

# Fármacos antihipertensivos en los diabéticos hipertensos

Gabriel Coll de Tuero

CAP Ramon Vinyes. Anglès (Girona). Profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Girona

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes diabéticos tienen dos veces mayor prevalencia de hipertensión que los no diabéticos, y los hipertensos tienen más del doble de probabilidad de desarrollar una diabetes que los no hipertensos<sup>1,2</sup>. La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes diabéticos y su tratamiento se asocia a una mayor reducción de las complicaciones CV y renales. La HTA en los pacientes diabéticos presenta unas características especiales que se resumen en la tabla 1. Hay cuatro cuestiones importantes con relación al tratamiento farmacológico de la hipertensión en los pacientes diabéticos: 1) ¿cuál debe ser el objetivo de presión arterial (PA) en los pacientes diabéticos con hipertensión? Esta cuestión se ha tratado en un artículo anterior de este mismo número, y por este motivo no se va a desarrollar aquí; 2) ¿existe algún fármaco antihipertensivo o asociación de fármacos que muestre una mayor reducción de la morbimortalidad CV en los pacientes con diabetes e hipertensión?; 3) ¿existen fármacos que presenten un grado de protección orgánica en los pacientes diabéticos superior al

esperado por la propia reducción de la PA?; y 4) ¿cuál es el efecto de los fármacos antihipertensivos en el metabolismo del paciente con diabetes?

## ESTUDIOS DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LOS HIPERTENSOS CON DIABETES MELLITUS 2

No se han realizado muchos estudios exclusivamente en pacientes diabéticos hipertensos con el doble objetivo de conocer el beneficio obtenido con el control de la presión arterial en ellos y de averiguar si existe un determinado fármaco antihipertensivo de elección. La tabla 2 muestra un resumen de los estudios realizados exclusivamente en diabéticos hipertensos y de aquellos que han efectuado un subanálisis de los pacientes con estas condiciones y sus principales resultados. A continuación, se describe brevemente la evidencia disponible en el momento actual.

### Diuréticos

El uso de diuréticos en monoterapia en los diabéticos hipertensos no se ha evaluado en ningún estudio que tenga este único fin. En el estudio SHEP, los pacientes, mayores de 60 años, fueron asignados aleatoriamente a recibir clortalidona (12,5 mg/día) o placebo. Los resultados *post hoc* de la cohorte de 583 pacientes diabéticos<sup>3</sup> de este estudio muestran una reducción del 34% del total de episodios cardiovasculares frente al grupo tratado con placebo. En el estudio INSIGHT<sup>4</sup>, el análisis del subgrupo de 1.302 diabéticos hipertensos no mostró ninguna diferencia en la variable principal entre los grupos asignados a nifedipino de liberación lenta o coamilofide.

El estudio ALLHAT<sup>5</sup> se realizó en 33.357 hipertensos de edad  $\geq 55$  años y que tuvieran, al menos, otro factor de riesgo CV. Del total de pacientes asignados aleatoriamente,

**Tabla 1:** Características específicas de la hipertensión arterial en el paciente diabético

- Beneficio de la reducción de la PA, en términos de morbimortalidad cardiovascular, superior al obtenido en la población no diabética
- Necesidad de un mayor número de fármacos y combinaciones para controlar la PA
- Incidencia de hipotensión ortostática a consecuencia de la disfunción de los mecanismos reguladores autónomos de la PA
- Prevalencia elevada de un patrón nocturno de PA de tipo *non dipper* o *riser*
- Prevalencia elevada de HVI y EUA alta

PA: presión arterial; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

**Tabla 2:** Ensayos clínicos de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos hipertensos

Estudio	Fármacos	Población	n	Objetivos	Resultados
SHEP <sup>3</sup>	Clortalidona frente a placebo	> 60 a. Subestudio en diabéticos	583	Eventos CV AVC total IAM no fatal Enf. coronaria mort. Mort. total	-34% frente a placebo
INSIGHT <sup>4</sup>	Diurético frente a nifedipino OROS	Subestudio en en diabéticos	1.302	Mort. CV, IAM, AVC, ICC	No diferencias
ALLHAT <sup>5</sup>	Clortalidona frente a lisinopril frente a amlodipino	> 55 a. Subestudio en diabéticos	12.063	Mort total i coronaria IAM no fatal AVC Enf. coronaria comb.	No diferencias en mort. total ni IAM ni enf. coronaria combinada
UKPDS <sup>6</sup>	Atenolol frente a captopril	Diabéticos	1.148	Complicaciones macro y micro	No diferencias
STOP-2 <sup>7</sup>	Diurético y/o BB frente a CA y/o IECA	> 70 a. Subestudio en diabéticos	719	Mort. CV, AVC, IAM	No diferencias
CAPP <sup>8</sup>	Diurético y/o BB frente a Captopril	Subestudio en diabéticos	717	Mort. CV, AVC, IAM	-14% frente a diurético/BB
LIFE <sup>9</sup>	Atenolol frente a losartán	Subestudio en diabéticos + HVI	1.195	Mort CV, AVC, IAM	-21% frente a atenolol
Syst-Eur <sup>10</sup>	Nitrendipino frente a placebo	> 60 a. Subestudio en diabéticos	492	Mort CV, AVC total Enf. coronaria comb.	-76% mort. CV -73% AVC frente a placebo
FACET <sup>11</sup>	Fosinopril frente a amlodipino	Diabéticos	380	IAM, AVC, hospitalización por Angor	-49% frente a amlodipino
ABCD <sup>12</sup>	Enalapril frente a nisoldipino	Diabéticos	470	IAM total (objetivo secundario)	+ RR 9,5 del nisoldip frente a enalapril
NORDIL <sup>13</sup>	Diltiazem frente a diurético/BB	Subestudio en diabéticos	727	Mort. CV, IAM, AVC	No diferencias
HOPE <sup>14</sup>	Ramipril frente a placebo	≥ 55 a. Subestudio en diabéticos	3.577	Mort. CV, AVC, IAM	-25% obj. compuesto -22% IAM -37% mort. CV frente a placebo
ONTARGET <sup>15</sup>	Telmisartán frente a ramipril, frente a la combinación	Subestudio en diabéticos	6.391	Mort CV, AVC, IAM, Hospitalización por ICC	-14% mort. total -18% mort. CV -9% combinado
ADVANCE <sup>18</sup>	Perindopril + indapamida frente a placebo	Diabéticos	11.140	Mort. total, mort. CV, Combinado macro + micro	-14% mort. total -18% mort. CV -9% combinado frente a placebo
ASCOT <sup>19</sup>	Perindopril/amlodipino frente a atenolol/ diurético	Subestudio en diabéticos	5.137	Eventos CV, procedimientos coronarios, AVC	-14% eventos CV -25% AVC frente a atenolol/diurético

OROS: forma de liberación retardada del nifedipino; CV: cardiovascular; AVC: accidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo de miocardio; CA: calcioantagonista; IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; BB: betabloqueante; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; RR: riesgo relativo. Los signos +/- indican aumento o disminución.

aproximadamente una tercera parte eran diabéticos. Se efectuó un subanálisis de los 5.528 hipertensos diabéticos asignados

a clortalidona, los 3.323 asignados a amlodipino y los 3.212 asignados a lisinopril. Los resultados finales, con un se-

guimiento de 4,9 años, fueron muy similares en el subgrupo de pacientes diabéticos con relación al total. Los pacientes diabéticos asignados a clortalidona experimentaron resultados similares a los asignados a lisinopril y amlodipino en cuanto a mortalidad total, infarto de miocardio no fatal más muerte por enfermedad coronaria y enfermedad coronaria combinada.

### Betabloqueantes

El UKPDS<sup>6</sup> es un estudio diseñado para conocer si un control más estricto de la presión arterial puede prevenir las complicaciones macrovasculares y microvasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se asignaron aleatoriamente 1.148 diabéticos con hipertensión a dos objetivos de PA: < 150/85 frente a < 180/105 mmHg. Los pacientes asignados a un objetivo de PA más bajo recibieron de forma aleatoria atenolol o captopril. A los nueve años de seguimiento, los resultados muestran que ambos fármacos son iguales en cuanto a la reducción de la PA. No se encontraron diferencias con relación a las variables primarias y secundarias entre atenolol y captopril, ni siquiera en la nefroprotección.

El STOP-2 fue un estudio diseñado para responder a la cuestión de si los nuevos antihipertensivos eran superiores a los fármacos clásicos. Los fármacos de inicio eran betabloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). El análisis de los 719 pacientes diabéticos mayores de 70 años incluidos en el estudio no muestra diferencias entre los fármacos clásicos (diuréticos, betabloqueantes) y los nuevos (calcioantagonistas e IECA)<sup>7</sup>.

Un análisis *post hoc* del subgrupo de los 717 pacientes diabéticos con hipertensión del estudio CAPP<sup>8</sup> muestra una reducción adicional del 14% en la variable combinada en el grupo asignado a captopril respecto al asignado a diuréticos o betabloqueantes.

El análisis del subgrupo de 1.195 pacientes diabéticos con hipertensión del estudio LIFE<sup>9</sup> arroja resultados parecidos. Se incluyeron pacientes diabéticos con hipertensión que presentaban criterios electrocardiográficos de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). La reducción del objetivo primario compuesto fue un 24% inferior en el grupo asignado a losartán. También se encontraron diferencias significativas favorables al losartán en la mortalidad CV y en la mortalidad total. Cabe destacar que los resultados no se ajustaron a los valores de glucemia como indicador del grado de control de la diabetes.

### Calcioantagonistas

El estudio Syst-Eur<sup>10</sup> se diseñó con el objetivo de comparar la capacidad de los calcioantagonistas para reducir la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos y no diabéticos. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir nitrendipino (calcioantagonista de vida media prolongada) o placebo. Los resultados del subgrupo de 492 pacientes diabéticos tras un seguimiento de dos años mostraron una reducción del 55% de la mortalidad total y del 76% de la mortalidad. Las conclusiones de los autores fueron que los calcioantagonistas son útiles en el tratamiento de la hipertensión de los pacientes diabéticos.

Existen dos estudios controvertidos realizados con calcioantagonistas en pacientes diabéticos hipertensos. El primero de ellos, el FACET<sup>11</sup>, se realizó en 380 diabéticos hipertensos asignados a fosinopril o amlodipino. Después de 3,5 años de seguimiento, el objetivo combinado tuvo menor incidencia en el grupo asignado a fosinopril. El segundo, el ABCD<sup>12</sup>, compara el calcioantagonista de liberación rápida nisoldipino con enalapril en un grupo de 470 diabéticos hipertensos. La variable principal fue el cambio en la función renal medida como el aclaramiento de creatinina. El estudio mostró que los pacientes asignados a nisoldipino experimentaron un mayor número de infartos de miocardio fatales o no fatales con relación a los asignados a enalapril. Cabe considerar dos aspectos a la hora de interpretar los resultados. Primero, los resultados se basan en objetivos secundarios que no se han confirmado por otros estudios posteriores. Segundo, el nisoldipino es un calcioantagonista de acción rápida y actualmente se desaconseja el uso de este tipo de fármacos en el tratamiento de la HTA y de la cardiopatía isquémica.

El estudio NORDIL<sup>13</sup>, realizado con diltiazem, un calcioantagonista no dihidropiridínico, frente a un tratamiento con diuréticos o betabloqueantes no mostró ninguna diferencia en el subgrupo de 727 pacientes diabéticos incluidos en la variable principal del estudio.

### Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El estudio HOPE incluyó a pacientes de alto riesgo CV, no necesariamente hipertensos. Se administró ramipril en la rama de tratamiento activo, frente a placebo. La aparición de nefropatía franca fue una variable principal del subestudio MICRO-HOPE. Los resultados del subgrupo de pacientes diabéticos del HOPE<sup>14</sup> y del estudio MICRO-HOPE mostraron una reducción del 25% en el riesgo de presentar la variable principal, del 22% en el riesgo de infarto agudo de

miocardio, del 37% en la mortalidad cardiovascular, y del 24% en la mortalidad total. El riesgo de desarrollar nefropatía franca se redujo en un 24%.

### **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II**

Los resultados del subestudio del LIFE en pacientes diabéticos ya se han comentado anteriormente. El estudio ONTARGET<sup>15</sup> se diseñó de forma parecida al HOPE, pero con la asignación aleatoria de los pacientes a telmisartán, ramipril o ambos fármacos en combinación. Los resultados en los 6.391 pacientes diabéticos muestran que el telmisartán no es inferior al ramipril en la prevención del riesgo CV medido por la variable compuesta primaria. La combinación de ambos fármacos no mostró mayor reducción de la variable compuesta primaria ni de los otros objetivos preespecificados, pero sí un significativo mayor número de pacientes con insuficiencia renal.

### **Combinaciones de fármacos**

La hipertensión en el diabético se asocia a una mayor dificultad para reducir la PA y a una mayor necesidad de asociar fármacos para su control<sup>16</sup>. Por este motivo, en los diabéticos sin neuropatía se plantea iniciar el tratamiento con combinaciones en dosis fijas<sup>17</sup>. Se han comparado varias estrategias de combinación.

En el estudio ADVANCE<sup>18</sup> participaron 11.140 pacientes diabéticos normotensos o hipertensos con diabetes tipo 2 de edad igual o superior a 55 años. Se asignaron aleatoriamente 11.140 pacientes a recibir la combinación perindopril/indapamida (un diurético *tiazida-like*) o placebo durante un período medio de 4,3 años. Los resultados finales mostraron una reducción de la mortalidad total (14%) a expensas de la mortalidad CV (18%) y una reducción del objetivo final combinado (9%) en el grupo de tratamiento activo con relación al grupo de placebo. El control metabólico final no mostró ninguna diferencia entre ambos grupos.

El subgrupo de 5.137 pacientes diabéticos del ASCOT<sup>19</sup> asignado a una combinación de perindopril y amlodipino mostró una mayor reducción del riesgo CV que el subgrupo asignado a la combinación de diurético y atenolol.

Los resultados de ambos estudios apuntan a que el tratamiento con combinaciones que incluya la presencia de un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) permite una mayor reducción del riesgo CV de los diabéticos hipertensos.

### **¿Presentan algunos fármacos un grado de protección orgánica en los pacientes diabéticos superior al esperado por la propia reducción de la presión arterial?**

A raíz de los resultados de algunos estudios realizados con inhibidores del SRA, se ha postulado que estos fármacos producen un grado de protección orgánica superior al debido a la propia reducción de la PA. En este sentido, los estudios de morbimortalidad no muestran ninguna diferencia entre los distintos fármacos antihipertensivos. Se ha comentado que los estudios aleatorizados tienen una duración demasiado corta para poder demostrar las acciones de protección específica de algunos fármacos. Las lesiones de órgano diana y la aparición o progresión de éstas se asocian a un riesgo CV elevado. Cabe pensar que una estabilización o regresión de estas lesiones puede aportar datos acerca de la protección de los fármacos antihipertensivos. Existen dos lesiones cuya regresión implica un mejor pronóstico CV: la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la excreción urinaria de albúmina (EUA) elevada. Respecto a la primera, parece que sólo los betabloqueantes son claramente inferiores a los demás grupos de antihipertensivos<sup>20</sup>. En cuanto a la EUA, un reciente metaanálisis<sup>21</sup> aporta la idea fundamental que los IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) no actúan si no existe descenso de la PA. Este trabajo no encuentra diferencia entre ningún antihipertensivo en cuanto a la progresión de la insuficiencia renal. Sin embargo, muestra que los IECA/ARA II reducen la EUA en los pacientes diabéticos y no diabéticos. Los resultados del MICRO-HOPE<sup>14</sup> y ONTARGET<sup>15</sup>, entre otros, muestran resultados similares.

El estudio BENEDICT<sup>22</sup> mostró que la administración de trandolapril a pacientes diabéticos con hipertensión sin EUA elevada disminuía significativamente la aparición de tasas de EUA elevadas. Por ello se recomienda que los fármacos que actúan sobre el SRA formen parte del tratamiento inicial de la hipertensión del paciente diabético, tanto en monoterapia como en combinación.

### **EFFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL METABOLISMO DEL PACIENTE CON DIABETES**

Los efectos metabólicos de las tiazidas están relacionados con la dosis; no así su efecto antihipertensivo, que sigue una curva dosis-respuesta relativamente aplanada. Los efectos adversos más graves de los diuréticos son las alteraciones de la homeostasis de líquidos y electrolitos. Los diuréticos tiazídicos pueden ocasionar una pérdida de potasio y magnesio por la orina. Diversos estudios muestran que el efecto de los diuréticos sobre diversos

parámetros metabólicos es menos importante de lo que clásicamente se les ha atribuido<sup>3,5</sup>, con un incremento medio a tres años de 3,6 mg/dl de la glucemia en ayunas, de 0,6 mg/dl de ácido úrico y un descenso de 0,3 mmol/l de potasio.

A partir de los datos del SHEP, se ha visto<sup>23</sup> que los pacientes que presentan hipopotasemia ( $k < 3,5$  mmol/l) tras un año de tratamiento con diuréticos no se benefician de la reducción de morbimortalidad cardiovascular descrita en aquellos que no experimentan hipopotasemia. En este mismo sentido apuntan los datos de un estudio de cohorte<sup>24</sup> que encuentra un aumento del riesgo CV entre los pacientes que toman diuréticos y presentan cifras de potasio bajas ( $< 3,6$  mmol/l) o elevadas ( $> 5$  mmol/l). Por tanto, en la práctica clínica conviene vigilar, en un término de tres meses después de iniciar el tratamiento con diuréticos tiazídicos, la concentración de iones, y si éstos resultan normales se puede suponer que es seguro continuar con tiazidas<sup>25</sup>. Estas precauciones son de aplicación para todos los pacientes, y especialmente para los que presentan HVI, otras cardiopatías o siguen un tratamiento con digoxina. Posteriormente, se debe realizar una determinación anual de potasio sérico. A veces será preciso administrar suplementos de potasio por vía oral, añadir un diurético ahorrador de potasio o, en determinados casos, un IECA para minimizar este efecto<sup>26</sup>.

Los betabloqueantes tampoco son neutros desde el punto de vista metabólico. En el UKPDS<sup>6</sup> los pacientes asignados a atenolol experimentaron un aumento significativamen-

te superior de peso, y el grado de control de la diabetes fue inferior a pesar de recibir un tratamiento hipoglucemiante más intenso. No se encontraron diferencias en la frecuencia de hipoglucemias entre ambos grupos.

Los calcioantagonistas y los fármacos que actúan sobre el SRA se consideran neutros desde el punto de vista metabólico los primeros y con perfil favorable los segundos, tal y como muestran los resultados del ALLHAT<sup>5</sup> mencionados anteriormente.

### CONCLUSIONES

Los diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARA II han demostrado ser efectivos en la reducción de la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos con hipertensión sin que se hayan encontrado diferencias entre ellos. Por ello, todos pueden utilizarse en el tratamiento de la hipertensión de estos pacientes. Los diuréticos y betabloqueantes tienen un perfil metabólico desfavorable, ya que provocan discretos aumentos de glucemia los primeros y aumento de peso y peor control glucémico los segundos, aunque este fenómeno no ha impedido que sean beneficiosos en la prevención CV en los estudios a medio plazo. El tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos hipertensos, ya sea en monoterapia o en combinación, debe incluir siempre un fármaco que actúe sobre el SRA por la capacidad demostrada no sólo de reducir la morbimortalidad CV, sino también por el efecto beneficioso sobre la EUA incluso en los diabéticos hipertensos normoalbuminúricos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. The hypertension in diabetes study group. Hypertension in diabetes study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
3. Curb D, Pressel S, Culter J, Savage P, Applegate W, Black H, et al. Effect of diuretic Based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
4. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
7. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens* 2000;18:1671-5.

8. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
9. 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.
10. Tuomiletho J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
11. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
12. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
13. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Svyertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
14. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
15. The Ontarget Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
16. Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2000;35:1038-42.
17. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
18. 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.
19. Östergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Hans Wedel H, Gareth Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2005;26:2103-11.
20. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-91.
21. Casas JP, Chua JP, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
22. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
23. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
24. Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. *J Hypertens* 2001;19:1315-23.
25. Moser M. ¿Por qué los médicos no prescriben con más frecuencia diuréticos para el tratamiento de la hipertensión arterial? *JAMA* (ed esp) 1999;8:39-44.
26. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.