

Temas de actualidad en hipertensión arterial y diabetes

Pilar Mazón-Ramos^a, Alberto Cordero-Fort^b, Juan Quiles-Granado^b y Josep Guindo-Soldevila^c

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. San Juan de Alicante. Alicante. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

Durante 2008 se han publicado importantes ensayos clínicos en patología cardiovascular, principalmente sobre pacientes hipertensos y diabéticos. Sus resultados, algunos inesperados, en ocasiones nos han permitido confirmar lo que ya sabíamos respecto al control de estos factores de riesgo, pero también han creado bastante debate sobre cuestiones previamente establecidas, como hasta dónde bajar la presión arterial y la glucemia en pacientes con enfermedad cardiovascular. También disponemos de información reciente sobre estrategias terapéuticas antihipertensivas basadas en nuevos fármacos o en combinaciones de fármacos ya existentes.

En este artículo se revisan estos aspectos y también algunos registros promovidos por nuestra sección, publicados el pasado año.

Palabras clave: *Tratamiento antihipertensivo. Prevención cardiovascular. Daño vascular. Control glucémico.*

Advances in Hypertension and Diabetes

In the course of the last year, a number of important clinical trials on cardiovascular disease, principally in hypertensive and diabetic patients, have published their results. The findings, some of which were unexpected, have enabled us, in certain instances, to confirm what already we knew about controlling these risk factors, but they have also led to active discussion about well-established topics, such as: To what extent should blood pressure and glycemia levels be reduced in patients with cardiovascular disease? In addition, up-to-date information has become available about treating hypertension with new drugs or new combinations of existing drugs. This article contains a review of all these topics and also summarizes the findings of some observational studies carried out by the working group on hypertension of the Spanish Society of Cardiology that have been reported in the last year.

Key words: *Antihypertensive treatment. Cardiovascular prevention. Vascular damage. Glycemic control.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) continúa siendo el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población y causa de daño vascular, no sólo de enfermedad coronaria, sino también vascular periférica, cerebral o renal. En los últimos años se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos en pacientes hipertensos y con alto riesgo cardiovascular con el objetivo de conocer si diferentes estrategias terapéuticas antihipertensivas mejoran la elevadísima morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes y favorecen el control de las cifras tensionales, en la actualidad distante de las recomendaciones. Estos estudios han utilizado nuevos fármacos en ocasiones y otras veces combinaciones de algunos de demostrado beneficio, con objetivos combinados en-

tre los que se incluye, casi de forma sistemática, la afección vascular a diferentes niveles. En la primera parte de este artículo se repasan los principales ensayos cuyos resultados se han conocido en 2008.

Como hemos comentado, es difícil alcanzar las cifras de presión arterial (PA) recomendadas por las diferentes sociedades científicas; lo mismo sucede con el control glucémico de los pacientes diabéticos, aunque en esto las guías de práctica clínica no son unánimes y, además, últimamente hemos conocido datos que hacen dudar de la conveniencia de perseguir valores muy bajos, que podrían acompañarse de un mayor número de complicaciones cardiovasculares, como revisaremos a la luz de los resultados de algunos ensayos clínicos recientes.

Finalmente, se incluye un resumen de registros promovidos por la Sección de HTA y del Grupo de Diabetes, publicados el pasado año: el estudio VII-DA en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular en el ECG, que mereció el premio al mejor artículo sobre HTA publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, y el estudio CLYDIA sobre prevalencia de síndrome metabólico.

Correspondencia: Dra. P. Mazón Ramos.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Travesía A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
España.
Correo electrónico: pilarmazon@yahoo.es

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.
 EVP: enfermedad vascular periférica.
 HTA: hipertensión arterial.
 HbA_{1c}: glucohemoglobina.
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
 ITB: índice tobillo-brazo.
 PA: presión arterial.
 PAS: presión arterial sistólica.
 PAD: presión arterial diastólica.
 SM: síndrome metabólico.
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**Prevención cardiovascular: estudios ONTARGET y TRANSCEND**

El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) estableció claramente el beneficio del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA): ramipril¹. Estudios posteriores demostraron el beneficio de los IECA en pacientes con cardiopatía isquémica, como el EUROPA (Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease) con perindopril², o con insuficiencia cardíaca³. Sin embargo, hubo resultados aparentemente divergentes respecto al efecto de los IECA en diferentes contextos clínicos; por una parte, el estudio PEACE (Preven-

tion of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition)⁴ no mostró beneficio de un IECA añadido al tratamiento estándar en pacientes con cardiopatía crónica estable, mientras que el estudio ADVANCE (Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus)⁵ sí que demostró una reducción en la tasa de eventos al añadir perindopril en pacientes diabéticos.

El estudio ONTARGET (Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial)⁶ se diseñó con la hipótesis de que un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II), telmisartán, podría ser similar o superior al IECA que había mostrado más efectos beneficiosos, ramipril. El estudio evaluó el efecto del tratamiento con telmisartán frente a ramipril o la combinación de ambos en más de 25.000 pacientes, la mayoría hipertensos, con alto riesgo de eventos cardiovasculares; los pacientes que no toleraron ramipril fueron incluidos en el estudio TRANSCEND (Telmisartan randomized assessment study in ACEI intolerant patients with cardiovascular disease)⁷. Comparados con la población de los estudios previos con IECA, los pacientes de ONTARGET y TRANSCEND mostraron mayor riesgo cardiovascular, ya que tenían una media de edad y una prevalencia de diabetes mellitus y cardiopatía isquémica mayores. Dos hechos muy relevantes fueron que los valores de PA basales (142/82 mmHg) reflejan que los pacientes estaban relativamente bien controlados y, además, la mayoría de los pacientes estaban recibiendo tratamientos efectivos como estatinas, antiagregantes o bloqueadores beta (tabla 1).

Los resultados del seguimiento a 5 años del estudio ONTARGET mostraron un resultado de no inferioridad de telmisartán frente a ramipril en el objetivo primario combinado de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios HOPE¹, EUROPA², PEACE⁴, ONTARGET⁶ y TRANSCEND⁷

	HOPE	EUROPA	PEACE	ONTARGET	TRANSCEND
Pacientes (%)	9.297	12.218	8.290	25.260	5.926
Edad (años), media	66	60	64	66	67
Cardiopatía isquémica previa (%)	53	65	55	74	75
Diabetes mellitus (%)	38	12	17	38	36
CABG o ACTP (%)	40	55	72	51	44
FEVI (%)	ND	ND	58	ND	ND
PAS/PAD basales (mmHg)	139/79	137/82	134/78	142/82	141/82
Antiagregantes (%)	76	92	91	92	85
Hipolipemiantes (%)	29	58	70	62	56
Bloqueadores beta (%)	40	62	60	57	58

ACTP: angioplastia coronaria percutánea; CABG: cirugía de *bypass* aortocoronario; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ND: no disponible; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

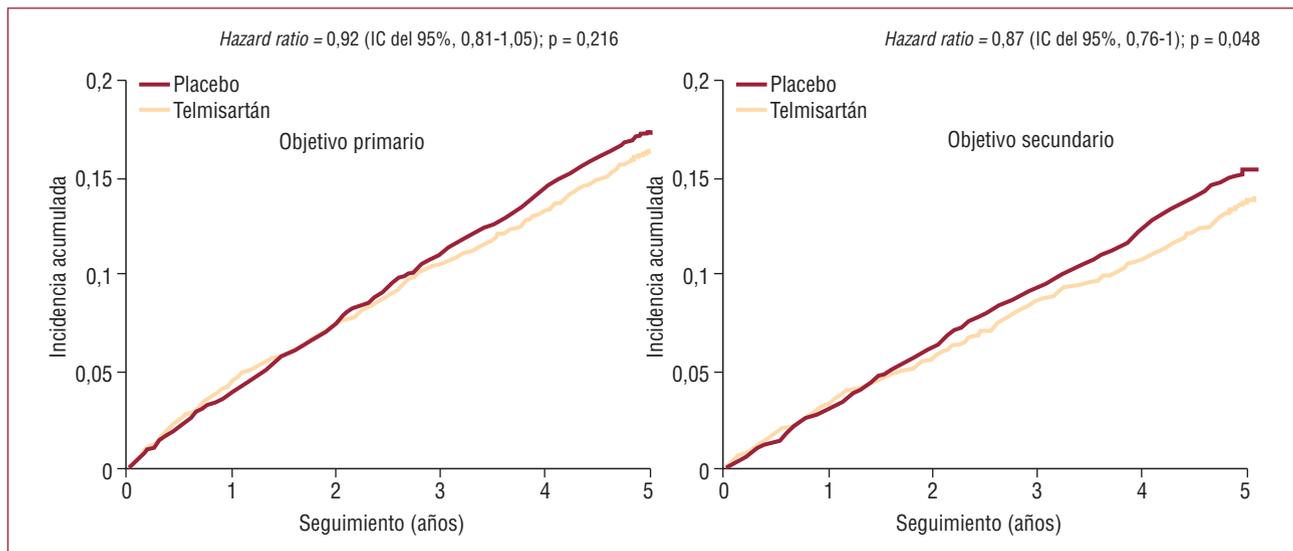


Fig. 1. Estudio TRASCEND. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario (izquierda): muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca y el objetivo secundario (derecha): muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus (objetivo del estudio HOPE). Modificado de The telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRASCEND) investigators⁷.

hospitalización por insuficiencia cardiaca; ese resultado se observó también en la comparación entre tratamiento combinado y ramipril. El tratamiento con telmisartán fue mejor tolerado y presentó una tasa muy inferior de efectos secundarios; sin embargo, el tratamiento combinado de telmisartán y ramipril mostró un riesgo significativamente superior de hipotensión sintomática (riesgo relativo [RR] = 2,75), diarrea (RR = 3,28) o empeoramiento de la función renal (RR = 1,58). Un subanálisis posterior del estudio ONTARGET mostró que el tratamiento combinado de telmisartán y ramipril es significativamente superior en la reducción de la albuminuria, pero que se asocia a un mayor deterioro del filtrado glomerular⁸.

Los pacientes que no toleraron el tratamiento con ramipril fueron incluidos en el estudio TRASCEND. El seguimiento a 5 años demostró una tendencia hacia el efecto beneficioso de telmisartán frente al placebo en el objetivo primario de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca (*hazard ratio* [HR] = 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81-1,05; p = 0,21). El objetivo secundario, similar al del estudio HOPE¹, que no incluía la hospitalización por insuficiencia cardiaca, mostró un efecto beneficioso (HR = 0,87; IC del 95%, 0,76-1; p = 0,048) (fig. 1). Hay que destacar que el tratamiento con telmisartán redujo de forma efectiva las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular, la hipertrofia ventricular izquierda y la combinación de complicaciones microvasculares y macrovasculares, incluida la microalbuminuria. Un dato importante que resaltar es que en la rama de placebo los pacientes reci-

bieron significativamente más diuréticos y antagonistas del calcio.

Los resultados de los estudios ONTARGET y TRASCEND han reforzado el debate de la estrategia y objetivo de tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. En primer lugar, el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con IECA + ARA-II parece no mostrar ningún beneficio cardiovascular ni en la protección renal, salvo en la regresión de albuminuria. Estos resultados coinciden con los datos del estudio VALIANT (Valsartan in acute myocardial infarction)⁹ y probablemente reflejen que el doble bloqueo del SRAA no aporte ningún beneficio salvo en pacientes muy seleccionados. Por otra parte, aunque el objetivo de los estudios ONTARGET y TRASCEND era evaluar el efecto del tratamiento en pacientes con alto riesgo cardiovascular, un elevado porcentaje ya seguía tratamientos activos y, además, tenía valores basales de PA sólo ligeramente elevados respecto al objetivo de tratamiento.

En ese contexto, ONTARGET es el primer estudio realizado con un ARA-II en el cual no se ha encontrado un beneficio con la reducción de la PA. Para justificar este hecho, se está especulando que puede haber un efecto de curva en J, que el 70% de los pacientes incluidos presentaban enfermedad coronaria y que se obtuvo reducciones significativas de PA especialmente en el grupo tratado con la combinación ramipril y telmisartán (tabla 2)^{10,11}. Por otra parte, también se ha argumentado que los pacientes con enfermedad coronaria que ya han sido revascularizados y siguen un tratamiento mé-

TABLA 2. Reducción de la presión arterial en las distintas ramas de tratamiento del estudio ONTARGET⁶

	Presión arterial basal		Reducción de presión arterial	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
Ramipril	141,8	82,1	-6	-4,6
Telmisartán	141,7	82,1	-6,9	-5,2
Combinación	141,9	82,1	-8,4	-6

Valores medios expresados en mmHg.

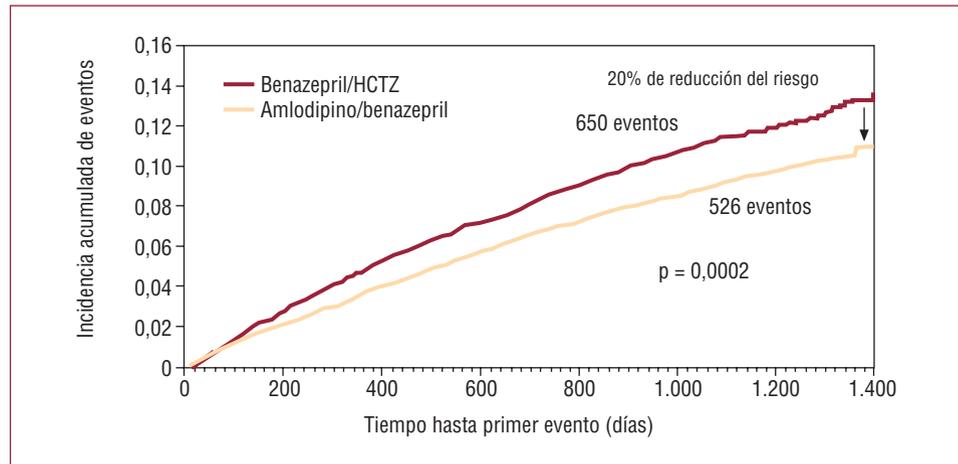


Fig 2. Resultados preliminares del estudio ACCOMPLISH. Modificado de Jamerson et al¹². HCTZ: hidroclorotiazida.

dico óptimo con estatinas, antiagregantes y bloqueadores beta tienen buen pronóstico y es difícil obtener un beneficio adicional.

Terapia combinada en hipertensión arterial

La necesidad de utilizar varios fármacos antihipertensivos en la mayoría de los pacientes para conseguir los valores tensionales deseados ha favorecido el uso de combinaciones fijas con diferentes compuestos y dosis para facilitar el cumplimiento terapéutico. El estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy In Patients Living With Systolic Hypertension)¹² es el primer gran ensayo clínico sobre resultados en morbilidad cardiovascular donde el tratamiento antihipertensivo se inicia con una combinación de fármacos en un único comprimido. Es un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, prospectivo y paralelo que comparaba un tratamiento con benazepril/hidroclorotiazida (titulación forzada a 40/12,5 mg) frente a amlodipino/benazepril (titulación forzada a 5/40 mg). Las dosis podían aumentarse hasta 40/25 y 10/40 respectivamente, y se podía añadir otras clases de antihipertensivos (bloqueadores beta y alfa, clonidina y diuréticos de asa), hasta alcanzar el control de las cifras de PA. La variable principal se centró

en el efecto de dos combinaciones a dosis fija en el riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos con alto riesgo, variable compuesta de morbilidad cardiovascular: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, procedimiento de revascularización coronaria o reanimación tras muerte súbita. Se incluyó a 11.462 pacientes de edad ≥ 55 años, PAS ≥ 160 mmHg o en tratamiento antihipertensivo, con evidencia de enfermedad cardiovascular o renal o daño de órgano diana. El estudio se detuvo prematuramente tras un seguimiento medio de 39 meses, por haberse demostrado el beneficio de iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de amlodipino y un inhibidor del SRAA: reducción de la morbilidad cardiovascular de un 20% ($p = 0,0002$) y reducción del objetivo cardiovascular «duro» (muerte cardiovascular, ictus e infarto agudo de miocardio [IAM]) de un 20% ($p = 0,007$) (fig. 2). El estudio ACCOMPLISH mostró un control excepcional de las cifras de PA con una terapia combinada: el control de la PA aumentó desde el 37 al 80%; la PAS media descendió desde 145 a < 130 mmHg y el 50% de los pacientes necesitaron tan sólo un comprimido al día (estos resultados preliminares fueron comunicados en el Congreso del American College of Cardiology en marzo de 2008

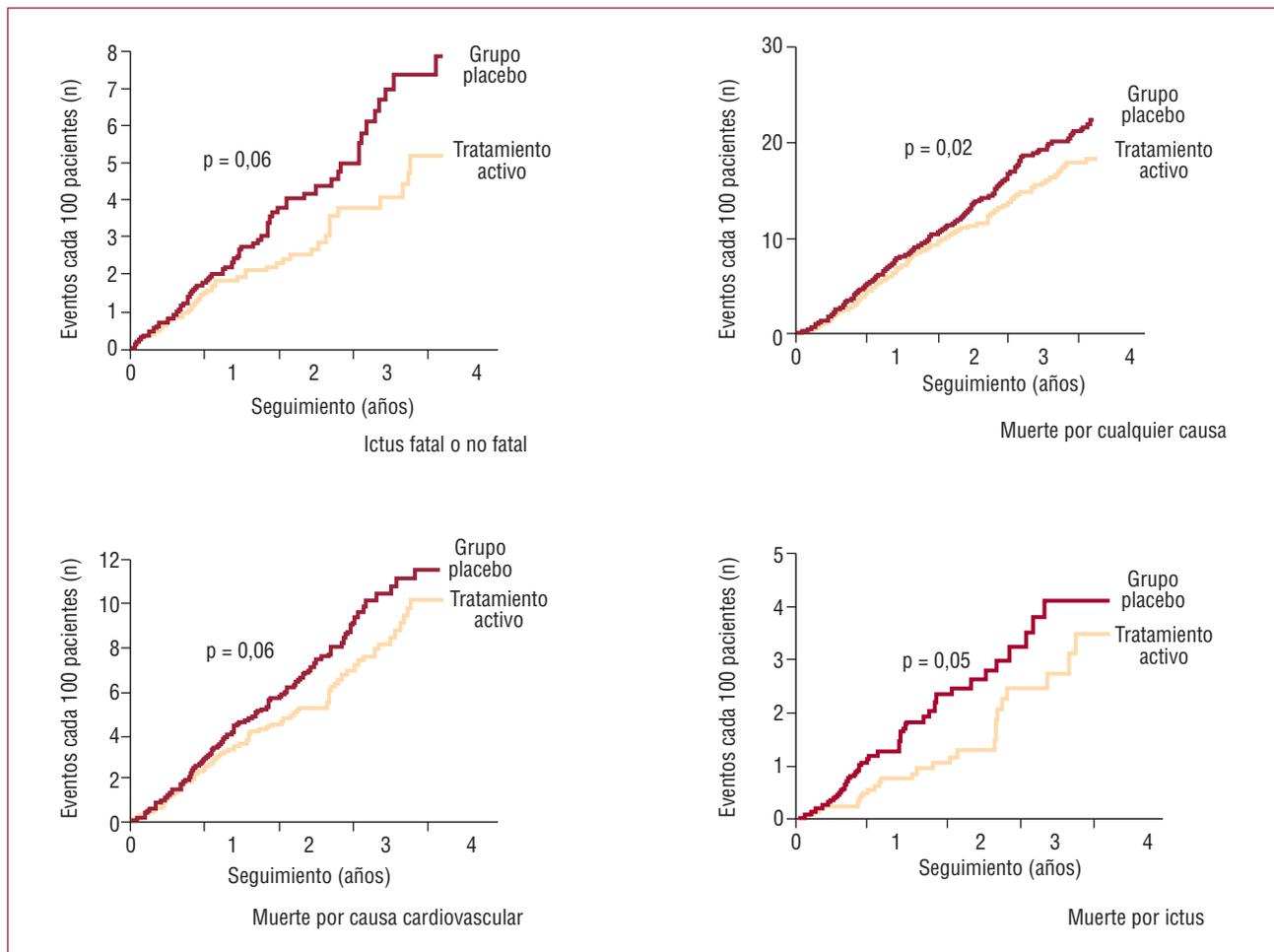


Fig. 3. Eventos cerebrovasculares y mortalidad total, cardiovascular y por ictus en los pacientes de estudio HYVET. Modificado de Beckett et al¹⁵.

y publicados en *New England Journal of Medicine*¹³).

Hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular

La HTA está estrechamente relacionada con la enfermedad cerebrovascular; de hecho, es el factor de riesgo modificable más prevalente en la enfermedad cerebrovascular, presente hasta en un 80% de los pacientes, y además las cifras de PA se relacionan con su pronóstico. En un análisis del estudio de Framingham publicado este año, se ha visto que hasta un 10% de los sujetos aparentemente sanos habían sufrido infartos cerebrales silentes, y en estos sujetos, la HTA es uno de los factores relacionados¹⁴.

La principal novedad en tratamiento antihipertensivo y prevención de enfermedad cerebrovascular durante 2008 ha sido la publicación del estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)¹⁵. Ese estudio analiza el efecto del tratamiento antihipertensivo en la reducción de la aparición de acci-

dentos cerebrovasculares (ACV) en pacientes ancianos (edad ≥ 80 años). A pesar de que es de sobra conocido que el tratamiento de la HTA consigue una reducción en la aparición de eventos cerebrovasculares, los datos en población anciana eran escasos e incluso hacían pensar en un incremento de la mortalidad a esas edades debido a terapia antihipertensiva. En el estudio HYVET, el tratamiento con indapamida con o sin perindopril, para un objetivo de PA de 150/80 mmHg, consiguió una reducción en la mortalidad total, la mortalidad por ACV e insuficiencia cardíaca (figs. 3 y 4). Los resultados de ese estudio, por lo tanto, respaldan el uso de fármacos antihipertensivos incluso en población anciana.

Por otro lado, recientemente se han publicado los datos de un estudio de reducción de la PA con telmisartán, en 20.332 pacientes, frente a placebo, con el objetivo de reducir la recurrencia de ictus: estudio PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes)¹⁶. Tras un seguimiento medio de 2,5 años, no se observaron diferencias significativas entre los grupos a pesar de que los pa-

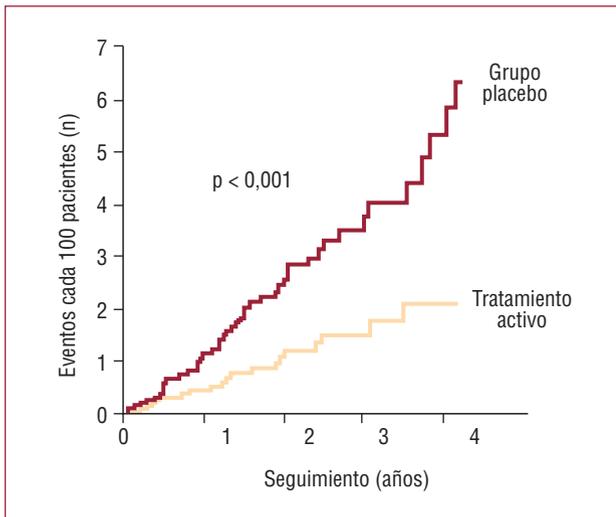


Fig. 4. Desarrollo de insuficiencia cardíaca en los pacientes del estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial). Modificado de Beckett et al¹⁵.

cientos tratados con telmisartán tuvieron una reducción de las cifras de PA de 3,8/2 mmHg. Estos datos parecen contradecir los de estudios como HOPE¹, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension)¹⁷ o PROGRESS (Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia)¹⁸, en los que se demuestra el claro beneficio del tratamiento antihipertensivo en la reducción de eventos. Diversos factores, como la inclusión de una población con cifras de PA inferiores y la utilización de IECA en el grupo placebo, podrían explicar en parte estos resultados.

Hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica (EVP) frecuentemente se asocia a la HTA y refleja la existencia de daño vascular. Su presencia se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular; sin embargo, en la mayoría de las ocasiones los pacientes no tienen síntomas o son muy leves, por lo que frecuentemente pasa inadvertida. Existen métodos sencillos y no invasivos para su detección, como el índice tobillo-brazo (ITB), y durante el último año se han publicado interesantes estudios acerca de la prevalencia y el pronóstico de esta enfermedad. Respecto a la prevalencia, se ha visto que cuando se investiga de forma sistemática mediante la utilización del ITB, se la halla con frecuencia mucho mayor que cuando únicamente se utiliza el antecedente de EVP. En población diabética en España, la prevalencia se ha estimado en un 26,2% y se relaciona con la duración de la enfermedad¹⁹, y en pacientes con etapas

más avanzadas de la enfermedad cardiovascular, como los que han sufrido un síndrome coronario agudo, la prevalencia de EVP llega casi al 40%²⁰, dato obtenido de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de toda España.

Respecto al pronóstico, diversos estudios publicados durante este año confirman la estrecha relación entre EVP y riesgo cardiovascular. Comparando a pacientes con EVP con los diagnosticados de enfermedad coronaria pero sin afección vascular periférica, Welten et al²¹ demostraron que los pacientes con EVP tienen un peor pronóstico y reciben menos tratamiento que los pacientes con enfermedad coronaria. El estudio PAMISCA (Prevalence of peripheral arterial disease in patients with acute coronary syndrome), realizado en pacientes con síndrome coronario agudo, igualmente demuestra que los pacientes con EVP tienen un peor pronóstico a corto plazo²⁰. Otro registro español con seguimiento a 1 año en pacientes con arteriopatía periférica, enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular confirma la elevada tasa de eventos en pacientes con EVP, superior incluso a la de pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular²². Por último, un metaanálisis publicado en *JAMA* recientemente, en el que se combina la escala de riesgo de Framingham con el ITB en población general, confirma el valor añadido de medir el ITB, de tal forma que la detección de un valor $\leq 0,9$ se asocia con un riesgo de mortalidad a 10 años que es el doble del estimado utilizando únicamente la escala de Framingham²³.

Hipertensión arterial y enfermedad renal

Hay una estrecha relación entre HTA y enfermedad renal. Por un lado, la principal causa secundaria de HTA es la enfermedad renal. Por otro, en los pacientes con insuficiencia renal crónica de cualquier origen, la HTA es uno de los principales determinantes del deterioro de la función renal y del pronóstico.

Está ampliamente demostrado que en los pacientes con HTA la presencia de albuminuria y microalbuminuria es un marcador de la posterior aparición de insuficiencia renal y del aumento de complicaciones cardiovasculares en el seguimiento, lo cual ha sido confirmado en un subanálisis del estudio Nordic Diltiazem Study, recientemente publicado²⁴. Por ello, en la gran mayoría de los estudios sobre tratamiento antihipertensivo la microalbuminuria, albuminuria e insuficiencia renal, son objetivos fundamentales de valoración de la eficacia terapéutica, pues se ha demostrado que la reducción de más del 30% en las cifras de albuminuria se acompaña de una reducción de un 50-70% de progresión a insuficiencia renal terminal y necesidad de diálisis a los 5 años.

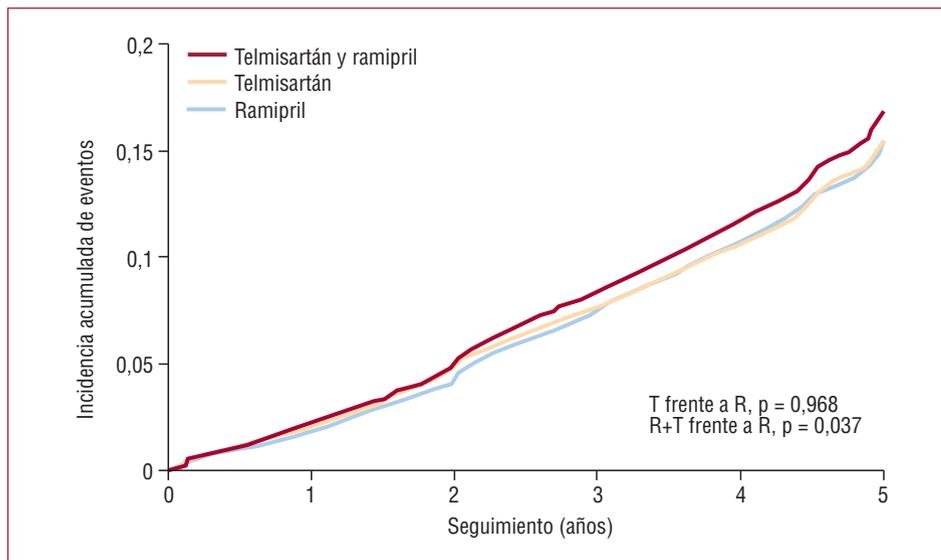


Fig. 5. Objetivo renal primario del estudio ONTARGET (diálisis, valor basal de creatinina \times 2 o muerte). Modificado de Mann et al⁸.

Sin lugar a dudas, los bloqueadores del SRAA (IECA y ARA-II) son la alternativa terapéutica con que se ha demostrado mayor eficacia en la reducción de la albuminuria y prevención de la progresión hacia la insuficiencia renal. El estudio INNOVATION (Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 Diabetic Nephropathy) también ha demostrado el efecto renoprotector de telmisartán en pacientes normotensos con nefropatía diabética²⁵.

En el estudio ONTARGET recientemente publicado, se ha analizado la eficacia del tratamiento con un IECA (ramipril) frente a un ARA-II (telmisartán) y la combinación de ambos (doble bloqueo) en los parámetros de función renal⁸. El objetivo renal primario (combinado de necesidad de diálisis, doblar la cifra de creatinina sérica o muerte) fue similar para telmisartán (13,4%) y ramipril (13,5%), pero aumentó ligeramente con el tratamiento doble (14,5%) ($p = 0,037$). Aunque la albuminuria fue menor en los pacientes tratados con telmisartán ($p = 0,0004$) o doble bloqueo ($p < 0,0001$) que con ramipril, la tasa de filtración glomerular estimada empeoró significativamente menos con ramipril que con telmisartán ($-2,82$ frente a $-4,12$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,0001$) o el tratamiento doble ($-6,11$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,0001$) (fig. 5). Los autores del estudio concluyen que el telmisartán tiene un efecto protector renal similar al de ramipril. Por el contrario, con el doble bloqueo, a pesar de reducir las cifras de albuminuria de forma más marcada que la monoterapia, se observa una menor protección contra las complicaciones renales.

Los efectos renales del doble bloqueo también han sido estudiados en el AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), en pacientes hipertensos con nefropatía diabética²⁶. Se estudió a

559 pacientes que recibieron losartán (100 mg/día) y aliskiren (150-300 mg/día) o placebo, que fueron seguidos durante 6 meses. En este estudio se ha demostrado que agregar aliskiren al tratamiento con losartán tiene un significativo efecto renoprotector (reducción del 50% del cociente albumina/creatinina en orina frente al 12% en los pacientes tratados con placebo), que es independiente del efecto en PA.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En los últimos años en la prevención de las enfermedades cardiovasculares de base aterotrombótica se ha establecido el paradigma que en el control de los factores de riesgo «cuanto más bajo mejor». Tanto para el control de las cifras de PA como para el del colesterol hay diversas evidencias epidemiológicas y derivadas de ensayos clínicos que indican dicha relación, aunque en pacientes con alto riesgo, en particular con cardiopatía isquémica, se ha señalado la posibilidad de una relación en J entre las cifras de PA, sobre todo la diastólica, y el riesgo de infarto de miocardio, y no se ha demostrado de forma concluyente la seguridad de cifras de colesterol muy bajas.

El control de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, tanto de la glucemia en ayunas como la posprandial y de la glucohemoglobina (HbA_{1c}), comparte también esta premisa, con la peculiaridad de que no hay acuerdo entre las principales sociedades científicas implicadas sobre los valores deseables de dichos parámetros en pacientes con diabetes mellitus. Mientras la American Diabetes Association (ADA) indica que debería lo-

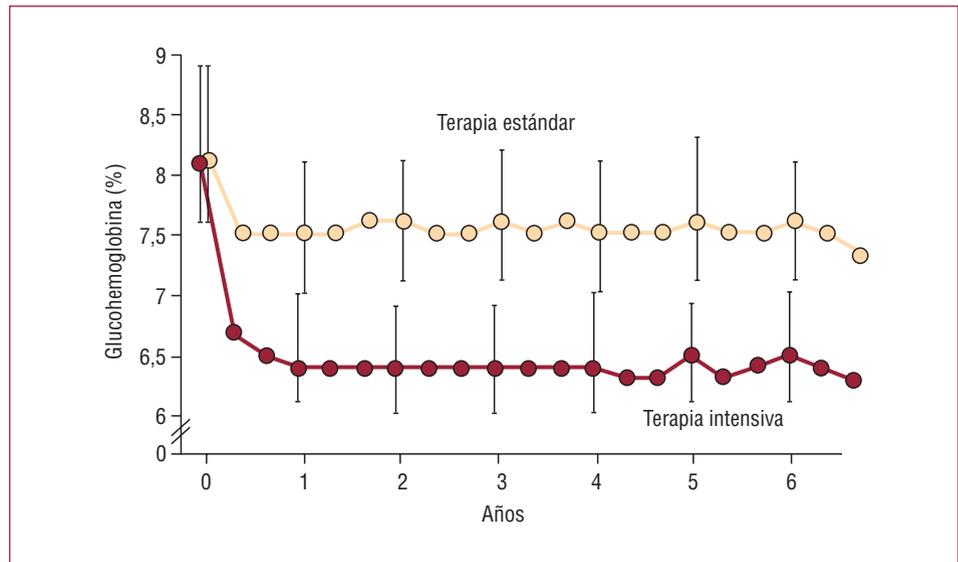


Fig. 6. Cifras de glucohemoglobina en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Modificado de The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group²⁹.

grarse una HbA_{1c} < 7%, las guías europeas establecen cifras inferiores (< 6,5%) e incluso se ha propuesto que cifras < 6% podrían acompañarse de un menor riesgo microvascular, macrovascular y renal^{27,28}. Respecto a las cifras de glucemia, las guías europeas indican que sería deseable lograr cifras de glucemia en ayunas < 110 mg/dl y de glucemia posprandial < 135 mg/dl. En todos los casos se insiste en la necesidad de evitar los episodios de hipoglucemia que, entre otros problemas, podrían conllevar mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, al menos en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En este sentido, una comunicación reciente de la Food and Drug Administration (FDA) indica que, a pesar de la evidencia disponible, hasta la actualidad ningún grupo de fármacos antidiabéticos, incluida la metformina, ha demostrado que reduzcan el riesgo cardiovascular de los diabéticos, hecho que viene a complementar la actual polémica sobre la seguridad de las glitazonas.

En el último año se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos que podrían matizar estas recomendaciones y, por lo tanto, creemos que podrían tener importantes implicaciones clínicas. Los miembros del Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD) llevaron a cabo un ensayo clínico con el objetivo de conocer si el control intensivo para lograr cifras normales de HbA_{1c} reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares en diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo asociados²⁹. Se aleatorizó a 10.251 pacientes, con una media de edad de 62,2 años y un valor medio de HbA_{1c} del 8,1%, a recibir tratamiento intensivo con el objetivo de lograr una HbA_{1c} < 6% o manejo convencional para mantenerlos entre el 7 y el 7,9%. Más de un tercio de los pacientes tenían anteceden-

tes de enfermedad cardiovascular. El objetivo primario del estudio fue la combinación de infarto de miocardio e ictus no mortal o muerte de causa cardiovascular. El estudio se detuvo de forma anticipada debido al hallazgo de una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo tras 3,5 años de seguimiento medio. Al año de seguimiento se obtuvieron valores estables de HbA_{1c} (el 6,4% en el grupo intensivo y el 7,5% en el convencional) (fig. 6). Durante el seguimiento se presentó alguno de los componentes del objetivo primario en 352 pacientes aleatorizados al grupo intensivo y en 371 del grupo convencional (p = 0,16). Durante dicho período fallecieron 257 pacientes en el grupo intensivo y 203 en el convencional (IR = 1,22; IC del 95%, 1,01-1,46; p = 0,04). Los episodios de hipoglucemia que requirieron tratamiento y una ganancia de peso superior a 10 kg fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sometidos a un manejo intensivo; sin embargo, no se observaron diferencias en los episodios de insuficiencia cardíaca. En el análisis de subgrupos destaca que el tratamiento intensivo se acompañó de un mejor pronóstico en los subgrupos de pacientes sin enfermedad previa y en aquellos que presentaban valores de HbA_{1c} basales < 8%; sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cierta cautela, ya que el estudio no estaba diseñado para comprobar dichas hipótesis. En el grupo de pacientes asignados a lograr un control glucémico más estricto, se empleó un mayor número de fármacos hipoglucemiantes, incluidas insulina y glitazonas. Los autores concluyen que el posible efecto deletéreo en el pronóstico cardiovascular de diabéticos tipo 2 en alto riesgo podría deberse al abordaje farmacológico empleado para alcanzar un rápido control glucémico o a las cifras alcanzadas. En el primer caso se cuestionaría la seguridad de los

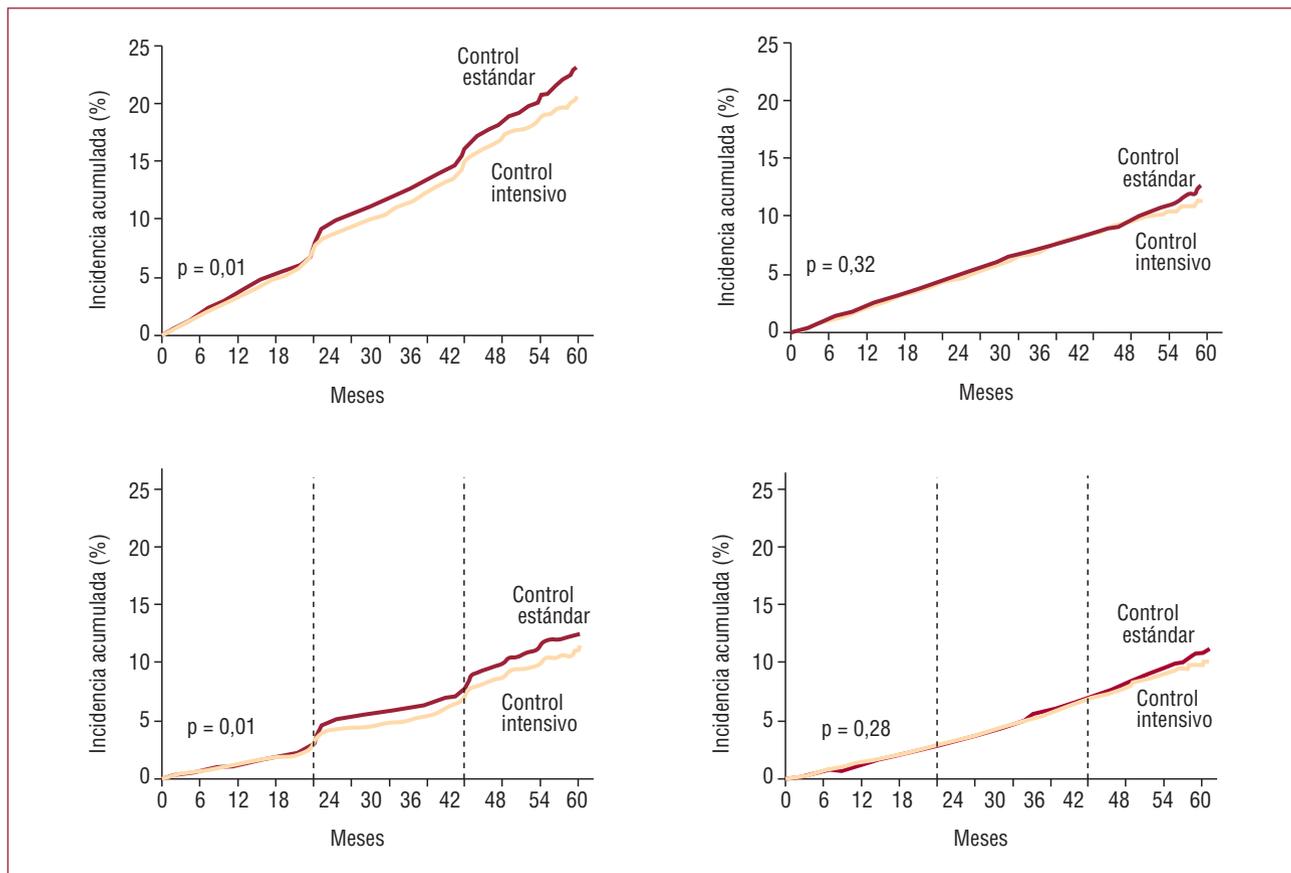


Fig. 7. Objetivo primario del estudio ADVANCE. Modificado de The ADVANCE Collaborative Group³⁰.

fármacos antidiabéticos en general, ya que la práctica totalidad de los pacientes sometidos a una estrategia intensiva recibían tratamiento con metformina, glitazonas (rosiglitazona) y secretagogos, y en el segundo se aportarían nuevas evidencias que relacionan los episodios de hipoglucemia con un incremento del riesgo cardiovascular, al menos en diabéticos con enfermedad establecida.

El Grupo ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) llevó a cabo un ensayo clínico con un objetivo similar al anterior³⁰. Se aleatorizó a 11.140 diabéticos tipo 2, con antecedentes de enfermedad macrovascular o microvascular o al menos otro factor de riesgo asociado, a recibir un tratamiento intensivo (gliclazida de liberación sostenida más otros hipoglucemiantes si eran precisos) para lograr cifras de HbA_{1c} < 6,5% o una estrategia convencional; la necesidad de tratamiento crónico con insulina al inicio del estudio era criterio de exclusión. Los objetivos primarios incluían la combinación de la incidencia de complicaciones macrovasculares (muerte cardiovascular e infarto e ictus no fatales) y microvasculares (nefropatía o retinopatía de nueva aparición o empeoramiento de la existente). Tras una media de 5 años de seguimiento, la

HbA_{1c} fue menor en el grupo intensivo (6,5%) que en el convencional (7%). El control intensivo se asoció a una significativa reducción en la incidencia de la combinación de complicaciones macrovasculares y microvasculares (el 18,1 frente al 20%; IR = 0,90; IC del 95%, 0,82-0,98; p = 0,01). La reducción de las complicaciones microvasculares, en particular la nefropatía —que alcanzó una reducción del 21%—, fueron las principales determinantes del comportamiento general. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a incidencia de complicaciones macrovasculares, mortalidad cardiovascular o mortalidad total (fig. 7). Al igual que en el estudio ACCORD, los episodios de hipoglucemia grave, aunque escasos, fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo. Durante el seguimiento, más del 90% de los pacientes incluidos en la estrategia intensiva manteniendo el tratamiento con la gliclazida frente a tan sólo el 1,6% de los pacientes incluidos en el grupo de control convencional; el empleo de los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina, fue más frecuente en el grupo intensivo. En ese estudio también se observó una tendencia a un mayor beneficio del control más estricto en el grupo de pacientes con menor

TABLA 3. Principales resultados de los estudios ACCORD y ADVANCE

Variable (intensivo frente a estándar)	ACCORD	ADVANCE
HbA _{1c} final (%)	6,4 frente a 7,5*	6,4 frente a 7*
Mortalidad		
Cualquier causa (%)	5 frente a 4*	8,9 frente a 9,6
Cardiovascular (%)	2,6 frente a 1,8*	4,5 frente a 5,2
IAM no fatal (%)	3,6 frente a 4,6*	2,7 frente a 2,8
Ictus no fatal (%)	1,3 frente a 1,2*	3,8 frente a 3,8
Hipoglucemia (% anual)	3,1 frente a 1*	0,7 frente a 0,4
Aumento peso (kg)	3,5 frente a 0,4	0 frente a -1*
Tabaquismo (%)	10 frente a 10	8 frente a 8

IAM: infarto agudo de miocardio.

*Diferencia significativa entre tratamiento intensivo y estándar.

Modificado de Dluhy et al³¹.

riesgo, en concreto en los subgrupos sin enfermedades macrovascular y microvascular previas. Una PA menor (1,6 mmHg en la PA sistólica) en el grupo intensivo pudo haber contribuido en las diferencias observadas. Los resultados del estudio ADVANCE indican que un control glucémico intensivo podría tener un papel relevante en la prevención de la nefropatía diabética sin incrementar el riesgo de otras complicaciones cardiovasculares, para lo que es preciso un abordaje multifactorial del riesgo que incluya un adecuado control de la presión y los lípidos plasmáticos. En la tabla 3 se recogen algunos de los principales resultados de estos estudios³¹.

Desde un punto de vista clínico práctico, creemos que los resultados de ambos estudios permiten extraer las siguientes implicaciones.

Falta demostrar que un control glucémico estricto se acompañe de forma independiente de un mejor pronóstico cardiovascular en diabéticos tipo 2.

Los diabéticos en más alto riesgo, en concreto el grupo con enfermedad cardiovascular establecida, constituye un subgrupo en el que el tratamiento intensivo para lograr un control glucémico más exigente podría ser menos seguro.

Por otro lado, parece que los diabéticos con menor riesgo concentran ese beneficio. Sin embargo, serían necesarios nuevos estudios con un adecuado diseño que nos permitan confirmar la hipótesis.

Es posible que los episodios de hipoglucemia, en parte debido a la hiperactivación adrenérgica que producen, contribuyan a los resultados observados al incrementar el riesgo.

Tras la publicación de los resultados de estos estudios, no disponemos de nueva información de suficiente relevancia para confirmar o cuestionar la seguridad cardiovascular de los diferentes fármacos antidiabéticos. En este sentido y en particular para las glitazonas, es necesario disponer de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha.

Como comentario final, en ausencia de nuevos datos, los resultados de los estudios comentados indican que para el control de los diabéticos deberíamos continuar aplicando las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica que, en lo que se refiere al control glucémico, incluyen alcanzar cifras de HbA_{1c} < 7%, evitando los episodios de hipoglucemia que podrían conllevar un riesgo cardiovascular incrementado.

PREMIO DE LA SECCIÓN DE HTA AL MEJOR ARTÍCULO SOBRE HTA PUBLICADO EN REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA DURANTE EL AÑO 2007

Control de las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular: estudio VIIDA

El estudio VIIDA es un registro que fue coordinado por la Sección de HTA de la Sociedad Española de Cardiología, y del que se han publicado dos artículos en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA en 2007^{32,33}. Se trató de un estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico, realizado en consultas externas de cardiología en todo el territorio español.

El objetivo fue evaluar en pacientes hipertensos si los criterios electrocardiográficos de Cornell y Sokolow-Lyon permitían identificar a pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) de distinto perfil y si había asociación entre la severidad de la hipertrofia y la prevalencia de enfermedad cardiovascular³². Participaron 200 cardiólogos que incluyeron un total de 16.123 pacientes hipertensos, de los que 4.037 (24,6%) mostraban HVI en el ECG y de 3.074 (76,1%) se disponía de las mediciones específicas de los complejos necesarios para la valoración de los criterios de Cornell o Sokolow-Lyon (fig. 8). En la tabla 4 se detalla la prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida en estos pacientes de acuerdo con el criterio cumplido.

Las conclusiones de este primer análisis fueron que en esta población con elevado riesgo cardiovascular atendida en las consultas de cardiología, el perfil de los pacientes que cumplen el criterio de Sokolow-Lyon o el de Cornell es distinto. Ambos criterios identificaron a pacientes de distinto perfil pero con elevado riesgo cardiovascular, por lo que es recomendable aplicar los dos para aumentar la detección de la HVI electrocardiográfica y mejorar la estratificación pronóstica de los hipertensos. Además, se observó una relación entre severidad de la HVI y prevalencia de enfermedad cardiovascular, lo que respalda la utilidad del seguimiento electrocardiográfico de estos pacientes, en los que no sólo debe conseguirse un control exhaustivo de la PA,

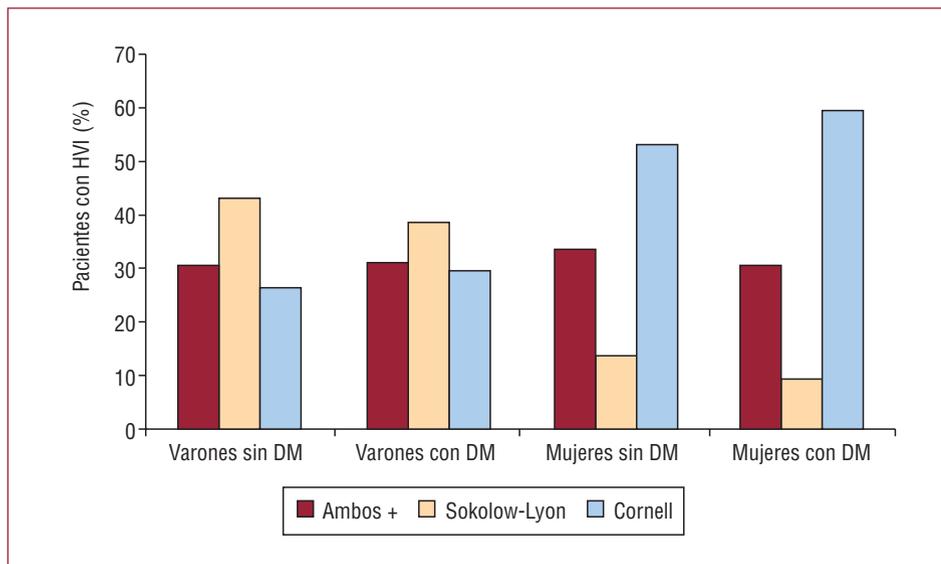


Fig. 8. Porcentaje de pacientes con positividad de cada criterio de hipertrofia ventricular izquierda, por sexos y diabetes mellitus. Estudio VIIDA. DM: diabetes mellitus; HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Tomado con permiso de González-Juanatey et al³².

TABLA 4. Estudio VIIDA. Prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda de acuerdo con el criterio cumplido

	Sokolow-Lyon + (n = 852)	Cornell + (n = 1.244)	Ambos criterios + (n = 978)	p*
Enfermedad cardiovascular	59,8	59,1	59,6	A
Infarto de miocardio	30,2	21,9	27,4	B
Angina de pecho	37,9	37,5	37	A
Insuficiencia cardiaca	25,9	33,3	41,1	C
Fibrilación auricular	23,7	22,7	27,1	A
Arteriopatía periférica	13,6	7,9	15,7	B
Ictus	13,8	10,6	15,4	B

*La significación estadística viene dada por un valor de $p < 0,05$ con las siguientes equivalencias: A, no hay diferencias entre los 3 grupos de riesgo; B, hay diferencias significativas entre el grupo Cornell y los otros dos grupos; C, hay diferencias con significación estadística en las tres categorías entre sí. Los valores expresan el porcentaje. Con permiso de Fácila et al³³.

sino además intentar eliminar la HVI con un tratamiento antihipertensivo energético que incluya fármacos de probada eficacia para ello.

Posteriormente se evaluó el grado de control de las cifras de PA con el propósito de identificar las variables que se asociaban a mal control, principalmente en diabéticos³³. Los pacientes diabéticos eran mayores y tenían más antecedentes de enfermedades cardiovasculares (infarto, angina, ictus, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardiaca). No hubo diferencias en cuanto a la HVI en el ECG. La media de fármacos utilizados fue sensiblemente mayor en el subgrupo de diabéticos, así como el porcentaje de uso de IECA como tratamiento, no así del resto de los fármacos. Sólo el 8,1% de los pacientes diabéticos estaban controlados, es decir, presentaban cifras de PA sistólica y diastólica < 130 y < 80 mmHg, respectivamente. Entre los no diabéticos, el 22,4% estaban controlados ($< 140/90$ mmHg). Las diferencias entre el grado de control de ambos subgrupos fue significativa ($p < 0,001$).

Entre los pacientes mal controlados hay más mujeres (el 42 frente al 48,9%; $p = 0,001$), obesos (el 21,6 y el 25%; $p = 0,045$) y diabéticos (el 11,3 frente al 28,9%; $p < 0,0001$). No hubo diferencias entre ambos subgrupos en cuanto a la edad o el porcentaje de fumadores. En cuanto a las enfermedades asociadas, los pacientes controlados tenían más antecedentes de enfermedades cardiovasculares (el 64,1 y el 55,6%; $p < 0,001$), principalmente fibrilación auricular (el 27,3 y el 23,6%; $p = 0,04$) e infarto de miocardio (el 29,2 y el 24,6%; $p = 0,03$), y menos antecedentes de enfermedad vascular periférica (el 10,2 y el 13,5%; $p = 0,04$); no hubo diferencias en cuanto a los antecedentes de angina, ictus, insuficiencia cardiaca, cifras de creatinina y filtrado glomerular. Respecto al tratamiento, los pacientes controlados presentaron un número de fármacos medio similar al de los pacientes no controlados. No hubo diferencias entre ambos subgrupos en el uso de diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, ARA-II y bloqueadores alfa, pero sí las

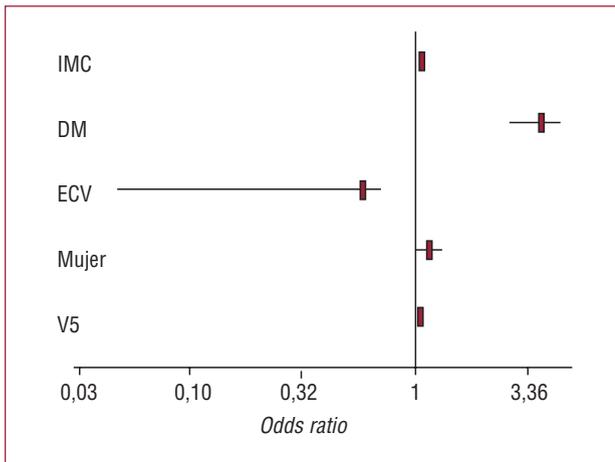


Fig. 9. Predictores de mal control de las cifras de presión arterial. Estudio VIIDA. Análisis multivariable (regresión logística) ajustado por: edad, sexo, diabetes, toma de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, índice de masa corporal, voltajes V1, V5, aVL y enfermedad cardiovascular. DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; V5: voltaje de la derivación V5 (mm). Tomado con permiso de Fácila et al³³.

hubo en el uso de IECA, que fue superior en los pacientes controlados.

En la figura 9 se expresa el resultado del análisis multivariable, en el que los únicos predictores independientes de mal control fueron la diabetes, el sexo femenino, el voltaje aumentado de la derivación V5 y el índice de masa corporal, mientras que el antecedente de enfermedad cardiovascular se comportó como un factor protector. Estos resultados demuestran que la alta prevalencia de HVI detectada por ECG en los pacientes atendidos en consultas de car-

diología se asocia a una gran comorbilidad, que se relaciona con el mal control tensional a pesar de tratamiento combinado, especialmente en pacientes diabéticos, cuyo control, según las guías actuales, es ínfimo.

REGISTRO CLYDIA

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular en España

En el pasado año se ha publicado el Registro CLYDIA³⁴, estudio promovido por el Grupo de Diabetes y Corazón, con el propósito de evaluar la prevalencia del síndrome metabólico (SM) y de factores de riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular. Fue un estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico y nacional, en el que 95 médicos (de atención primaria, cardiología, medicina interna y endocrinología) incluyeron a 1.342 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica y/o arteriopatía periférica. El diagnóstico de SM se realizó según los criterios de Adult Treatment Panel III³⁵. El 37% de la población analizada presentaba SM, con una prevalencia mayor en las mujeres (el 51,5 frente al 31,8%). En la tabla 5 se detallan las principales características clínicas en uno y otro sexo, con importantes diferencias, algunas significativas, entre las que destacan la mayor proporción de mujeres diabéticas, obesas o hipertensas, así como con antecedentes de ictus o insuficiencia cardíaca. Sólo es mayor el porcentaje de varones fumadores o con

TABLA 5. Factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares de los pacientes con síndrome metabólico incluidos en el estudio CLYDIA³⁴

	Varones	Mujeres	p
Factores de riesgo (%)			
Mayores			
Diabetes mellitus	64,8	70,9	< 0,0001
Hipertensión arterial	77,9	92,2	< 0,0001
Tabaquismo	44,5	4,9	< 0,0001
Aumento de cLDL	20,3	23,8	0,3601
Reducción de cHDL	53,4	76,2	< 0,0001
Antecedentes familiares	75,9	76,7	0,8292
Edad (varones, > 55 años; mujeres, > 65 años)	95,5	93,2	0,2631
Subyacentes			
Obesidad abdominal	80	96,6	< 0,0001
Sedentarismo	25,9	39,3	0,0014
Enfermedad cardiovascular (%)			
Cardiopatía isquémica	76,2	71,8	0,2521
Enfermedad cerebrovascular	19	27,2	0,0241
Insuficiencia cardíaca	13,4	20,4	0,0448
Arteriopatía periférica	22,4	10,2	< 0,0001

arteriopatía periférica. Por lo tanto, en la población española con enfermedad cardiovascular hay una elevada prevalencia de pacientes con SM, en los que también se confirma el diferente perfil clínico y de riesgo cardiovascular entre varones y mujeres.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Dres. José Ramón González Juana-
tey y Vicente Bertomeu Martínez su inestimable e impres-
cindible contribución en la redacción de este artículo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún con-
flicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
2. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
3. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-81.
4. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
7. The telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174-83.
8. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
9. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
10. Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:968.e1-94.
11. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension.* 2004;44:637-42.
12. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:793-801.
13. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al for the AccoMPLiSH trial investigators. Benazepril plus amlodipine of hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
14. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali J, et al. Prevalence and Correlates of Silent Cerebral Infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2008;39:2929-35.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
16. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225-37.
17. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
19. Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, Cairols M, Lopez-Fernandez F, Aguilar I, et al. Sub-clinical vascular disease in type 2 diabetic subjects: relationship with chronic complications of diabetes and the presence of cardiovascular disease risk factors. *Eur J Intern Med.* 2008;19:255-60.
20. Bertomeu V, Morillas P, González-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F, et al. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients ≥ 40 years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:189-96.
21. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, Van Domburg RT, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1588-96.
22. Monreal M, Álvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suarez C, Toril J, et al. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med.* 2008;19:192-7.
23. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
24. Färbom P, Wahlstrand B, Almgren P, Skrtic S, Lanke J, Weiss L, et al. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the nordic diltiazem study. *Hypertension.* 2008;52:115-22.
25. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y; INNOVATION Study Group. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res.* 2008;31:657-64.
26. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with

- losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes —2007. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:S4-41.
 28. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van der Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:525.e1-64.
 29. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
 30. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
 31. Dluhy RG, McMahan GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med.* 2008;358:2630-3.
 32. González-Juanatey JR, Cea L, Bertomeu V, Aznar J, en representación de los investigadores del estudio VIIDA. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil de riesgo cardiovascular en hipertensos. Estudio VIIDA. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:148-56.
 33. Fácila L, González-Juanatey JR, Cea L, Aznar J, Mazón P, Bertomeu González V, en representación de los investigadores del estudio VIIDA. Control de las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular: estudio VIIDA. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1257-63.
 34. Palma JL, Conget I, Bertomeu V, Ascaso JF, González-Juanatey JR, Alegría E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular en España: estudio CLYDIA. *Med Clin (Barc).* 2007;128:407-13.
 35. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.