

La terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. Indicaciones de combinaciones específicas

Gabriel Coll de Tuero

Médico de familia. Profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Girona. Unidad de Investigación. Institut d'Assistència Sanitària. Girona

INTRODUCCIÓN

Existe amplia evidencia de que la reducción de la presión arterial (PA) en los diabéticos hipertensos reduce la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular (CV)¹⁻⁴. En la década de los noventa del siglo pasado, se diseñaron varios ensayos clínicos para responder a la cuestión de si algún fármaco permite un grado de protección orgánica superior al esperado por la propia reducción de la PA. Pocos estudios se diseñaron para responder a esta cuestión en los pacientes diabéticos. El UKPDS¹ estableció que no existían diferencias entre el atenolol y el enalapril en cuanto a la prevención de complicaciones macrovasculares y microvasculares. El estudio FACET² mostró una mayor reducción de la variable principal (infarto, accidente vascular cerebral y hospitalización por ángor) en los diabéticos tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (fosinopril), respecto a los tratados con amlodipino. El estudio ABCD³ mostró una mayor incidencia de un objetivo secundario (infarto de miocardio) en los diabéticos tratados con nisoldipino frente a enalapril. Cabe señalar que estos dos últimos estudios han recibido numerosas críticas desde el momento de su publicación; en primer lugar, referentes al diseño, que permitió la presencia de sesgos importantes que influyeron en los resultados; y en segundo lugar, por ser el infarto de miocardio un objetivo secundario y porque el nisoldipino es un antagonista del calcio de acción corta cuyos efectos perjudiciales sobre la mortalidad CV han desaconsejado su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Varios estudios realizados en la subpoblación de pacientes diabéticos⁵⁻⁸ han mostrado que no existen diferencias en términos de morbimortalidad CV entre los distintos fármacos antihipertensivos. Algunos estudios muestran que la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) presenta una mayor protección de la aparición de eventos CV. El estudio CAPP⁹ muestra una mayor reducción de la mortalidad CV, del accidente vascular cerebral y del infarto en el subgrupo de diabéticos tratados con captopril respecto a los tratados con diurético y betabloqueantes. El estudio LIFE¹⁰ encuentra

una mayor reducción de las mismas variables que el estudio CAPP en los diabéticos tratados con losartán frente a atenolol. El estudio ASCOT¹¹ muestra una mayor reducción de eventos CV, procedimientos coronarios y accidente vascular cerebral con el tratamiento con perindopril/ amlodipino frente a atenolol/diurético. Por último, el estudio ONTARGET¹², como se verá más adelante, muestra que el telmisartán tiene una significativa capacidad de prevención cardiovascular en la población de alto riesgo y también en los pacientes diabéticos que presentan lesión de órgano diana, y que éste es un hecho diferencial en relación con otros fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II).

A pesar de la heterogeneidad de los resultados, se acepta que el tratamiento antihipertensivo en los pacientes hipertensos debe incluir siempre un fármaco que actúe sobre el SRAA, no sólo por la capacidad demostrada de reducir la morbimortalidad CV, sino también por el efecto beneficioso sobre la excreción urinaria de albúmina. Los resultados de los estudios que se comentan a continuación han sido determinantes para este posicionamiento. El estudio BENEDICT¹³ muestra que la administración de trandolapril a pacientes diabéticos hipertensos sin una excreción urinaria de albúmina elevada tiene un efecto preventivo sobre la elevación y progresión de ésta. El metaanálisis de Casas et al.¹⁴ muestra que los inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA) y los ARA II reducen o evitan la progresión de la excreción urinaria de albúmina en los pacientes diabéticos y en los no diabéticos. Los resultados del MICRO-HOPE¹⁵ y del ONTARGET¹² muestran resultados similares.

El debate de cuál debe ser el fármaco de inicio, con ser interesante, no debe ocultar que la mayoría de los pacientes hipertensos precisan dos o más fármacos para controlar la HTA. La tabla 1 muestra las asociaciones de fármacos antihipertensivos más frecuentes y el mecanismo fisiopatológico. Se han descrito situaciones clínicas, entre las cuales figura la diabetes, que se asocian a una mayor dificultad para el control de la HTA y precisan mayor número de fármacos antihipertensivos para su control, es decir, un mayor uso de combinaciones¹⁶. En el estudio

INSIGHT⁵, casi el 45% de los pacientes diabéticos necesitaron dos o tres fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo de PA, frente al 30,7% ($p < 0,001$) de los pacientes no diabéticos. Ello a pesar de que el estudio INSIGHT se diseñó para que la titulación de la dosis inicial de los fármacos antihipertensivos se asociara con una menor necesidad de combinaciones.

Estudios recientes han mostrado que no existe un umbral claro a partir del cual el tratamiento antihipertensivo resulta beneficioso. La estrategia de tratar el riesgo CV y no únicamente las cifras de PA se ha mostrado beneficiosa en varios ensayos clínicos. El estudio HOPE¹⁷ se realizó en pacientes con riesgo CV elevado no necesariamente hipertensos (sólo eran hipertensos alrededor del 47% de los pacientes incluidos). Los criterios de inclusión fueron: estar en situación de prevención secundaria o padecer diabetes con algún otro factor de riesgo (HTA, colesterol total elevado, colesterol HDL [lipoproteínas de alta densidad] disminuido, ser fumador o presentar una excreción urinaria de albúmina elevada). En el subgrupo de diabéticos¹⁵, más del 50% fueron hipertensos con una PA media de 141,7/80,0 mmHg. El tratamiento con ramipril en este grupo redujo el objetivo primario en un 25% respecto al grupo placebo, el infarto de miocardio en un 22% y la muerte por causa CV en un 37%. El estudio ADVANCE⁴ incluyó 11.140 pacientes diabéticos con riesgo CV elevado, de los cuales sólo el 67% recibía tratamiento antihipertensivo, con cifras de PA de 145/81 mmHg. Todos los pacientes debían tener más de 55 años, estar en prevención secundaria por enfermedad macrovascular u otro factor de riesgo para enfermedad CV (enfermedad microvascular grave [excreción urinaria de albúmina > 30 mg/g, retinopatía diabética proliferativa, edema macular o ceguera de un ojo causada probablemente por diabetes], ser fumador, colesterol total elevado, colesterol HDL disminuido, evolución de al menos 10 años de la diabetes o tener una edad superior a los 65 años en el momento de iniciar el estudio). El tratamiento activo con perindopril e indapamida redujo la mortalidad total en un 14% a expensas de la mortalidad CV (reducción del 18%) y en un 9% el objetivo combinado de

enfermedad macrovascular y microvascular. El estudio ONTARGET¹² se realizó en pacientes con criterios de inclusión idénticos a los del estudio HOPE. Sólo el 69% eran hipertensos y la cifra de PA inicial fue de 141,8/82,1 mmHg. Los resultados en el subgrupo de 6.391 pacientes diabéticos mostraron que el telmisartán posee una eficacia similar al ramipril en la prevención del riesgo CV medido por la variable compuesta primaria (muerte por causa CV, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardíaca). No se encontraron diferencias entre el tratamiento activo con telmisartán, ramipril o ambos administrados de forma simultánea en relación con los objetivos preespecificados, a pesar de que los pacientes que recibieron tratamiento simultáneo con ambos fármacos experimentaron una mayor reducción de la PA. La PA final fue de 135,4/77,8 mmHg para el grupo asignado a ramipril, de 134,3/77,1 mmHg para el asignado a telmisartán y de 132,1/75,8 mmHg para los asignados a la combinación de ambos fármacos. Los pacientes asignados al tratamiento con ambos fármacos presentaron un significativo mayor número de casos de insuficiencia renal aguda.

Un análisis posterior de los resultados del estudio ONTARGET¹² mostró que, en aquellos pacientes con cifras basales de PA menores de 130 mmHg, la mortalidad CV aumentaba de forma significativa al reducir la PA con el tratamiento activo. Se observó una curva en J cuyo nadir se sitúa en 130 mmHg para todos los eventos CV, con la excepción de los accidentes vasculares cerebrales. En este mismo sentido, el estudio ADVANCE⁴ mostró que la reducción de eventos macrovasculares o microvasculares sólo se produjo en los pacientes diabéticos con antecedentes de HTA o que ya realizaban tratamiento con cualquier fármaco antihipertensivo. Es probable que, en la indicación de los fármacos antihipertensivos en los pacientes de alto riesgo (no necesariamente hipertensos), debemos considerar las cifras iniciales de PA y especialmente las cifras alcanzadas con el tratamiento. En los pacientes diabéticos con enfermedad CV o con criterios de riesgo muy elevado como edad mayor de 65 años, enfermedad microvascular, evo-

Tabla 1: Combinaciones más frecuentes de fármacos antihipertensivos

Combinación	Primer fármaco	Segundo fármaco
IECA y diurético	Reduce el efecto de la AT II y aumenta las quininas vasodilatadoras	Bloquea la reabsorción de ClNa en el túbulo distal y favorece natriuresis
ARA II y diurético	Antagoniza la acción de la AT II a nivel vascular y cardíaco por el bloqueo del receptor AT 1	Id
Betabloqueante y diurético	Inhibe la liberación de renina. Inhibe el estímulo simpático β -2, reduce la fc y la contractilidad	Id
IECA y antagonista del calcio	Id	Reduce la resistencia vascular por relajación del músculo liso

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; AT: angiotensina; fc: frecuencia cardíaca.

lución de la diabetes superior a los 10 años o dislipemia, parece prudente establecer un nivel de seguridad que debería situarse en torno a los 130 mmHg de PA sistólica y los 80 mmHg de PA diastólica.

Para establecer los criterios de uso de combinaciones específicas en el tratamiento de la HTA en los pacientes diabéticos cabe responder previamente las siguientes cuestiones:

¿TODAS LAS COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS PRODUCEN LA MISMA REDUCCIÓN DE LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL?

Como se ha señalado anteriormente, el factor más importante para disminuir la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos e hipertensos es la reducción de la PA. Por este motivo es importante averiguar si todas las combinaciones de fármacos antihipertensivos muestran la misma capacidad para reducir la PA. Las combinaciones más frecuentes y que se van a comparar a continuación son: diurético más betabloqueante, inhibidores del SRAA (IECA o ARA II) más diuréticos e inhibidores del SRAA más antagonistas del calcio.

La combinación de diuréticos y betabloqueantes ha mostrado una reducción de la PA similar a la obtenida con los IECA y diuréticos o IECA y antagonistas del calcio. Algunos estudios muestran una mayor reducción de la PA sistólica y diastólica con la combinación IECA y antagonista del calcio que con IECA y diurético, aunque no todos los estudios coinciden. La combinación IECA con antagonista del calcio no dihidropiridínico causa una reducción de la PA similar a la combinación IECA y diurético e inferior a la obtenida cuando se combina con un antagonista del calcio dihidropiridínico. Un reciente estudio realizado para averiguar la reducción de la PA obtenida con la triple terapia combinada de valsartán, antagonista del calcio (amlodipino) y diurético (hidroclorotiazida) muestra que la reducción de la triple terapia es superior a la obtenida con la combinación de valsartán con antagonista del calcio o valsartán con diurético, sin que existan diferencias significativas entre estas últimas.

¿EXISTEN SITUACIONES CLÍNICAS QUE HAGAN RECOMENDABLE EL USO DE DETERMINADOS ANTIHIPERTENSIVOS O DETERMINADA ASOCIACIÓN DE ÉSTOS?

La Guía de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología recomienda el uso de determinados fármacos o asociaciones de éstos en situaciones clínicas concretas.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben recibir un IECA o ARA II de forma sistemática, a los que se debe añadir un betabloqueante si la clase funcional es dos o superior. Los antagonistas de la aldosterona deben considerarse en aquellos pacientes en clase funcional tres o cuatro. La asociación de IECA y ARA II se recomienda en pacientes en estados avanzados, a pesar de que existen dudas acerca del efecto sobre la mortalidad de la asociación de un IECA, un ARA II y un betabloqueante.

Los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio deben recibir un betabloqueante además de un IECA o ARA II. Los pacientes con angina de pecho estable se beneficiarán de la combinación de un IECA con un antagonista del calcio.

En los pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral, el estudio PROGRESS ha demostrado que la reducción de la PA mediante un IECA (perindopril) y un diurético (indapamida) disminuye las recidivas de nuevos accidentes vasculares cerebrales fatales y no fatales. Este tratamiento fue eficaz en todos los pacientes, tanto hipertensos como normotensos, así como en los diabéticos y no diabéticos. En la misma línea que el estudio ONTARGET, no se observó curva en J en la prevención secundaria de accidentes vasculares cerebrales. El estudio MOSES, realizado en pacientes similares a los del PROGRESS, muestra una eficacia superior de la combinación de ARA II (eprosartán) con diurético respecto a un antagonista del calcio (nitrendipino) con diurético para la reducción de eventos CV y mortalidad no CV a expensas de la reducción de los accidentes vasculares cerebrales mortales y no mortales. Por lo tanto, la combinación de IECA o ARA II con diurético se considera de elección en la prevención secundaria de accidentes vasculares cerebrales.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS «CLÁSICOS» (DIURÉTICOS Y BETABLOQUEANTES) COMPARADOS CON LOS FÁRMACOS «MODERNOS» (INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO) (TABLA 2)

Varios ensayos clínicos realizados en diabéticos o subestudios de pacientes diabéticos no muestran diferencia entre la estrategia basada en la combinación de fármacos clásicos (diuréticos y betabloqueantes) y la basada en la combinación de fármacos más «modernos» (inhibidores del SRAA y antagonistas del calcio). El ya señalado UKPDS¹, el estudio STOP-2⁷, el NORDIL⁸ y el INSIGHT⁵ no encuentran ninguna diferencia en términos de morbimortalidad CV entre ambas estrategias de tratamiento. Cabe señalar que, en este último estudio, la estrategia basada en un antagonista del calcio (nifedipino GITS) mostró una significativa mayor reduc-

ción del objetivo secundario (mortalidad por cualquier causa) que la estrategia basada en diurético (coamilofide).

El primer estudio en mostrar diferencias entre la estrategia basada en diuréticos tiazídicos y betabloqueantes y la basada en un IECA fue el CAPP⁹, que ya se ha comentado anteriormente. El subestudio LIFE¹⁰ de pacientes diabéticos comparó el tratamiento basado en losartán (y diurético) con el basado en atenolol (y diurético). Los resultados mostraron una reducción significativa de la variable principal (mortalidad CV, accidente vascular cerebral e infarto de miocardio), de la mortalidad total y de la insuficiencia cardíaca de los pacientes tratados con losartán respecto a los tratados con betabloqueantes. El subestudio ASCOT¹¹ de pacientes diabéticos mostró una significativa mayor reducción de enfermedad coronaria mortal y del infarto de miocardio no fatal en el grupo tratado con una estrategia de IECA (perindopril) con amlodipino respecto a los tratados con diurético tiazídico y betabloqueante (atenolol). También se observó mejor protección de la combinación IECA y antagonista del calcio en relación con los accidentes vasculares cerebrales mortales o no, la arteriopatía periférica y procedimientos de revascularización no coronarios.

¿COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA CON DIURÉTICOS O CON ANTAGONISTAS DEL CALCIO? (TABLA 2)

Se ha comentado con anterioridad que el tratamiento antihipertensivo de los diabéticos hipertensos debe incluir un fármaco que actúe sobre el SRAA. En efecto, éstos han mostrado capacidad de reducir la morbimortalidad CV, además de evitar la aparición de una excreción urinaria de albúmina elevada o de retardar su aparición y progresión.

No se ha realizado hasta ahora ningún estudio específico en diabéticos para evaluar si los fármacos que actúan sobre el SRAA deben asociarse con diuréticos o con antagonistas del calcio. El estudio Syst-Eur mostró que la combinación del antagonista del calcio nitrendipino con enalapril fue especialmente útil en los pacientes diabéticos hipertensos mayores de 60 años. La variable final fue mortalidad CV, accidentes vasculares cerebrales mortales o no mortales y enfermedad coronaria combinada. El grupo tratado con nitrendipino y enalapril experimentó una reducción del 76% de la mortalidad CV respecto al grupo asignado a placebo. Los resultados del mismo estudio en pacientes no diabéticos mostraron que la reducción de la mortalidad total, de la mortalidad CV y del número de eventos CV fue significativamente inferior en estos pacientes en relación con los diabéticos.

El estudio ACCOMPLISH incluyó 11.506 hipertensos con riesgo CV elevado, de los cuales el 60% presentaban diabetes en el momento de la inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con un IECA (benazepril) combinado con hidroclorotiazida en un grupo o con amlodipino en el otro grupo. La variable principal del estudio fue la muerte por causa CV, el infarto de miocardio no mortal, el accidente vascular cerebral no mortal, la hospitalización por angina de pecho, la reanimación después de una parada cardíaca y la revascularización coronaria. El ensayo se interrumpió de forma prematura tras un seguimiento de 36 meses. El grupo asignado a la combinación de IECA con amlodipino experimentó una reducción significativa del riesgo relativo del 19,6% (reducción del riesgo absoluto: 2,2%) respecto al grupo asignado a la combinación de IECA con diurético tiazídico. También se observó una reducción significativa del 21,2% del criterio secundario, que consistía en muerte por causa CV, infarto de miocardio no mortal y accidente vascular cerebral no mortal, en el grupo asignado a la combinación de IECA con amlodipino. Cuando se analizan los resultados del estudio ALLHAT⁶ en diabéticos, se observa que no existen diferencias entre los pacientes asignados a amlodipino o a la clortalidona. Hay dos posibles factores que pueden explicar estos resultados aparentemente contradictorios: primero, el diurético utilizado en el estudio ALLHAT fue la clortalidona, mientras que en el estudio ACCOMPLISH se utilizó la hidroclorotiazida. Se ha publicado que las características farmacocinéticas de ambos diuréticos son distintas y favorable a la clortalidona; segundo, el ALLHAT fue un estudio comparativo de un representante de los principales grupos de fármacos antihipertensivos y no de estrategias de tratamiento en combinación. De hecho, las combinaciones de cada fármaco no podían incluir ninguno de los otros fármacos en estudio, con lo cual resultó imposible poder comparar los resultados de las combinaciones.

La combinación de un telmisartán en dosis elevadas con un antagonista del calcio se ha mostrado útil para reducir la excreción urinaria de albúmina más allá de lo esperable por el descenso de la PA. Se trata de un estudio realizado en 300 pacientes diabéticos e hipertensos que iniciaron tratamiento basal con 40 mg de telmisartán y 2,5 mg de amlodipino. A las cuatro semanas, los que no tenían la PA controlada fueron aleatorizados a una estrategia de titulación de dosis de telmisartán (hasta 160 mg/día) con la dosis de amlodipino fija o bien a otra estrategia de titulación de la dosis de amlodipino (hasta 10 mg/día) con la dosis de telmisartán fija. A las cuarenta y ocho semanas de seguimiento, el descenso de la PA entre ambos grupos era idéntico, pero el grupo asignado a titulación de telmisartán experimentó una reducción significativamente más elevada que el grupo asignado a titulación de amlodipino. La conclusión del estudio¹⁸ es que cualquier combinación de telmisartán y amlodipino es útil para controlar la PA en los pacientes diabéticos, pero para reducir la

excreción urinaria de albúmina es más eficaz la combinación de ambos con el telmisartán en dosis altas.

CONCLUSIONES

Al tratar la HTA en un paciente diabético, se debe considerar que el principal objetivo es conseguir una reducción adecuada de las cifras de PA y que para ello es necesario, en

la gran mayoría de los casos, el uso de combinaciones de dos o más fármacos. Todas las combinaciones siguientes han mostrado reducción de la morbimortalidad CV en estos pacientes: diuréticos tiazídicos y betabloqueantes, IECA/ARA II y diuréticos tiazídicos, IECA/ARA II y antagonistas del calcio.

Las combinaciones que han demostrado no sólo reducción de la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos hipertensos sino también prevención de la aparición de la excreción

Tabla 2: Ensayos clínicos de morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos hipertensos que hayan comparado distintas combinaciones de fármacos antihipertensivos

Estudio	Fármacos	Población	n	Objetivos	Resultados
Combinaciones frente a placebo					
SHEP	Clortalidona + atenolol	> 60 años Subestudio en diabéticos	583	Eventos CV, AVC total, IAM no fatal, enfermedad coronaria mortal, mortalidad total	-34% frente a placebo
Syst-Eur	Nitrendipino + IECA	> 60 años Subestudio en diabéticos	492	Mortalidad CV, AVC total, enfermedad coronaria combinada	-76% mortalidad CV -73% AVC frente a placebo
ADVANCE	Perindopril + diurético (indapamida)	Diabéticos > 55 años	11.140	Mortalidad total, mortalidad CV, combinado macro + micro	-14% mortalidad total -18% mortalidad CV -9% combinado frente a placebo
Combinaciones de betabloqueantes y diuréticos frente a IECA/ARA II y diuréticos					
UKPDS	Atenolol + diurético frente a captopril + diurético	Diabéticos	1.148	Complicaciones macro y microvasculares	No diferencias
INSIGHT	HCTZ y amiloride + atenolol frente a nifedipino GITS+ atenolol	Subestudio en diabéticos	1.302	Mortalidad CV, IAM, AVC, ICC	No diferencias
CAPP	Diurético + betabloqueante frente a captopril + diurético	Subestudio en diabéticos	717	Mortalidad CV, AVC, IAM	-14% frente a diurético + betabloqueante
LIFE	Atenolol + HCTZ frente a losartán + HCTZ	Subestudio en diabéticos con HVI	1.195	Mortalidad CV, AVC, IAM	-21% frente a atenolol + HCTZ
Combinaciones de IECA y ARA II frente a IECA solo					
ONTARGET	Telmisartán + ramipril frente a telmisartán o ramipril	Subestudio en diabéticos	6.391	Mortalidad CV, AVC, IAM, hospitalización por ICC	No diferencias entre telmisartán y ramipril No diferencias respecto a la combinación
Combinaciones de betabloqueante y diurético frente a IECA y antagonista del calcio					
ASCOT	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
Combinaciones de IECA y diurético frente a IECA y antagonista del calcio					
ACCOMPLISH	Benazepril + HCTZ frente a benazepril + amlodipino	60% diabéticos	11.506	Mortalidad CV, IAM no mortal, AVC no mortal, hospitalización por ángor, reanimación y revascularización coronaria	-19,6% variable principal frente a benazepril + HCTZ

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; CV: cardiovascular; AVC: accidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo de miocardio; HCTZ: hidroclorotiazida; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; GITS: forma galénica de liberación retardada del nifedipino; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. El signo - indica reducción de los eventos que se citan.

urinaria de albúmina anormal o su progresión y que por ello se recomiendan de forma preferente son aquellas que incluyen un fármaco que actúe sobre el SRAA con un diurético tiazídico o con un antagonista del calcio. No hay estudios específicos realizados en estos pacientes que comparen ambas estrategias de tratamiento. Únicamente el estudio ACCOMPLISH, realizado en una población de hipertensos de alto riesgo con un 60% de diabéticos, mostró una clara superioridad de la

combinación de IECA y antagonista del calcio frente a la de IECA y diurético tiazídico. Existen datos que apoyan el uso de combinaciones de un telmisartán en dosis elevadas con un antagonista del calcio en dosis bajas para conseguir una mayor reducción de la excreción urinaria de albúmina, que hay que sumar a los beneficios en términos de reducción de la morbimortalidad CV obtenidos con el telmisartán en los pacientes diabéticos con lesión de órgano diana.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
6. 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.
7. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in the elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1671-5.
8. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Svyertsten JO, et al. Randomised trial of effects of calcioantagonist compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000;356:359-65.
9. 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.
10. 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.
11. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11.
12. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
13. 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.
14. Casas JP, Chua W, 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.
15. 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.
16. Brow 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. 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.
18. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Preti P, Lazzari P, Destro M, et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007;20:417-22.