

Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético

Dr. Julián Segura de la Morena

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre

Fecha actualización: 21/09/2018 21:57:55

TEXTO COMPLETO

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes con diabetes [1]. Los pacientes con HTA presentan un riesgo de desarrollar diabetes que duplica o triplica el de los sujetos con presión arterial normal [2]. Además, los pacientes con diabetes tipo 2 presentan un riesgo de mortalidad cardiovascular entre dos y cuatro veces superior al de los no diabéticos [3][4]. La presencia simultánea de HTA y diabetes tiene un efecto especialmente lesivo sobre el sistema cardiovascular. De hecho, en pacientes diabéticos, el control de la presión arterial aporta beneficios evidentes[5][6], si bien sólo un 30% de los pacientes alcanza dicho control tensional [7].

Prevalencia

La incidencia de HTA en pacientes con diabetes tipo 2 es dos veces superior a la de los sujetos no diabéticos de similar edad [8]. En pacientes diabéticos, se define HTA como la presencia de cifras de presión arterial = 130/80 mmHg [9]. Existe una clara relación lineal entre la edad y el índice de masa corporal por un lado y la prevalencia HTA y diabetes mellitus por otro [10].

Las cifras de prevalencia de diabetes e HTA son más elevadas en pacientes mayores de 60 años y en aquéllos con mayores índices de masa corporal [10]. En el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), realizado entre 1999 y 2004, la prevalencia de HTA y diabetes en Estados Unidos fue sólo del 2% en el grupo de edad entre 30 y 54 años, y aumentaba hasta el 12,4% entre los 65 y 74 años [7]. En población europea mayor de 50 años, la prevalencia de HTA es del 7,7%, y la de diabetes, del 26,8% [11].

Características clínicas de los pacientes diabéticos hipertensos

Los pacientes diabéticos presentan una mayor prevalencia de HTA sistólica aislada. Además, debido a los trastornos disautonómicos, sufren una menor reducción de la presión arterial nocturna, una mayor variabilidad, una mayor frecuencia cardíaca y mayor predisposición a la hipotensión ortostática que los sujetos no diabéticos [12][13][14][15].

La diabetes se asocia con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y es la principal causa de insuficiencia renal terminal, ceguera y amputación no traumática [16][17]. La enfermedad coronaria es mucho más frecuente en los pacientes diabéticos hipertensos que en aquellos que padecen sólo diabetes o HTA [3][18]. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es del 72% en presencia de diabetes e HTA, y sólo del 32% en pacientes con un grado similar de HTA pero no diabéticos [19]. La presencia de diabetes duplica el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos [20].

Inicio de tratamiento antihipertensivo y objetivos de control en diabéticos

En los pacientes diabéticos con presión arterial sistólica entre 130 y 139 mmHg o diastólica entre 80 y 89 mmHg, se recomienda instaurar los cambios en el estilo de vida necesarios para mejorar dichas cifras tensionales durante un período máximo de tres meses. Si tras este tiempo no se han alcanzado los objetivos de control, debe iniciarse un tratamiento farmacológico antihipertensivo. En los diabéticos con cifras de presión arterial sistólica = 140 mmHg o diastólica = 90 mmHg, se aconseja una estrategia combinada de cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico antihipertensivo [9] (Tabla 1).

Tanto la American Diabetes Association como el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure recomiendan un objetivo de control < 130/80 mmHg para los pacientes diabéticos, e incluso más exigente: < 125/75 mmHg en pacientes diabéticos con proteinuria [9][21]. Sin embargo, una revisión de la literatura y los resultados de varios trabajos recientes han contribuido a matizar estas recomendaciones [22]. Por ejemplo, en el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation), se observó que los pacientes que recibieron tratamiento activo mostraron una reducción del riesgo de complicaciones macro y microvasculares del 9% en comparación con el grupo placebo. Las cifras de presión arterial sistólica final en ambos grupos fueron superiores a 130 mmHg (en concreto, 136/73 y 140/73 mmHg, respectivamente) [23]. En el estudio INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril), la aparición de episodios cardiovasculares fue del 19,8% en los pacientes no controlados, del 12,6% en el grupo control estándar y del 12,7% en el grupo control más estricto [24].

Asimismo, el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) reveló que, a pesar de una diferencia de presión arterial sistólica de 14,2 mmHg entre el grupo control intensivo (presión arterial sistólica < 120 mmHg) y el estándar (< 140 mmHg), la tasa de aparición de complicaciones cardiovasculares fue similar [25], y no se redujo la progresión de la retinopatía diabética [26]. En consecuencia, la European Society of Hypertension recomienda un objetivo general de control tensional en pacientes diabéticos cercano, pero no inferior a 130/80 mmHg [22] (Tabla 2).

Tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida como la pérdida de peso, la dieta hiposódica y el ejercicio físico producen efectos beneficiosos en pacientes hipertensos, en pacientes diabéticos y, por tanto, en aquellos diabéticos con HTA [9]. No existen muchos estudios específicos sobre el efecto de la reducción de peso sobre la presión arterial en pacientes diabéticos. El estudio SOS (Swedish Obese Subjects) evaluó los efectos de la reducción de peso con cirugía bariátrica sobre los factores de riesgo cardiovascular después de dos y diez años de seguimiento [27]. Tras dos años de seguimiento,

el peso corporal se incrementó un 0,1% en el grupo control y disminuyó un 23,4% en el grupo sometido a cirugía. A los diez años de seguimiento, el peso se incrementó un 1,6% en el grupo control y disminuyó un 16,1% en el grupo intervenido.

El estudio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) mostró que una dieta adecuada puede reducir las cifras de presión arterial en pacientes sin diabetes [28]. Esta dieta ofrece recomendaciones útiles para el tratamiento de los pacientes hipertensos con diabetes, como la reducción de la ingesta de sodio por debajo de 1.500 mg/día, la reducción del exceso de peso corporal, el incremento del consumo de frutas y verduras (8-10 unidades/día) y de productos lácteos pobres en grasa (2-3 unidades/día), evitar el consumo excesivo de alcohol e incrementar la actividad física (Tabla 3).

Tratamiento farmacológico Bloqueantes del sistema renina-angiotensina

Los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bien los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), son de primera elección en el tratamiento de pacientes con HTA y diabetes. Aunque ya se ha comentado previamente, ambos grupos farmacológicos han mostrado efectos beneficiosos sobre la función renal, como la reducción de la excreción urinaria de albúmina, el enlentecimiento de la progresión de micro a macroalbuminuria o de la progresión de la pérdida de función renal [9][21][22]. A diferencia de los IECA y los ARA, que incrementan de forma reactiva la actividad de renina plasmática, los inhibidores directos de renina suprimen los efectos de dicha renina y, por tanto, disminuyen la actividad de renina en plasma. Aunque dichos fármacos han mostrado efectos beneficiosos sobre la excreción urinaria de albúmina, existen dudas sobre su utilidad en combinación con IECA o ARA en pacientes diabéticos [29].

Los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina pueden producir hiperpotasemia y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes diabéticos con estenosis bilateral de la arteria renal o insuficiencia renal y en aquéllos con hipoaldosteronismo hiporreninémico. Estos efectos secundarios se producen habitualmente al inicio del tratamiento, por lo que se aconseja monitorizar la función renal de estos pacientes durante ese período de tiempo. También debe destacarse que un incremento moderado de la creatinina plasmática (hasta un 20-25%) es aceptable tras el inicio del tratamiento, e incluso predice el efecto nefroprotector [30]. Tanto la hiperpotasemia como el deterioro de función renal pueden ser favorecidos por factores concomitantes, como la deshidratación, el uso de antiinflamatorios no esteroideos o contrastes intravenosos.

La combinación de IECA y ARA ha demostrado un efecto sinérgico sobre la reducción de la excreción urinaria de albúmina [31]. Además, aunque dicha combinación puede reducir de forma significativa la presión arterial, el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) demostró que no se acompaña de una reducción de complicaciones cardiovasculares, y se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope y deterioro de la función renal [32].

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son fármacos antihipertensivos muy eficaces en pacientes hipertensos diabéticos [33]. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos como el verapamilo o el diltiazem parecen, al menos en monoterapia, ser superiores a las dihidropiridinas en la reducción de proteinuria [34]. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos en HTA que han demostrado beneficios cardiovasculares se han realizado con amlodipino [35][36][37]. En pacientes con diabetes

e HTA incluidos en el estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), el tratamiento antihipertensivo basado en amlodipino redujo la incidencia de complicaciones y procedimientos cardiovasculares un 14% en comparación con un tratamiento basado en atenolol [38]. Los antagonistas del calcio son muy efectivos como fármacos antihipertensivos, así como en la reducción de la variabilidad de la presión arterial, independientemente de las comorbilidades, medicaciones concomitantes, ingesta de sal, etnia, edad, hábitos nutricionales y actividad del sistema renina-angiotensina. Además, su perfil metabólico es neutro y son bien tolerados. Todas estas características determinan que sea un grupo farmacológico muy utilizado para la consecución de los objetivos de control tensional.

β-bloqueantes

Como normal general, los β-bloqueantes no deben utilizarse como fármacos de primera elección en pacientes con diabetes e HTA, pero pueden ser útiles en terapias de combinación en determinados pacientes. La actividad simpática está aumentada en la diabetes, y la enfermedad coronaria está presente con cierta frecuencia. En ambas situaciones el efecto de los β-bloqueantes puede ser beneficioso. Recientemente, se ha demostrado que los β-bloqueantes tienen un efecto especial en la prevención de recurrencias de enfermedad coronaria [39].

Los β-bloqueantes no se consideran de elección en pacientes diabéticos hipertensos por su desfavorable perfil metabólico, ya que se asocian con un incremento de los triglicéridos, un descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y un empeoramiento de la resistencia a la insulina, y favorecen la ganancia de peso corporal y enmascaran los síntomas de la hipoglucemia [40][41][42][43].

En general, el uso de β-bloqueantes en pacientes diabéticos debe restringirse en aquellos casos en los que existe una indicación específica, como síntomas o signos de exceso de actividad simpática, taquicardia, enfermedad coronaria o como terapia asociada en HTA no controlada.

Diuréticos

Los diuréticos constituyen uno de los principales grupos de fármacos antihipertensivos. En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), la clortalidona mostró su superioridad respecto a la doxazosina en la prevención de ictus, y frente al lisinopril en la prevención de ictus en pacientes de raza negra [37][44]. Asimismo, en los 13.100 pacientes diabéticos que participaron en el estudio ALLHAT, la clortalidona demostró ser tan efectiva como el amlodipino y el lisinopril en la reducción de morbilidad y mortalidad cardiovascular [45].

Varios estudios controlados frente a placebo han demostrado la eficacia de los diuréticos en la reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en el sujeto de edad avanzada. El estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), realizado en pacientes mayores de 60 años con HTA sistólica aislada, la clortalidona redujo la tasa de ictus un 36%, la tasa de complicaciones cardiovasculares totales un 32% y la mortalidad de cualquier causa un 13% [46]. Estos efectos beneficiosos de la clortalidona fueron similares en pacientes diabéticos y no diabéticos [47]. En el estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), la indapamida redujo la tasa de ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad de cualquier causa en pacientes hipertensos de edad muy avanzada [48].

No obstante, debe tenerse en cuenta que los diuréticos presentan un claro perfil negativo metabólico, con incremento de la resistencia insulínica y alteraciones electrolíticas [49][50]. Por su

parte, los diuréticos de asa manifiestan un menor efecto diabetogénico que las tiazidas, si bien su uso en hipertensos diabéticos depende fundamentalmente del grado de afectación renal.

Los diuréticos tiazídicos pueden inducir hiponatremia, efecto que puede minimizarse con el uso de dosis bajas o medias de diuréticos y la recomendación de limitar la ingesta de líquidos [51]. La hiperuricemia y la gota son complicaciones clínicas frecuentes en los pacientes diabéticos. Los diuréticos tiazídicos incrementan los niveles plasmáticos de ácido úrico y su uso indiscriminado puede favorecer un episodio de gota en un paciente susceptible.

Antagonistas de la aldosterona

Los antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona o la eplerenona, pueden ser de utilidad en pacientes seleccionados [52][53]. Estos fármacos han demostrado su capacidad para reducir la lesión de órganos diana y variables intermedias como la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda [54]. La adición de espironolactona a un tratamiento basado en una dosis máxima de IECA aporta mayor nefroprotección que la adición de losartán en pacientes con nefropatía diabética [55]. Dicha espironolactona es especialmente efectiva en pacientes hipertensos con niveles de potasio plasmático inferiores a 4 mEq/l y en aquellos pacientes con fenómeno de escape de aldosterona [53][56]. La eplerenona aporta un mejor perfil de tolerabilidad en comparación con la espironolactona, especialmente en la aparición de ginecomastia [57]. En cualquier caso, ambos fármacos deben utilizarse con precaución y con monitorización analítica frecuente debido al riesgo de hiperpotasemia en estos pacientes.

α -bloqueantes

Estos fármacos presentan un perfil metabólico favorable, pero su uso como fármacos de primera elección se vio muy limitado tras los resultados del estudio ALLHAT [44]. No obstante, pueden ser útiles como tercer o cuarto fármaco en pacientes que requieren una combinación antihipertensiva o en aquellos con síntomas de prostatismo.

Combinación de fármacos antihipertensivos

En los pacientes hipertensos diabéticos es especialmente difícil alcanzar los objetivos de control tensional con una monoterapia antihipertensiva. La gran mayoría de estos pacientes requiere la combinación de dos o más fármacos (Figura 1). El primer componente de dicha combinación debe ser un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina, bien un IECA o un ARA. El estudio ADVANCE mostró que la administración de una combinación fija de un IECA (perindopril) y un diurético tiazídico (la indapamida) se acompañaba de una reducción de las complicaciones macro y microvasculares, y de la mortalidad de causa cardiovascular y de cualquier causa en pacientes diabéticos [23]. Por otra parte, el estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) también demostró que la combinación de benazepril más hidroclorotiazida fue menos efectiva que la combinación de benazepril y amlodipino en el subgrupo de pacientes con diabetes [58]. Además, esta combinación de IECA y antagonista del calcio redujo la progresión de la nefropatía [59]. La American Diabetes Association ha recogido estas evidencias y aconseja que tanto un diurético (bien hidroclorotiazida o clortalidona) como un antagonista del calcio (por ejemplo, amlodipino) son útiles como segundo fármaco antihipertensivo. En pacientes con un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m², debe sustituirse el diurético tiazídico por un diurético de asa [9]. Aun así, en un número considerable de pacientes se requerirá la combinación de los tres grupos farmacológicos para alcanzar un adecuado control tensional. En estos casos de tratamientos combinados se aconseja el uso de combinaciones en dosis fijas, que reducen el número de comprimidos y mejoran el

cumplimiento terapéutico.

Conclusiones

La combinación de HTA y diabetes tiene efectos muy negativos sobre el sistema cardiovascular. En pacientes diabéticos, el adecuado control tensional aporta beneficios cardiovasculares evidentes. El objetivo de control tensional recomendado es $< 130/80$ mmHg, si bien en pacientes con gran afectación cardiovascular puede ser preferible mantener su presión arterial cerca de $130/80$ mmHg, pero no inferior. El tratamiento de la HTA en el diabético está basado en la combinación de cambios del estilo de vida y la administración de fármacos antihipertensivos, y son los bloqueantes del sistema reninaangiotensina (bien IECA o ARA) los fármacos de primera elección. Muchos hipertensos diabéticos requerirán la combinación de dos o más fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de control. Tanto diuréticos como antagonistas del calcio van a formar parte de esa combinación de dos o tres fármacos.

TABLAS

Cifras de presión arterial	130-139/80-89 mmHg	$\geq 140/\geq 90$ mmHg
Recomendación American Diabetes Association ⁹	Cambios del estilo de vida durante un máximo de tres meses, seguido de tratamiento farmacológico	Cambios del estilo de vida y tratamiento farmacológico

Tabla 1. Inicio de tratamiento antihipertensivo en el diabético hipertenso

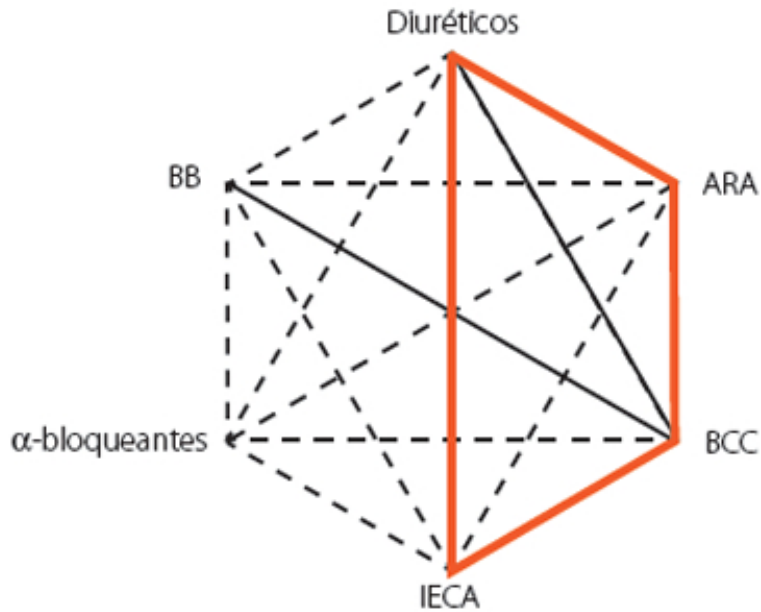
Sociedad científica	Joint National Committee ²⁷	American Diabetes Association ⁹	European Society of Hypertension ²⁸
Año de publicación	2003	2012	2009
Recomendación	$< 130/80$ mmHg	$< 130/80$ mmHg en la mayoría de los diabéticos	Cercano, pero no inferior, a $130/80$ mmHg

Tabla 2. Objetivos de control tensional en el diabético hipertenso

- Reducción de la ingesta de sodio por debajo de 1.500 mg/día
- Reducción del exceso de peso corporal
- Consumo abundante de frutas y verduras (8-10 unidades/día)
- Consumo de productos lácteos pobres en grasa (2-3 unidades/día)
- Evitar el consumo excesivo de alcohol
- Incrementar la actividad física

Tabla 3. Cambios del estilo de vida recomendables para el hipertenso diabético

IMÁGENES



ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; BB: betabloqueantes; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Figura 1. Recomendaciones sobre el uso de combinaciones de fármacos antihipertensivos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-3.
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. [Pubmed]
3. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996;125:304-10. [Pubmed]
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22. [Pubmed]
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65. [Pubmed]
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. [Pubmed]
7. Suh DC, Kim CM, Choi IS, Plauschinat CA, Barone JA. Trends in blood pressure control and treatment

- among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. *J Hypertens* 2009;27:1908-16. [Pubmed]
8. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2003;16:S41-5.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35(Supl 1):S11-S63.
10. Crawford AG, Cote C, Couto J, Daskiran M, Gunnarsson C, Haas K, et al. Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: findings from the GE Centricity Electronic Medical Record database. *Popul Health Manag* 2010;13:151-61. [Pubmed]
11. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143-52. [Pubmed]
12. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993;6:1-7. [Pubmed]
13. Grossman E, Shemesh J, Motro M. Hypertensive patients with diabetes mellitus have higher heart rate and pulse pressure. *J Hypertens* 2002;20:S60.
14. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;33:434-41. [Pubmed]
15. Ozawa M, Tamura K, Iwatsubo K, Matsushita K, Sakai M, Tsurumi-Ikeya Y, et al. Ambulatory blood pressure variability is increased in diabetic hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 2008;30:213-24. [Pubmed]
16. Mitka M. Aggressive lipid, hypertension targeting yields no benefit for some with diabetes. *JAMA* 2010;303:1681-3. [Pubmed]
17. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12- yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-4. [Pubmed]
18. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24. [Pubmed]
19. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Intern Med* 1992;152:1001-4. [Pubmed]
20. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 2000;160:2447-52. [Pubmed]
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. [Pubmed]
22. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al.; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58. [Pubmed]

23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al.; 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. [Pubmed]
24. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8. [Pubmed]
25. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85. [Pubmed]
26. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44. [Pubmed]
27. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:268-93.
28. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24. [Pubmed]
29. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml>.
Última consulta: 17 de junio de 2012.
30. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61. [Pubmed]
31. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:2268-74. [Pubmed]
32. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators. 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. [Pubmed]
33. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004;116:44-9. [Pubmed]
34. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997;29:744-50. [Pubmed]
35. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. [Pubmed]
36. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*

2008;359:2417-28. [Pubmed]

37. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97. [Pubmed]

38. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al.; ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11. [Pubmed]

39. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665. [Pubmed]

40. Blum M, Ruoff M. Response to hypoglycemia masked by propranolol. *N Engl J Med* 1983;309:112-3. [Pubmed]

41. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: β -adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250-4. [Pubmed]

42. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating β -blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010;123(Suppl 1):S21-6. [Pubmed]

43. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62. [Pubmed]

44. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipidlowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75. [Pubmed]

45. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. 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. [Pubmed]

46. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64. [Pubmed]

47. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92. [Pubmed]

48. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98. [Pubmed]

49. Alderman MH. New onset diabetes during antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2008;21:493-9. [Pubmed]

50. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010;23:440-6. [Pubmed]

51. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2002;16:631-5. [Pubmed]
52. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45. [Pubmed]
53. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:750-5. [Pubmed]
54. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:310-1. [Pubmed]
55. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641-50. [Pubmed]
56. Yoneda T, Takeda Y, Usukura M, Oda N, Takata H, Yamamoto Y, et al. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor blockade in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2007;20:1329-33. [Pubmed]
57. Croom KF, Perry CM. Eplerenone: a review of its use in essential hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:51-69. [Pubmed]
58. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85. [Pubmed]
59. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81. [Pubmed]
-