c} más moderados y debe procurarse mantener un grado de control que comporte el menor riesgo posible de hipoglucemias, descompensaciones hiperglucémicas o síntomas cardinales de DM. El futuro del tratamiento del diabético con cardiopatía pasa por aclarar definitivamente cuál es la estrategia farmacológica más segura en estos enfermos; las pautas recomendadas por el Grupo de Trabajo de Corazón y Diabetes se presentan en la figura 8⁴⁵.

Nefropatía

La nefropatía inducida por contraste es una complicación que puede acarrear consecuencias muy negativas al paciente sometido a

un cateterismo cardíaco, sobre todo porque muchas veces pasa inadvertida (aparece a las 48-72 h tras el cateterismo). Identificar a los pacientes que tienen más riesgo de padecerla y obtener estrategias para prevenirla son todo un reto en el mundo de la cardiología intervencionista, cada vez más presente en nuestra práctica habitual. Se han utilizado diversos métodos para evitarla, sin que ninguno haya sido infalible. En un reciente metaanálisis⁴⁶ se demuestra el papel de la perfusión de bicarbonato sódico previa a la coronariografía, frente a la perfusión de cloruro sódico estándar. En este estudio se analizan siete ensayos clínicos que incluyen a un total de 1.539 pacientes (767 en tratamiento con bicarbonato); se observa una diferencia positiva y estadísticamente significativa a favor del uso de bicarbonato sódico en todos los pacientes para el desarrollo de nefropatía inducida por contraste (tuvieran o no antecedentes de disfunción renal). Dichas diferencias no fueron significativas en el criterio de valoración final clínico (muerte, insuficiencia cardíaca o necesidad de diálisis). Por ello los autores recomiendan, a pesar de las limitaciones del estudio, el uso de bicarbonato sódico solo o asociado a cloruro sódico en pacientes sin contraindicación que van a ser sometidos a cateterismo cardíaco.

Respecto a la protección del daño renal asociado a la HTA, hay que destacar la publicación de un subanálisis del estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)⁴⁷, que evaluó el efecto de las dos estrategias de tratamiento combinado en el desarrollo de insuficiencia renal crónica avanzada, definida como el incremento de los valores de creatinina al doble del nivel basal o desarrollo de insuficiencia renal terminal ($FG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o necesidad de diálisis). Como ya se comentó en la revisión del año anterior³⁷, el estudio se suspendió precozmente por la superioridad del tratamiento combinado de IECA y ACA frente a IECA y diuréticos en el objetivo primario; este nuevo subanálisis también demostró la superioridad de la primera combinación en la protección renal. Como se muestra en la figura 9, se observaron diferencias en los objetivos preespecificados a

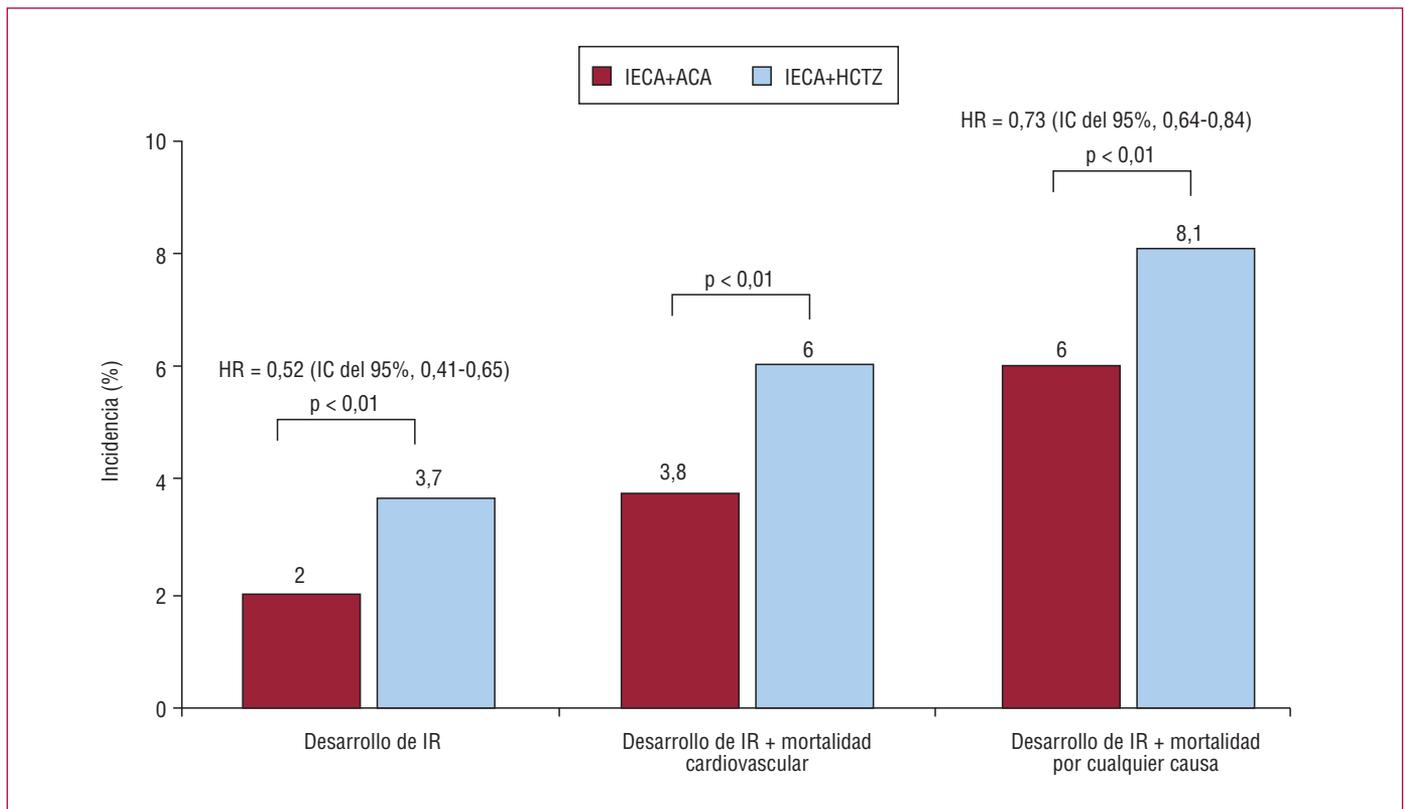


Figura 9. Incidencia de nuevos casos de insuficiencia renal y/o mortalidad en los pacientes del estudio ACCOMPLISH⁴⁷. ACA: antagonista de los receptores del calcio; HCTZ: hidroclorotiazida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IR: insuficiencia renal.

favor del tratamiento combinado de IECA y ACA. Además, se observó un deterioro significativamente menor del FG en los pacientes tratados con la primera combinación ($-0,88$ ml/min/ $1,73$ m²) respecto a la segunda ($-4,22$ ml/min/ $1,73$ m²).

Recientemente se ha recomendado la utilización de dosis bajas de antiagregantes como prevención primaria en pacientes con disfunción renal, por el elevado riesgo cardiovascular asociado a esta afección, aunque el beneficio neto no está claramente descrito. El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment)⁴⁸ incluyó a 18.597 pacientes, de los que el 19,5% presentaba FG < 60 ml/min/ $1,73$ m², a los que se aleatorizó a 75 mg/día de aspirina o placebo. Con una media de seguimiento de 3,8 años, se observó mayor reducción en la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares cuanto mayor era el FG; concretamente, el 0 y el 9% si FG > 60 ml/min/ $1,73$ m²; el 11 y el 15% con FG 45-59 ml/min/ $1,73$ m², y el 44 y el 66% si FG < 45 ml/min/ $1,73$ m², respectivamente. Por el contrario, se observó mayor incidencia de hemorragias cuanto menor era el FG. Por lo tanto, uno de los principales mensajes del estudio es que, cada 1.000 pacientes con FG < 60 ml/min/ $1,73$ m², el tratamiento con 75 mg/día de aspirina previene 76 eventos cardiovasculares mayores y 54 fallecimientos por causa cardiovascular, a expensas de 27 casos más de hemorragias mayores.

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

«Morbimortalidad cardiovascular y patrones geométricos del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos atendidos en atención

primaria»⁴⁹ presenta los datos del seguimiento a muy largo plazo (> 5 años) de pacientes con HTA reclutados en atención primaria y demuestra que ninguno de los patrones ecocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda tiene valor pronóstico. Sí identificó que la edad y la DM son principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Accésit a artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

«Uso de espironolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria»⁵⁰ demuestra la utilidad del tratamiento con espironolactona o doxazosina en 181 pacientes con HTA resistente, pues consiguió el control de la PA en el 39% de los pacientes tratados con espironolactona y el 23% de los que recibieron doxazosina.

Mejor artículo publicado en inglés

«Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention»¹⁸ (comentado en el texto).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
- 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.

4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303:2043-50.
5. Wijeyasundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Wittman W, Van DV, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303:1841-7.
6. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ*. 2010;340:c1693.
7. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, et al. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation*. 2010;121:2398-406.
8. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Martín-Raymondí D, Palma JL, Anguita M, et al. Short-term metabolic changes achieved by weight loss in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2010 [en prensa].
9. Beunza JJ, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Núñez-Córdoba JM, Toledo E, Alonso A. Aspirina, anagésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:286-93.
10. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009;120:1380-9.
11. Cowan BR, Young AA, Anderson C, Doughty RN, Krittayaphong R, Lonn E, et al. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]). *Am J Cardiol*. 2009;104:1484-9.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
13. Morillas P, Pallares V, Llisterri 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.
14. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
15. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2—therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26:249-58.
16. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33:562-8.
17. Cid-Álvarez B, Gude F, Cadarso-Suárez C, González-Babarro E, Rodríguez-Álvarez MX, García-Acuña JM, et al. Admission and fasting plasma glucose for estimating risk of death of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome: nonlinearity of hazard ratios and time-dependent comparison. *Am Heart J*. 2009;158:989-97.
18. De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:2614-21.
19. Quiles J, Morillas P, Bertomeu V, Mazon P, Cordero A, Soria F, et al. Combination of ankle brachial index and diabetes mellitus to predict cardiovascular events and mortality after an acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2010 [en prensa].
20. Vidal-Pérez R, Otero-Ravina F, Grigorian-Shamagian L, Parga-García V, Eiris-Cambre MJ, De Frutos-de Marcos C, et al. El sexo no condiciona diferencias en el pronóstico de pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:170-80.
21. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:2694-701.
22. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-26.
23. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
24. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
25. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:211-8.
26. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:2300-6.
27. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009;374:511-3.
28. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1012-24.
29. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2024-33.
30. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:49-54.
31. Matsushita K, Van der Velde V, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81.
32. Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in ontario. *Am J Med*. 2010;123:173-81.
33. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299-307.
34. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Facila L, Bertomeu-González V, Conthe P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:15-22.
35. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:356-65.
36. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:163-72.
37. Cordero A, Facila L, Galve E, Mazón P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63 Suppl 1:101-15.
38. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
39. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
40. Cordero A, Andrés E, Ordóñez B, León M, Laclaustra M, Grima A, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol*. 2009;104:1393-7.
41. Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
42. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1477-90.
43. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
44. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ*. 2010;341:c4848.
45. Alonso-García A, García-Soidan FJ, Lisbona-Gil A. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca estable o cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:596-9.
46. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qiu W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: A meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol*. 2010 [en prensa].
47. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173-81.
48. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:956-65.
49. 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 hipertensos atendidos en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:246-54.
50. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldo E, González C, Pascual JM. Uso de espironolactona o doxazosina en pacientes con hipertensión arterial refractaria. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:158-66.