

## Seminarios de diabetes

## TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES

## Objetivos de presión arterial en diversas situaciones clínicas en pacientes con diabetes

*Blood pressure targets in various clinical situations in diabetic patients*

M. de la Figuera von Wichmann

EAP Sardenya. Servei Català de la Salut. Barcelona

## Resumen

El objetivo de este trabajo es revisar las evidencias que avalan las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en relación con los objetivos de control de la presión arterial (PA). En la actualidad, la práctica totalidad de las guías coinciden, con algunos matices, en que los objetivos son alcanzar y mantener unas cifras de presión arterial sistólica (PAS) <130 mmHg y de presión arterial diastólica <80 mmHg. Con alguna excepción (la nefropatía diabética con proteinuria superior a 1 g/24 h es la única), estos objetivos no varían en función de la presencia de otras patologías asociadas a la diabetes. La revisión de los ensayos clínicos permite concluir que la reducción de las cifras de PA es, sin duda, beneficiosa. Sin embargo, incluso en las condiciones de los ensayos clínicos, muy apartadas de la realidad práctica de la atención primaria, un porcentaje considerable de pacientes no alcanzan los objetivos de control propuestos en las guías, especialmente de PAS, a pesar de la utilización de combinaciones de dos o más fármacos antihipertensivos.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, hipertensión, control.

*Fecha de recepción:* 25 de marzo de 2009

*Fecha de aceptación:* 1 de abril de 2009

**Correspondencia:**

Mariano de la Figuera von Wichmann. EAP Sardenya. Sardenya, 466. 08025 Barcelona. Correo electrónico: 14733mfw@comb.es

**Lista de acrónimos citados en el texto:**

AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension; ABCD: Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; ADA: American Diabetes Association; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; BENEDICT: BERgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial; CHEP: Canadian Hypertension Education Program; CV: cardiovascular; DISEHTAC: Diagnóstico y SEguimiento de la Hipertensión Arterial en Cataluña; DM: diabetes mellitus; GPC: guías de práctica clínica; HOT: Hypertension Optimal Treatment; HTA: hipertensión arterial; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; INVEST: International Verapamil SR-trandolapril study; IRMA: Irbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroAlbuminuria; JNC: Joint National Comité; NICE: National Institute for Clinical Excellence; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RCV: riesgo cardiovascular; RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the All Antagonist Losartan; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.

## Abstract

The objective of this paper is to review the evidence that supports the recommendations of the Clinical Practice Guidelines on arterial hypertension and diabetes mellitus with regard to blood pressure control targets. Nearly all the Guidelines currently state, with certain nuances, that the targets are to achieve and maintain a systolic blood pressure of <130 mmHg and a diastolic blood pressure of <80 mmHg. Apart from certain exceptions –diabetic nephropathy with proteinuria greater than 1 g/24 hours is the only one– those targets do not vary according to the presence of other pathologies associated with diabetes. The review of the clinical trials makes it possible to conclude that blood pressure lowering is, without a doubt, beneficial. Nevertheless, even in the conditions of the clinical trials, which are very far removed from the practical reality of Primary Health Care, a substantial percentage of patients do not achieve the control targets recommended in the guidelines; this is especially true in the case of systolic blood pressure, despite the use of combinations of two or more antihypertensive drugs.

**Keywords:** diabetes mellitus, hypertension, control.

## Introducción

Desde el punto de vista vascular, el paciente diabético con hipertensión arterial (HTA) envejece precozmente. La coexistencia de HTA y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) acelera la progresión de la aterosclerosis y, con ello, la aparición de complicaciones macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica), pero también de las microangiopáticas (nefropatía, retinopatía y neuropatía). Por ello, las guías de práctica clínica (GPC) sobre HTA consideran al paciente hipertenso y diabético una persona de alto riesgo cardiovascular (RCV)<sup>1</sup>.

Por otra parte, la presión arterial (PA), tanto en un contexto poblacional como en relación con el RCV, es una

variable continua, de manera que los límites para establecer el diagnóstico de HTA son arbitrarios. Los estudios epidemiológicos demuestran que unas cifras de PA  $>115/75$  mmHg se asocian a un aumento de la incidencia de episodios cardiovasculares (CV) y de mortalidad en sujetos con diabetes. En este sentido, las GPC de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología del año 2007<sup>1</sup>, y la American Diabetes Association (ADA) en su documento del año 2009<sup>2</sup>, consideran unos niveles más bajos de PA ( $\geq 130/80$  mmHg, en comparación con las recomendaciones de  $\geq 140/90$  mmHg, en general) para establecer el diagnóstico de HTA y recomendar el inicio del tratamiento antihipertensivo.

Por tanto, el tratamiento del paciente con diabetes, en relación con la PA, tiene unas particularidades que lo diferencian de otras situaciones clínicas. Como ya se ha comentado con anterioridad, las GPC proponen iniciar el tratamiento antihipertensivo más precozmente y desde niveles de PA más bajos. Además, y en concordancia con lo anterior, los objetivos de control tensional recomendados en las GPC<sup>1-4</sup> son más estrictos en los pacientes diabéticos que en otros pacientes hipertensos sin diabetes. La propuesta más consensuada es alcanzar y mantener unas cifras de PA  $<130/80$  mmHg, en comparación con el objetivo general de PA  $<140/90$  mmHg.

### Beneficios del tratamiento antihipertensivo en la diabetes

Son muy numerosos los ensayos clínicos realizados en pacientes diabéticos que han demostrado importantes beneficios del tratamiento antihipertensivo, en términos de reducción de complicaciones CV<sup>5-12</sup>. La mayoría de los estudios referenciados han incluido pacientes hipertensos, si bien en el ABCD<sup>5</sup> (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) y en el ADVANCE<sup>13</sup> (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) un porcentaje considerable de los pacientes eran normotensos.

Varios ensayos han evaluado, de manera específica, los beneficios de diferentes estrategias con fármacos antihipertensivos sobre la progresión de la nefropatía diabética, como es el caso de los estudio RENAAL<sup>14</sup> (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan), BENEDICT<sup>15</sup> (BERgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial), IRMA-2<sup>16</sup> (IRbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroAlbuminuria) e

IDNT<sup>17</sup> (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). Los objetivos de control en varios de estos estudios<sup>16,17</sup> eran unas cifras de PA  $<135/85$  mmHg, incluso más bajas en el caso del estudio BENEDICT ( $<120/80$  mmHg), si bien las cifras medias durante este estudio fueron de  $139/80$  mmHg.

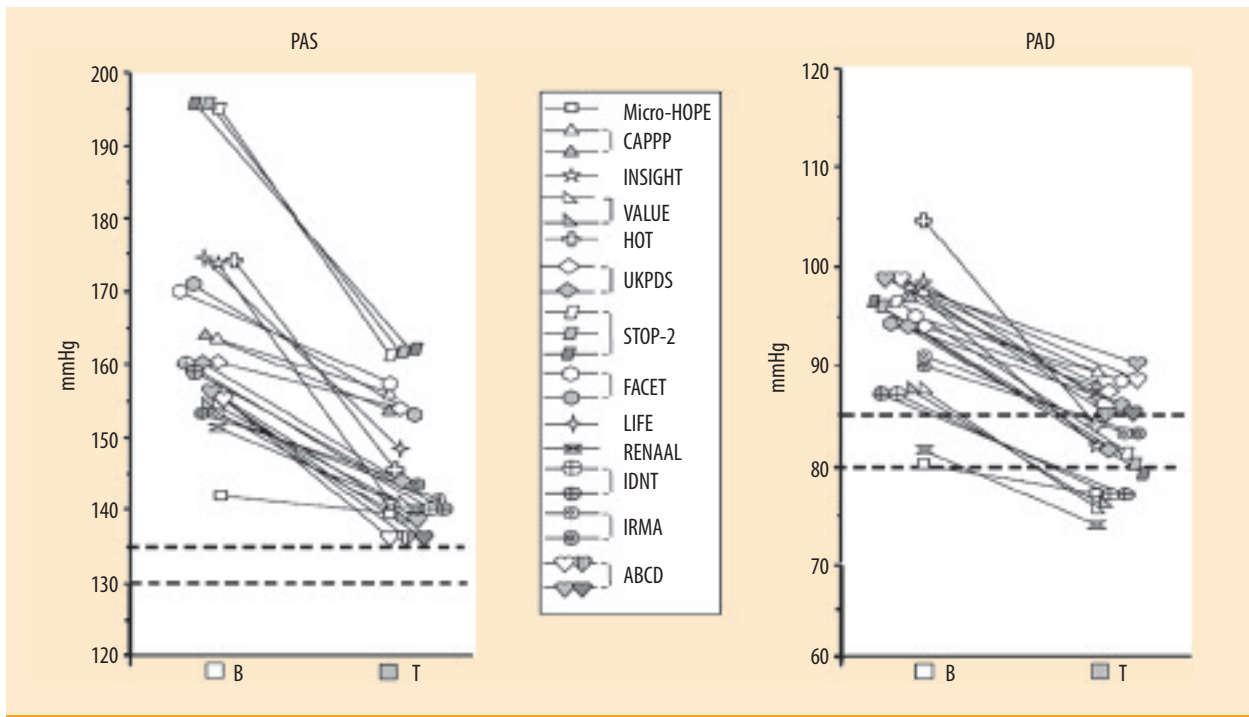
En relación con la enfermedad coronaria, el subestudio en pacientes diabéticos del INVEST<sup>18</sup> (INTERNational VERapamil SR-trandolapril study), realizado en sujetos con antecedentes de cardiopatía isquémica, utilizó un algoritmo basado en niveles de PA objetivo  $<130/85$  mmHg, que se alcanzaron en más del 40% de los pacientes. Sin embargo, con cifras de PA  $<110/60$  mmHg se observó una tendencia a un mayor número de episodios.

En todos estos ensayos, como en la gran mayoría de los realizados sobre la HTA, los beneficios del tratamiento se deben, en gran parte, a la reducción *per se* de la PA, conseguida en la mayoría de los casos con la utilización de combinaciones de dos o más fármacos antihipertensivos<sup>19</sup>. En el caso de la diabetes, hasta la tercera parte de los pacientes precisará tres o más fármacos antihipertensivos. Por ello, la terapia de combinación es la norma y, para facilitar el cumplimiento terapéutico, es recomendable el uso de combinaciones fijas.

### Guías de práctica clínica y objetivos de control de la presión arterial en pacientes con diabetes

Algunos de los ensayos referenciados, como el ABCD<sup>5</sup>, el HOT<sup>6</sup> (Hypertension Optimal Treatment) y el UKPDS<sup>7</sup> (United Kingdom Prospective Diabetes Study), fueron diseñados con el objetivo de demostrar si un control más estricto de la PA comportaba mayores beneficios, y, efectivamente, así lo constataron. Precisamente, estos ensayos son la mejor evidencia posible para establecer las recomendaciones actuales sobre el control de las cifras tensionales en pacientes diabéticos. Sin embargo, en el UKPDS la PA media final fue de  $144/82$  mmHg en el grupo de «control intensivo» (PA objetivo  $<150/85$  mmHg) y  $154/87$  mmHg en el grupo control (PA objetivo  $<180/105$  mmHg).

En ensayos más recientes, como el ADVANCE<sup>13</sup> y el Steno-2<sup>20</sup>, la reducción de la PA conseguida con el tratamiento fue considerable y próxima a las cifras objetivo



**Figura 1.** Efectos del tratamiento antihipertensivo sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en hipertensos con diabetes en varios ensayos. Las líneas discontinuas corresponden a los objetivos de las guías (PA <130/80 mmHg en la actualidad; aunque también se muestran los objetivos de PA <135/85 mmHg). B: cifras de PA basales; T: cifras de PA durante el tratamiento. Tomada de Mancia y Grassi<sup>21</sup>.

de las GPC. En el ADVANCE, las cifras iniciales de PA fueron de 145/81 mmHg y, al final del estudio, de 135/75 mmHg en el grupo asignado a tratamiento activo. En el Steno\_2, al final del ensayo, el 51% de los pacientes asignados al grupo de intervención intensiva alcanzaron cifras de presión arterial sistólica (PAS) <130 mmHg, y el 72% logró mantener una presión arterial diastólica (PAD) <80 mmHg. Sin embargo, al final de un seguimiento de más de 13 años, las cifras medias de PA fueron de 140/74 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo<sup>15</sup>. Por tanto, incluso en las condiciones de los ensayos clínicos, los objetivos de PA establecidos en las GPC, especialmente el componente sistólico, muy relacionado con un aumento de la rigidez arterial, no son fáciles de alcanzar. Una excelente revisión de Mancia y Grassi<sup>21</sup> puso de manifiesto las dificultades para lograr los objetivos de control tensional en general y en pacientes diabéticos, especialmente en la PAS. La figura 1 muestra las cifras de PA al inicio y al final de una larga serie de ensayos clínicos. Si un número considerable de ensayos alcanzan los objetivos de PAD <80-85 mmHg, no ocurre lo mismo con la PAS <130-135 mmHg.

Hasta el año 2003, había diferencias notables entre las GPC sobre los objetivos de control de la HTA en los pacientes diabéticos. Actualmente existe un acuerdo generalizado en considerar que los objetivos son alcanzar y mantener cifras de PAS y de PAD de <130 y <80 mmHg respectivamente, con ciertos matices sobre el grado de recomendación. En la tabla 1 se resumen los objetivos de control, en diferentes situaciones clínicas, en algunas de las GPC revisadas. Así, para la ADA<sup>2</sup> y la Canadian Diabetes Association<sup>4</sup>, el objetivo de PAS <130 mmHg es una recomendación de grado C y de grado B para la PAD <80 mmHg, mientras que la Guía Canadiense de HTA<sup>3</sup> considera el objetivo de control de la PAD <80 mmHg como de grado A y de grado C la PAS <130 mmHg. La GPC de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología reflejan estos mismos objetivos. Pero, de manera sorprendente, sus autores consideran que el criterio de PAS <130 mmHg no sólo no está bien documentado sino que, además, es difícil de alcanzar<sup>1</sup>. Un trabajo reciente ha demostrado que tratar de alcanzar los objetivos de PAS <130 mmHg, algo que en este estudio sólo se consiguió en un tercio de los pacientes, supone que más de la mitad

**Tabla 1. Objetivos de control de la presión arterial (mmHg) en diversas GPC sobre HTA y diabetes**

	JNC-7 <sup>24</sup> 2003	NICE <sup>23</sup> 2006	ESH/ESC <sup>1</sup> 2007	CHEP <sup>3</sup> 2009	ADA <sup>2</sup> 2009
General	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90	
Ancianos	<140/90		<140/90		
Diabéticos	<130/80		<130/80	<130/80	<130/80
Insuficiencia renal	<130/80		<125/75	<130/80	
Nefropatía no diabética con proteinuria >1 g/día			<125/75		
Ictus o enfermedad coronaria			<130/80		
Objetivos de auditorías		140/90			

GPC: guías de práctica clínica; HTA: hipertensión arterial.

de los pacientes reduce las cifras de PAD menos de 70 mmHg, situación que en ancianos o pacientes coronarios podría aumentar su riesgo CV<sup>22</sup>. Algunas GPC, como las del National Institute for Clinical Excellence (NICE)<sup>23</sup>, con un planteamiento más realista, establecen unos objetivos de «auditoría» en torno a los 140/80 mmHg. La siempre esperada e influyente GPC americana del Joint National Committee (JNC) no se actualiza desde el año 2003<sup>24</sup>.

La situación clínica diferenciada más presente en las GPC, en relación con la DM, es la nefropatía diabética, que con niveles de proteinuria >1 g/día plantea objetivos de control muy estrictos (PA <125/75 mmHg). Las evidencias que apoyan esta recomendación son escasas y extrapoladas de estudios realizados con poblaciones diferentes. El AASK<sup>25</sup> (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), realizado en hipertensos afroamericanos con nefropatía hipertensiva (nefroangiosclerosis), comparó el efecto de dos objetivos de control de la PA media («usual» de 102-107 mmHg y «más estricto» ≤92 mmHg) sobre el descenso del filtrado glomerular, como variable principal. Al final del ensayo no se observaron diferencias significativas entre ambas estrategias.

### ¿Cuál es la realidad en relación con el control de la presión arterial en la diabetes?

En diferentes estudios realizados en España en el ámbito de atención primaria se constata una mejoría en el grado de control de la HTA. El estudio Controlpres<sup>26</sup>, del año 2003, mostró un porcentaje del 38%, y el PRESCAP<sup>27</sup>,

de 2006, superó el 40%. Sin embargo, en este último estudio, la tasa de control en hipertensos diabéticos, con el criterio de PA <130/80 mmHg, fue muy bajo (aproximadamente del 15%). En el estudio DISEHTAC II<sup>28</sup> (DIagnóstico y SEguimiento de la HiperTensión Arterial en Cataluña) el grado de control de la HTA fue del 32,4%, mientras que en los pacientes diabéticos, con una PA objetivo <130/85 mmHg, las cifras de control fueron del orden del 10,9%. Por tanto, las recomendaciones de las GPC, al menos en atención primaria, son difíciles de cumplir. Este importante *gap* entre las recomendaciones de las GPC y el grado de control real de los factores de riesgo puede ser una consecuencia de la inercia terapéutica<sup>29</sup>. Los recelos en la aceptación de los objetivos de las GPC se reconocen como una de las causas de cierta actitud conservadora a la hora de intensificar el tratamiento de la HTA. Sin embargo, y visto en positivo, hay un amplio margen de mejora.

### Conclusiones

Existe una amplia evidencia sobre los beneficios de la reducción de la PA en pacientes con diabetes. En relación con los objetivos de control de la PA, la propuesta más consensuada es alcanzar y mantener unas cifras <130/80 mmHg, difícil de lograr en la práctica clínica a pesar de utilizar combinaciones de tres o más fármacos antihipertensivos. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. de la Figuera declara que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### Consideraciones prácticas

- La coexistencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus acelera la progresión de la aterosclerosis y, con ello, la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares.
- Existe una amplia evidencia que demuestra que el control de la presión arterial en los pacientes con diabetes se acompaña de beneficios en el riesgo cardiovascular. En la diabetes, la propuesta más consensuada es alcanzar y mantener unas cifras de presión arterial <130/80 mmHg, en comparación con el objetivo general de <140/90 mmHg.
- Hasta la tercera parte de los pacientes precisarán tres o más fármacos para el control de la presión arterial, lo que sugiere que muchos pacientes necesitarán terapia combinada.

### Bibliografía

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:13-61.
3. 2009 CHEP Recommendations for the management of hypertension. Disponible en: <http://hypertension.ca/chep/recommendations-2009/>
4. Bhattacharyya OK, Shah BR, Booth GL. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. *CMAJ*. 2008;179:920-6.
5. Schrier RW, Estacio RO, Esler A. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086-97.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
8. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al., for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999;340:677-84.
9. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al.; for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
10. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE study. *Lancet*. 2000;355:253-9.
11. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
12. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005;165:1401-9.
13. ADVANCE Collaborative Group. 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.
14. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, Keane W, Mitch W, Parving H, et al.; for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
15. Ruggenenti P, Fassio A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al.; for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
16. Parving H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Bert T, Pohl MA, Lewis JB, et al.; for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
18. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al.; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2004;44:637-42.
19. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-9.
20. Gæde P, Lund-Andersen K, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
21. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens*. 2002;20:1461-4.
22. Osher E, Stern N. Diastolic pressure in type 2 diabetes: can target systolic pressure be reached without "diastolic hypotension"? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:249-54.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guidance 34 [citado Jun 2006]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7-Complete Version. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
25. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288:2421-31.
26. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del Estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005;22:5-14.
27. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GR, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al.; Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681-7.
28. Benítez M, Pérez S, Dalfó A, Piqueras MM, Losada G, Vila MA. Estudio DISEHTAC II: diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial en Cataluña. Comparación con los datos de 1996. *Aten Primaria*. 2005;35:7-11.
29. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825-34.