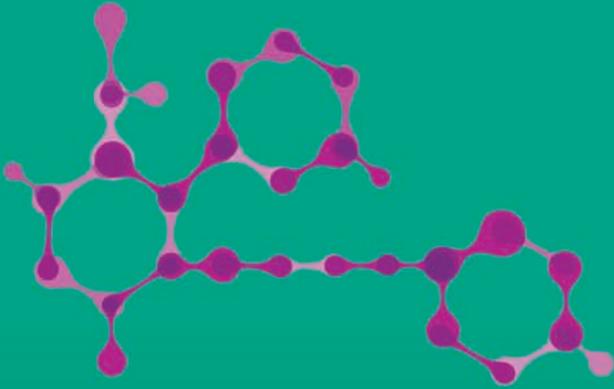


TESIS DOCTORAL



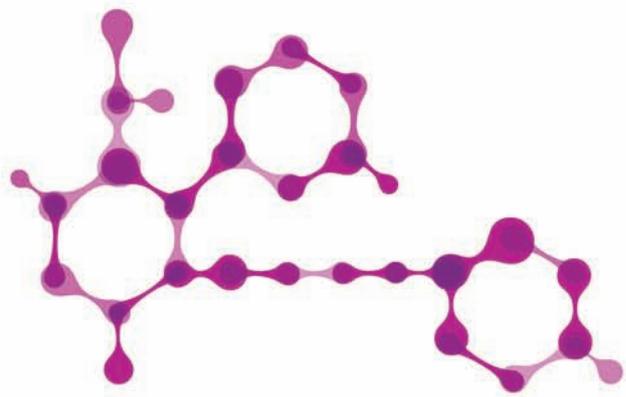
Estudio experimental de los
efectos de la adición de
manidipino versus amlodipino
en el tratamiento de pacientes
diabéticos con hipertensión y
microalbuminuria

Autor: Margarita Sáiz Satjés
Director Tesis: Àlex Roca-Cusachs Coll

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

Programa de doctorat en Medicina



Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultat de medicina
Departament de medicina
2015

Estudio experimental de los efectos de la adición de **manidipino versus amlodipino** en el tratamien- to de pacientes diabéticos con hipertensión y microalbuminuria

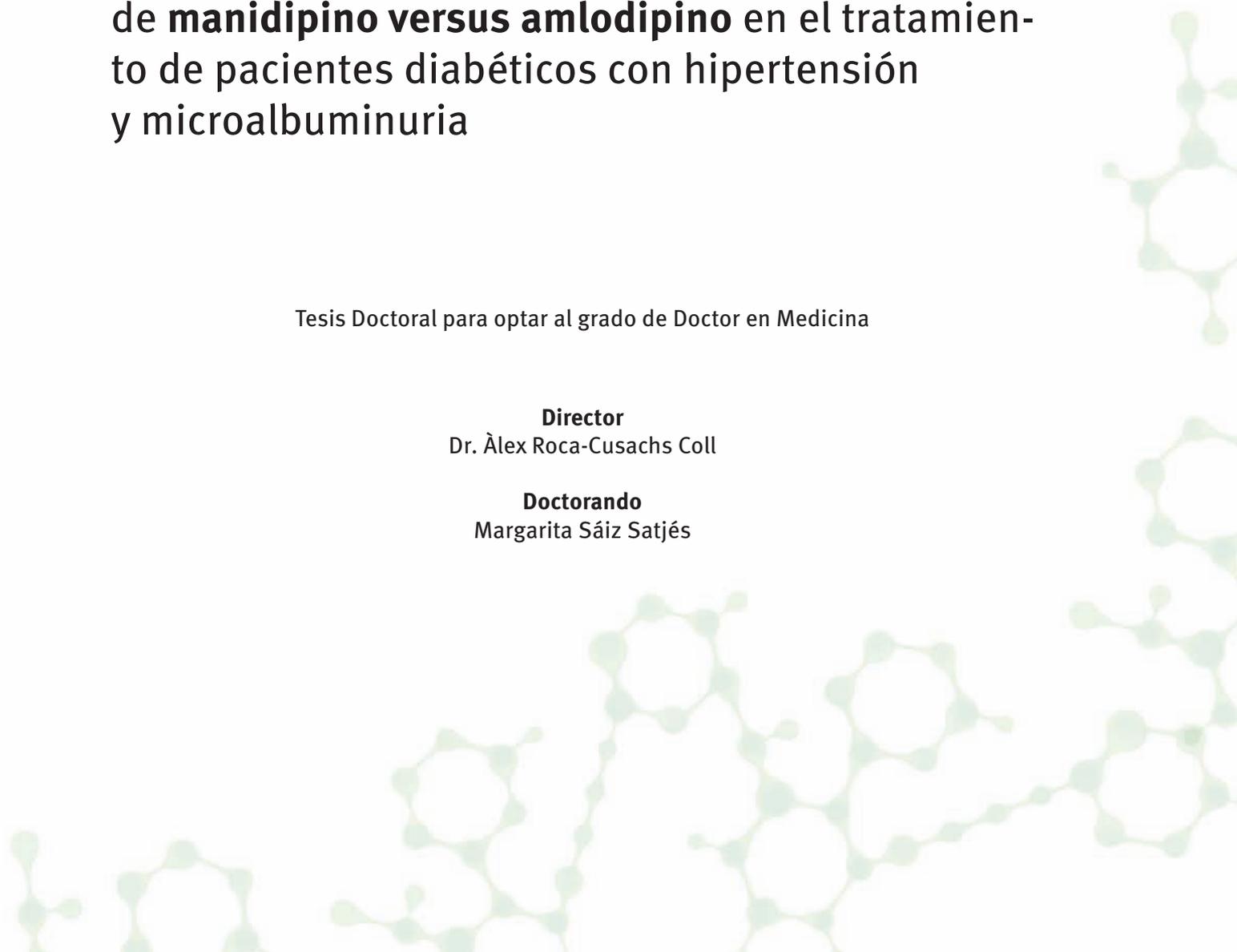
Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina

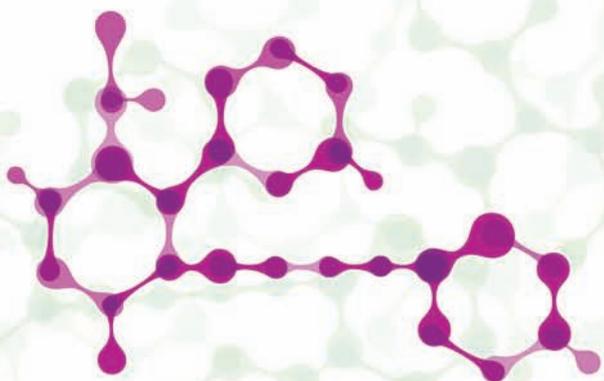
Director

Dr. Àlex Roca-Cusachs Coll

Doctorando

Margarita Sáiz Satjés





**El éxito no es instantáneo,
es la suma de preparación,
práctica, perseverancia
y paciencia**

AGRADECIMIENTOS

Ponerme a hacer una tesis doctoral a estas alturas de mi vida, sin dejar de trabajar y **con mis dos niñas pequeñas** ha sido doble esfuerzo. Pero ha sido gracias a ellas y a **mi familia**, por su paciencia, comprensión y capacidad de sacrificio mutuo, aguantando mis enclaustramientos vacacionales, mis madrugones y trasnochadas...lo que me ha dado la fuerza para poder hacerlo.

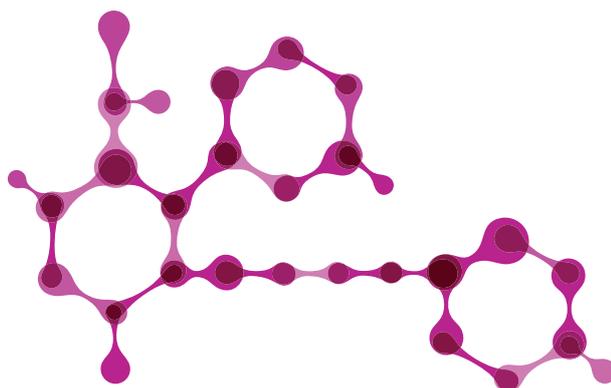
Durante estos años allá donde he ido me la he llevado, en aviones, trenes, hoteles, casas de amigos y familia, ha sido mi compañera de viaje. "Paseada" por toda la geografía española, desde Gran Canaria, Cádiz, Sevilla, Málaga, Badajoz, Madrid y Cantabria, sacándola horas de donde no había.

Ha sido un lujo tener como director de tesis al **Dr. Àlex Roca-Cusachs**, cuya guía y ánimos en todos los momentos difíciles han sido imprescindibles para mí.

Y miles de gracias al mejor médico, compañero y amigo, **Javier Martínez Martín**, que sin su ayuda y trabajo codo con codo no habría llevado a término este proyecto. Y a su mujer, Ana, por su apoyo incondicional.

Tengo que nombrar a **mis compañeros de trabajo y amigos**, que han sufrido conmigo mis horas de esfuerzo y mis desahogos... y han deseado tanto como yo que acabara.

El que no lucha por lo que quiere, no merece lo que desea.



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE	5
LISTA DE ABREVIACIONES	7
I ÍNDICE DE FIGURAS	8
II ÍNDICE DE TABLAS	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Introducción general	10
1.2 Diabetes Mellitus tipo 2	11
1.3 Hipertensión Arterial	12
1.4 Microalbuminuria.	13
1.5 Insuficiencia Renal Crónica	15
1.6 Tratamiento	16
1.6.1 Hipertensión arterial	16
1.6.2 Hipertensión arterial y microalbuminuria.	16
1.6.3 Hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica	18
1.6.4 Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus tipo 2	18
1.6.5 Objetivos de control tensional	19
1.7 Elección de fármacos	20
1.7.1 Papel de los bloqueantes del sistema renina angiotensina	20
1.7.2 Papel de los calcioantagonistas	21
1.7.2.1 Papel del manidipino	24
1.8 Combinaciones de tratamientos.	28
1.8.1 Sensibilidad insulínica y efectos metabólicos	31
1.8.2 Calidad de vida	31
2. HIPÓTESIS	32
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	33
3.1 Objetivo primario	33
3.1.1 Reducción de microalbuminuria.	33
3.2 Objetivos secundarios	33
4. PACIENTES Y MÉTODOS	35
4.1 Análisis Estadístico	41

5. RESULTADOS	42
5.1 Datos basales	42
5.2 Resultados sobre la microalbuminuria	45
5.3 Resultados sobre la presión arterial	48
5.4 Resultados sobre la presión de pulso	49
5.5 Resultados sobre la frecuencia cardíaca	49
5.6 Resultados sobre la actividad simpática	50
5.7 Resultados sobre cumplimiento de tratamiento	51
5.8 Resultados sobre tolerabilidad clínica y analítica	52
5.9 Resultados análisis multivariante	53
5.10 Resultados análisis post-hoc	54
5.10.1 Cambios en la HbA _{1c}	55
5.10.2 Cambios en la dosis de insulina	56
6. DISCUSIÓN	58
6.1 Microalbuminuria	58
6.2 Actividad simpática	63
6.3 Tolerabilidad y cumplimiento	64
6.4 Efectos metabólicos	65
6.5 Ventajas de la combinación CA/BSRA	67
6.6 Dianas terapéuticas	72
6.7 Resumen y consideraciones finales	81
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	83
8. CONCLUSIONES	85
9. BIBLIOGRAFÍA	88
10. ANEXO 1	107

LISTA DE ABREVIACIONES

- ACV:** Accidente Cerebrovascular
ADOS: Antidiabéticos Orales
ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
AT-1: Antitrombina 1
BB: Betabloqueantes
BSRA: Bloqueadores del sistema renina-angiotensina
CA: Calcio antagonistas
CA DHP: Calcioantagonistas dihidropiridínicos
CI: Cociente de intervalo
Cr: Creatinina
CrPl: Creatinina plasmática
CV: Cardiovascular
DM: Diabetes mellitus
DM 1: Diabetes mellitus tipo 1
DM 2: Diabetes mellitus tipo 2
ECV: Enfermedad cardiovascular
ERC: Enfermedad renal crónica
ERT: Enfermedad renal terminal
EUA: Excreción urinaria de albúmina
FC: Frecuencia cardiaca
HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada
HCTZ: Hidroclorotiazida
HTA: Hipertensión arterial
HR: Hazard ratio. Cociente de intervalo
HVI: Hipertrofia Ventrículo Izquierdo
IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva
IRC: Insuficiencia renal crónica
PA: Presión arterial
PAD: Presión arterial diastólica
PAM: Presión arterial media
PAS: Presión arterial sistólica
PCR: Proteína C reactiva
PP: Presión de pulso
RCV: Riesgo cardiovascular
RR: Riesgo relativo
SRA: Sistema Renina Angiotensina
SOG: Sobrecarga oral de glucosa
TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Metaanálisis de Jicheng Lv. Reducción de riesgo de progresión de la enfermedad renal mediante el tratamiento intensivo de la PA,	15
Figura 2: A mayor descenso de la PA, menor progresión de enfermedad renal..	16
Figura 3: Mecanismos de nefroprotección asociados al bloqueo de los canales de calcio tipo T	26
Figura 4: Resultados para el objetivo principal (eventos cardiovasculares y mortalidad) en el estudio ACCOMPLISH.	29
Figura 5: Resultados para el objetivo preespecificado de progresión de enfermedad renal crónica (duplicación de la creatinina inicial o nefropatía terminal) en el estudio ACCOMPLISH.	30
Figura 6: Diagrama de flujo del estudio.	42
Figura 7: Cambios de la excreción urinaria de albúmina durante 2 años de tratamiento.	46
Figura 8: Análisis de regresión lineal. Reducción porcentual de la albuminuria frente a la reducción absoluta de la presión arterial media (mmHg) tras 24 semanas de tratamiento.	47
Figura 9: Gráfico de valores de PAS, PAD, PAM y PP a lo largo del estudio	48
Figura 10: Valores de FC en los dos grupos a lo largo del estudio	50
Figura 11: Excreción urinaria de metanefrina y normetanefrina.	51
Figura 12: Porcentajes de cumplimiento del 80% y 50% en los dos grupos de tratamiento .52	
Figura 13: HbA _{1c} en 2 años de seguimiento.	55
Figura 14: Dosis de insulina en 2 años de seguimiento.	56
Figura 15: Análisis de supervivencia libre de insulinización Kaplan-Meier.	57
Figura 16: Estudio LIFE. RCV respecto a niveles de EUA	60
Figura 17: Reducción de microalbuminuria y riesgo de eventos CV y renales en el estudio de Araki.	61
Figura 18: Estudio CAFE: Diferencias de la presión arterial braquial (no significativa), y de la presión arterial central aórtica para la presión del pulso	69
Figura 19: Riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en el estudio INVEST ^[Denardo] en función de la PAS y PAD según la edad de los pacientes.	75
Figura 20: Cifras de PAS y PAD (mmHg) alcanzadas en grandes ensayos aleatorizados de intervención en DM-2 hipertensos	76
Figura 21: Reducciones alcanzadas en PAS en ensayos de intervención aleatorizados en DM-2 y reducción obtenida en el riesgo de eventos CV.	77
Figura 22: Análisis de metarregresión sobre el resultado de los ensayos de intervención intensiva sobre PA en pacientes con DM-2 en el riesgo de ACV e IAM.	80

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Meta-análisis con IECA en enfermedad renal	20
Tabla 2: Factores de inflamación, proliferación, vasoconstricción, fibrosis, oxidación, adhesión celular y proateroscleróticos inhibidos por manidipino.	25
Tabla 3: Detalle de los pacientes no incluidos en el estudio según criterios de inclusión y exclusión.	37
Tabla 4: Cuestionario de tolerabilidad.	39
Tabla 5: Características basales	43
Tabla 6: Medicaciones en situación inicial	44
Tabla 7: Cambios a lo largo del estudio en IMC y LDL	45
Tabla 8: Reducción de los valores de EUA a lo largo del estudio con ambos tratamientos .	46
Tabla 9: Valores de FC en los dos grupos a lo largo del estudio.	49
Tabla 10: Datos numéricos de los cocientes metanefrina/creatinina y normetanefrina/creatinina, al inicio y a las 24 semanas del estudio.	50
Tabla 11: Estudio de regresión lineal multivariante.	53

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción general

La nefropatía diabética en los pacientes hipertensos es un reto terapéutico. Estos enfermos requieren recibir como norma una pauta antihipertensiva en combinación de más de un fármaco, siendo los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BSRA) la base del tratamiento, y requiriendo habitualmente combinar otros antihipertensivos para conseguir los objetivos terapéuticos. Según los resultados del estudio ACCOMPLISH [Jamerson 2004] los antagonistas del calcio (CA) serían la mejor opción ya que parecen aportar un beneficio extra a esta situación. Lo importante, sin embargo, es conocer cuál es el CA con mejor perfil terapéutico.

El objetivo de este estudio [Martínez Martín 2008] fue comparar la eficacia y la seguridad de la adición de 20 mg de manidipino frente a 10 mg de amlodipino al tratamiento de los pacientes diabéticos con hipertensión no controlada y albuminuria (EUA) a pesar del empleo a dosis plenas de un BSRA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II) durante un mínimo de 6 meses. Además se efectuó un seguimiento de la EUA tanto durante la fase activa como durante una fase de extensión adicional de 18 meses. Se analizaron además, el cumplimiento del tratamiento, los efectos sobre la EUA y el tono simpático (estimado mediante la excreción de metanefrina y normetanefrina), y la evolución del control metabólico en cada brazo de intervención.

La hipótesis de este trabajo es confirmar el valor adicional de Manidipino, más allá de la reducción de PA, en los pacientes con diabetes e hipertensión, con respecto al control tensional, el control metabólico, a la reducción de microalbuminuria, y la influencia sobre el tono adrenérgico.

Se pueden esperar unos resultados favorables pues se ha demostrado en estudios previos con manidipino:

- Reducción de la excreción de albúmina.
- Mejoría de la sensibilidad insulínica.
- Reducción del riesgo de edemas y de activación simpática.

1.2 Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) se define por una hiperglucemia crónica en el contexto de resistencia insulínica y deficiencia relativa de insulina.

Su prevalencia es muy elevada en nuestro medio; en España se había estimado en aproximadamente un 8% en las mujeres y un 12% en los varones ^[Medrano// De Pablos-Velasco] pero que según los datos más completos y actualizados del estudio Di@bet.es la prevalencia ajustada es del 13.8%. Un 6% (casi la mitad) no está diagnosticada, y otro 14.8% de la población tiene prediabetes (glucemia basal elevada y/o intolerancia a la glucosa), con lo que casi el 30% de la población tiene disglucemia (diabetes o prediabetes) ^[Soriguer].

Dada la creciente prevalencia de la obesidad y los estilos de vida sedentarios, se espera además un aumento de la incidencia de DM-2 durante los próximos años, de manera que se calcula que habrá aproximadamente 350 millones de personas con diabetes en todo el mundo al llegar al año 2030 ^[Wild].

Las complicaciones macroangiopáticas de la DM-2 son la arterioesclerosis prematura, la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad nefrovascular y la enfermedad vascular periférica. Las complicaciones microangiopáticas de la diabetes mellitus son la retinopatía, la neuropatía y la enfermedad renal ^[Molitch].

Estas complicaciones tienen un efecto devastador en la calidad de vida y suponen una gran carga económica en los presupuestos de los sistemas de salud ^[Franklin].

1.3 Hipertensión Arterial

La DM-2 es de por sí un importante factor de riesgo cardiovascular (RCV) que aumenta el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ^[Dobesh], y su presencia se asocia a la de otros factores de riesgo, en especial la hipertensión y la dislipemia.

La hipertensión arterial (HTA) afecta a aproximadamente un 50%-80% de los pacientes con DM-2 y la presencia simultánea de estos trastornos aumenta el riesgo de que los pacientes presenten episodios de enfermedad cardiovascular (ECV) ^[Landsberg].

El 75% de las complicaciones cardiovasculares que se presentan en los diabéticos se deben atribuir a la hipertensión arterial ^[Patel 2013].

El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study puso de manifiesto que la DM-2 y la hipertensión eran factores de riesgo independientes y aditivos para la ECV ^[Stratton// Hayes].

1.4 Microalbuminuria

A partir de la publicación de las guías de práctica clínica KDIGO 2012 ^[KDIGO] se recomienda la utilización de los términos: albuminuria “moderadamente aumentada” y “severamente aumentada”, en lugar de los habitualmente utilizados, microalbuminuria y macroalbuminuria.

Sin embargo en la realización de este trabajo se utilizaron los términos clásicos. Se define la microalbuminuria como un cociente Albumina/Creatinina entre 30-300 mg/gr en muestra de orina basal; sin embargo esta metodología se ha generalizado recientemente y previamente se utilizaban rangos de 20-200 µg/min, habitualmente en colección de orina nocturna, o bien 30-300 mg en colección de orina en 24h ^[Mancia 2007 A].

Diabetes e hipertensión son la causa más común de enfermedad renal terminal ^[Menne 2010// USRDS]. La microalbuminuria no es solo conocida como marcador de nefropatía diabética incipiente, sino también de ECV prematura ^[Mogensen 1971// Viverti// De Zeeuw 2006]. Esta considerada como uno de los indicadores más adecuados de disfunción renal en el paciente hipertenso diabético tipo 2, y está recomendada su valoración por las guías Europeas y Americanas tanto en diabéticos como en hipertensos ^[Mancia 2007 A// ADA 2009// Mancia 2013] por su bajo coste, sencillez de implementación y alto valor predictivo, considerándose un objetivo terapéutico eficaz la reducción de microalbuminuria en estos pacientes ^[Ochodnický].

Durante la pasada década, numerosos estudios han documentado la presencia de microalbuminuria como un factor pronóstico de progresión de enfermedad renal y un predictor de mortalidad ^[Mogensen 1984// Nelson].

El diagnóstico de daño renal inducido por HTA se basa en el hallazgo de la función renal afectada o en la detección de concentraciones urinarias de albúmina elevadas ^[Stevens].

La enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica según la tasa filtrado glomerular estimado (TFGe) que se puede calcular mediante la fórmula abreviada de “modificación de la dieta en la enfermedad renal” (MDRD ^[Hallan]) la fórmula de Cock-croft-Gault o, más recientemente, la fórmula de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ^[Matsushita 2012], que se calcula según la edad, el sexo, el grupo étnico y la creatinina sérica.

Actualmente no consideramos la cifra de Cr plasmática como el criterio más adecuado para valorar la existencia de disfunción renal, sino una fórmula basada en la Cr pero que incluye además la edad, el sexo, y otros datos como pueden ser la etnia o el peso. En la clínica utilizamos las ecuaciones MDRD-4 ^[Hallan] o preferiblemente CKD-EPI ^[Matsushita 2012]. Pero cuando se implementó este estudio, aunque estaban disponibles ecuaciones hoy menos utilizadas como la de Cockcroft-Gault, estos métodos no estaban introducidos en la clínica habitual ^[Yildiz].

Estas fórmulas ayudan a detectar una leve alteración de la función renal cuando las cifras de creatinina sérica se mantienen todavía en valores normales ^[Moe]. Si las concentraciones séricas de la creatinina C están elevadas, indica una reducción de la función renal y un aumento del riesgo CV ^[Shlipak 2006].

Mientras que una elevada concentración de creatinina (Cr) sérica o una TFGe baja indican función renal disminuida, el hallazgo de un aumento de la tasa elevada de albúmina urinaria marca, en general, un desequilibrio descontrolado en la barrera de filtrado glomerular. Se ha demostrado que la microalbuminuria predice el desarrollo de nefropatía diabética manifiesta, en DM tanto de tipo 1 como de tipo 2 ^[Parving 1996], mientras que la proteinuria indica generalmente enfermedad renal parenquimatosa establecida ^[Ruilope 1993].

El hallazgo de una función renal afectada en un paciente hipertenso, es un potente y frecuente factor de riesgo que predice aparición de complicaciones CV y muerte ^[De Leeuw 2004// Zanchetti 2001 A// Ruilope 2001// De Leeuw 2002// Segura// Rahman].

Por lo tanto, con todos los pacientes hipertensos, se recomienda estimar la TGF_e y realizar inmediatamente una determinación de microalbuminuria en una muestra de orina.

La función renal y la albuminuria predicen la enfermedad CV en la población general. Sin embargo su valor pronóstico en pacientes con hipertensión resistente es desconocido. En pacientes con hipertensión resistente la incapacidad para la regresión de la microalbuminuria, ya sea debido a la persistencia o nueva aparición, predice de forma independiente la enfermedad cardiovascular ^[Oliveras].

Durante la realización del presente estudio las directrices recomendaban como objetivo de presión arterial un valor inferior a 130/80 mmHg para los pacientes diabéticos ^[Mancia 2007 A// ESH-ESC 2003// Chobanian 2003 A].

Sin embargo en la revisión más reciente de las directrices europeas conjuntas de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH-ESC 2013) ^[Mancia 2013] recomiendan como objetivo de PA <140/90 mmHg en la DM-2.

Se han realizado diversos metaanálisis de importantes estudios que han analizado la tasa de deterioro de la función renal en relación con los niveles de presión arterial conseguidos, y han demostrado que, a mayor control de la presión arterial, mayor protección de la función renal, entre ellos hay que mencionar el de Bakris ^[Bakris 2000], y el reciente metaanálisis de Jicheng Lv et al. ^[Lv] que corrobora la reducción de riesgo de progresión de la enfermedad renal mediante el tratamiento intensivo de la PA, basado en 11 grandes ensayos que incluyen más de 9000 pacientes y demuestran una reducción significativa del riesgo relativo de ERT del 21% para el tratamiento intensivo de la HTA frente al convencional (**Figura 1**), aunque hay que puntualizar que la reducción de riesgo es más patente en los pacientes que ya presentan macroproteinuria, mientras que la protección obtenida mediante tratamiento intensivo vs tratamiento convencional es menos significativa en pacientes que no presentan macroproteinuria como ocurre en nuestro estudio. Alguno de los estudios incluidos en este metaanálisis son el AASK ^[Appel], que comparaba tres tratamientos (ramipril, metoprolol o amlodipino) y dos niveles de objetivo de PA; el REIN-2 ^[Ruggenenti 2005], en pacientes con nefropatía proteinúrica no diabética, tratados con ramipril con adición de felodipino; el MDRD ^[Klahr], en pacientes con creatinina plasmática elevada que recibieron IECAS con o sin diuréticos; el ESCAPE ^[Wühl] en pacientes pediátricos hipertensos con filtrado glomerular reducido, tratados con ramipril mas adición de otros antihipertensivos; el JATOS ^[Hayashi 2010], en pacientes ancianos, hipertensos tratados con efonidipino.

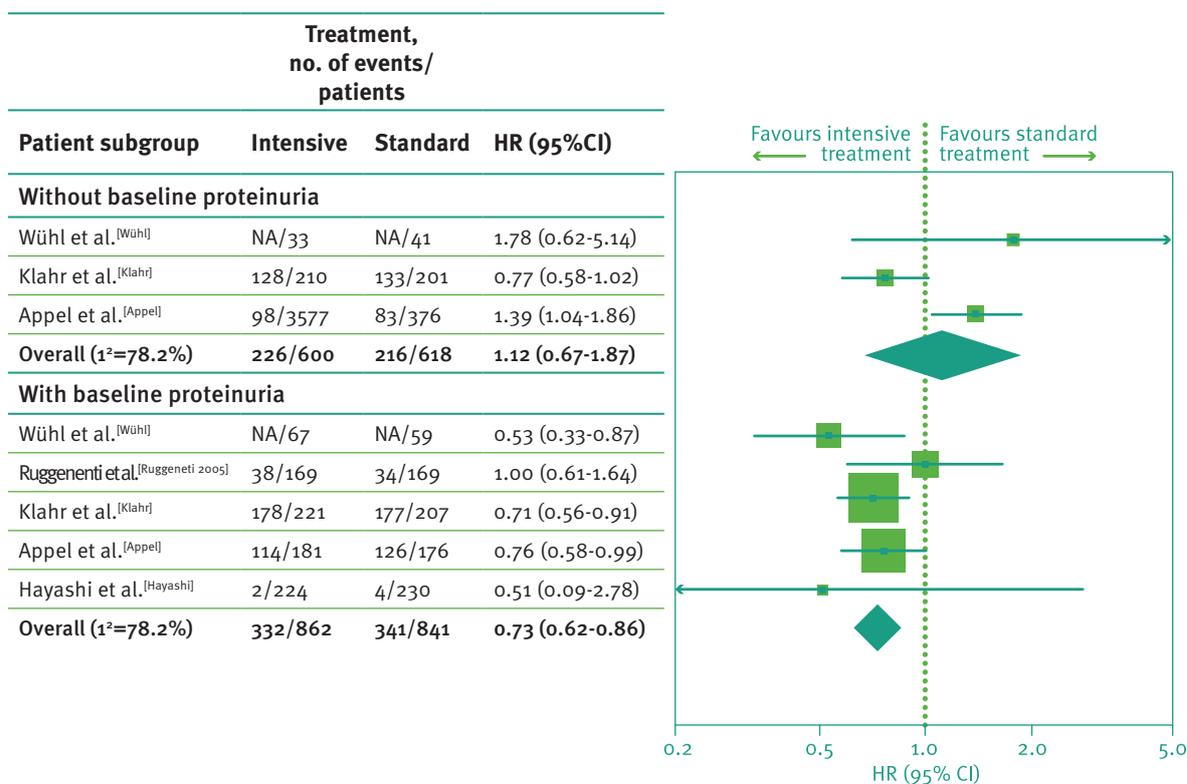


Figura 1: Metaanálisis de Jicheng Lv. Reducción de riesgo de progresión de la enfermedad renal mediante el tratamiento intensivo de la PA, en el subgrupo de pacientes con y sin proteinuria. CI=Coeficiente de Intervalo, HR=Hazard Ratio ^[Appel// Ruggenenti 2005//Klahr// Wühl// Hayashi 2010]

1.5 Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

Pequeños y sostenidos aumentos en la PA elevan el riesgo de fallo renal. El riesgo de insuficiencia renal terminal crece a medida que la HTA se vuelve más grave. Los pacientes con HTA grave e incontrolada tienen 22 veces más riesgo de insuficiencia renal terminal que los pacientes con HTA controlada ^[Bakris 2013]. La HTA sistólica es el mejor predictor de riesgo de insuficiencia renal terminal.

La progresión de la insuficiencia renal se entrece cuando la PA es baja en pacientes con diabetes. Un análisis de estudios realizados a largo plazo (> 3 años) en diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética demostró que aquellos en los que se alcanza una PA más baja con IECAS tenían un entrecimiento en el declive de la tasa de filtrado glomerular. Así pues, el porcentaje de declive de la función renal en nefropatía diabética parece ser un continuum, en función de los niveles de presión arterial.

Por lo tanto, este metaanálisis en pacientes con enfermedad renal muestra que, cuanto mayor es el descenso en la presión arterial, menor progresión en la enfermedad renal se producirá ^[Bakris 2000]. (**Figura 2**)

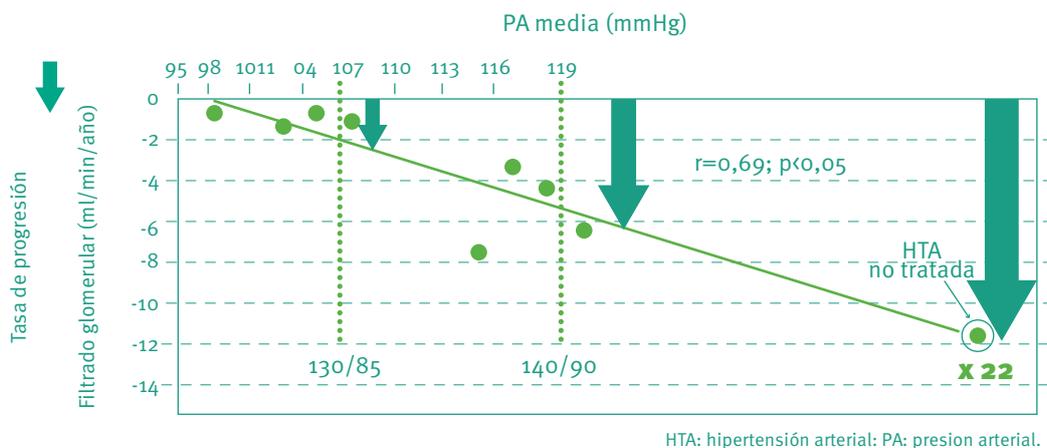


Figura 2: A mayor descenso de la PA, menor progresión de enfermedad renal.

1.6 Tratamiento

El tratamiento de la HTA reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares [Ruggenenti 2011 A] en la DM-2 [UKPDS 1990].

Se ha estimado que más del 60% de los pacientes con hipertensión y diabetes necesitan al menos dos fármacos antihipertensivos para alcanzar dichos objetivos de PA, sin embargo tan solo aproximadamente el 12% de los pacientes hipertensos con diabetes alcanzan sus objetivos de PA [Franklin// McLean// Banegas].

1.6.1 Hipertensión arterial

El objetivo último de la terapia antihipertensiva en salud pública es la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal. El tratamiento de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) hasta la meta de 140/90 mmHg está asociado con un descenso en complicaciones CV [Collins].

En diferentes ensayos clínicos, la terapia antihipertensiva se ha asociado con reducciones en incidencias de ictus de un 35-40 %, de infarto de miocardio de un 20-25 % e insuficiencia cardíaca en más de un 50 % [Neal].

Se estima que en pacientes con HTA en estadio 1 (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99mmHg) y factores de riesgo adicionales, si se consigue una reducción sostenida de 12 mmHg en 10 años, se evita una muerte prematura por cada 11 pacientes tratados. En presencia de ECV o daño en órganos diana, se requieren tan solo 9 pacientes a tratar para evitar una muerte prematura [Ogden].

1.6.2 Hipertensión arterial y microalbuminuria.

La presencia de microalbuminuria predice la aparición de eventos CV tanto en pacientes hipertensos diabéticos como no diabéticos. Varios estudios han demostrado que el umbral convencional de microalbuminuria (30 mg/gr Cr) puede ser inadecuado ya que el riesgo de eventos tanto renales como CV se eleva de forma continua a partir de valores muy inferiores al umbral [Årnlov]. En el estudio de Framingham Offspring Study [Årnlov] se observó que en sujetos

sin HTA ni DM los valores de albuminuria superiores a las medianas específicas de cada sexo (3.9 mg/g para varones y 7.5 mg/g para mujeres) presentaban un riesgo de eventos CV muy superior (RR ajustado de 2.92, $p < 0,001$) y una mortalidad también superior (RR ajustado de 1,75) aunque no significativamente ($p = 0,08$) con respecto a los sujetos con albuminuria inferior a la mediana.

También en el estudio HOPE [Gerstein] se observó que la presencia de microalbuminuria se asociaba a un riesgo de ECV y de muerte muy significativamente elevados (RR ajustado 1.83 y 2.09 respectivamente) en comparación con los pacientes sin microalbuminuria; así mismo se observaba que este aumento de riesgo se iniciaba muy por debajo del umbral convencional de microalbuminuria.

Muchos otros estudios muestran la asociación entre presencia de albuminuria y RCV, como el estudio LIFE [Wachtell], realizado en pacientes hipertensos con HVI, en los que la presencia de microalbuminuria se asociaba fuertemente a la mortalidad total, y a los eventos CV como el ictus y el infarto de miocardio tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

En el estudio poblacional de HOORN [Jager], la presencia de microalbuminuria se asociaba a un RR de mortalidad de 3,2, muy significativamente aumentado, con independencia de complicaciones arterioescleróticas establecidas.

Resultados similares se observaron en otros estudios como el de Jensen et al. [Jensen] con un aumento del RR ajustado de enfermedad CV de 3,5 en los pacientes hipertensos que presentaban microalbuminuria (MAU) frente a los hipertensos no MAU, o el de Bigazzi et al. [Bigazzi] con un RR de eventos CV y renales muy significativamente elevado (9.3), superior al conferido por otros factores de riesgo como la HTA y la hipercolesterolemia.

Un metaanálisis publicado en Lancet por Matsushita et al. de 14 grandes estudios incluyendo más de 100.000 pacientes, demostró que la albuminuria se asociaba linealmente con riesgo aumentado de mortalidad CV y total, sin umbral definido, y que la $TFGe < 75 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ se asociaba también con mortalidad aumentada; sin embargo no se observó evidencia de interacción entre ambos factores. [Matsushita 2010].

Se encontraron similares resultados en el estudio de intervención ADVANCE [Ninoyimba], realizado en más de 10.000 pacientes con DM2 seguidos durante un promedio de 4.3 años; tanto la presencia de albuminuria como la de la $TFGe < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ se asociaban de forma independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares y renales, sin evidencia de interacción. Los pacientes que presentaban ambos factores de riesgo tenían un RR de 3,2 para eventos CV y de 22.2 para eventos renales, en comparación con los que no presentaban ninguno de estos factores.

El tratamiento antihipertensivo, especialmente si incluye BSRA, ha demostrado en diversos estudios ser capaz de evitar la aparición de microalbuminuria (estudios BENEDICT [Ruggenenti 2004], ADVANCE [Patel 2007], ROADMAP [Menne 2012]), prevenir la evolución de microalbuminuria a macroalbuminuria o incluso revertir la microalbuminuria a normoalbuminuria (estudios IRMA II [Parving 2001], ADVANCE [Patel 2007]) y prevenir la evolución a IRT (CSG [Lewis 1993], RENAAL [Brenner], IDNT [Lewis 2001]).

La reducción de la albuminuria se ha asociado a reducción del RCV en algunos estudios como: LIFE [Ibsen] y AASK [Wright 2002], pero no en todos (IDNT [Lewis 2001], RENAAL [Brenner], IRMA II [Parving 2001]). Con respecto a la reducción de microalbuminuria, tanto en estudios de observación [Araki] como en estudios aleatorizados de intervención (BENEDICT-B) [Ruggenenti 2011 B] se ha objetivado una reducción muy significativa del riesgo de eventos CV y renales, en los pacientes que revirtieron a normoalbuminuria, independientemente del tratamiento asignado y del control de PA y control metabólico.

1.6.3 Hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica

El metaanálisis de Bakris, sumando once estudios realizados en pacientes con nefropatía diabética, demostraba también una clara correlación lineal entre el nivel de presión arterial alcanzado y la velocidad a la que progresa la insuficiencia renal [Bakris 2000].

Pero previamente, el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) señalaba la asociación (como una variable continua) de los valores históricos de presión con la aparición de disfunción renal, incluso dentro de los límites considerados normales de presión arterial (< 140/90 mmHg) en pacientes hipertensos esenciales [Muntner].

Rosansky y cols [Rosansky] también señalaron que, aunque la pérdida de función renal era comparativamente mayor en los enfermos hipertensos comparados con los controles normotensos, en estos últimos la pérdida de función renal también se correlacionaba con la media de la presión arterial a lo largo del tiempo. La conclusión final era que, incluso niveles de presión arterial < 140/90 mmHg podían ser deletéreos para la función renal. Otros estudios confirman esta visión [Siewert-Delle].

El estudio AASK [Wright 2002] (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) que tenía un diseño factorial con diversos tratamientos (CA, BB e IECA) y dos objetivos de PA (entre 102 y 107 mmHg y < 92 mmHg de PAM) no encontró diferencia en la progresión de la insuficiencia renal, pero sí encontró una significativa mayor reducción de la proteinuria en el grupo con menor PAM. Sin embargo, no todos los estudios son coincidentes en este sentido, el estudio REIN-2 no demostró mejoría del pronóstico de la función renal tras intensificar el control de la PA con un CA en pacientes que ya eran tratados con IECA [Ruggenenti 2005].

1.6.4 Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus tipo 2

En pacientes hipertensos de alto riesgo con DM y/o IRC, las guías más utilizadas incluyendo las europeas de 2003 [ESH-ESC 2003] y 2007 [Mancia 2007 B] recomendaban una diana terapéutica de 130 mmHg de PAS en el tratamiento antihipertensivo; sin embargo la aparición de nuevas evidencias hicieron que se modificaran estos objetivos, en la reevaluación de las guías (2009 [Mancia 2009]) y en las actuales (2013 [Mancia 2013]), cuyas dianas terapéuticas son 140/90, iguales a las de la generalidad de pacientes hipertensos.

En el estudio ACCORD [Cushman], el tratamiento intensivo de la HTA en pacientes DM2 con un objetivo de PAS <120mmHg no logró reducir el riesgo cardiovascular, y la mortalidad aumentó discretamente en el grupo de tratamiento intensivo, aunque es cierto que se redujeron las tasas de ictus.

De manera semejante, en el estudio ABCD [Schrier], la reducción intensiva de la PA en pacientes DM tipo 2 (tanto hipertensos como normotensos) durante un seguimiento de 5 años, no se tradujo en una reducción del RCV global, aunque sí se observó una reducción significativa de la incidencia de ACV, además se redujo la progresión de la retinopatía diabética y el riesgo de desarrollar macroalbuminuria.

En el estudio ROADMAP [Menne 2012], el tratamiento intensivo de la hipertensión en pacientes DM tipo 2, con PA inferior a 130/80 mmHg logró reducir significativamente la incidencia de microalbuminuria pero no se tradujo en reducciones del RCV; de hecho, en los pacientes con enfermedad coronaria preexistente se observó un aumento discreto, pero significativo, de la mortalidad cardiovascular [Haller].

1.6.5 Objetivos de control tensional

La diana tensional de tratamiento antihipertensivo continúa siendo motivo de controversia, especialmente en grupos considerados de mayor riesgo, como los pacientes diabéticos o nefrópatas, y también en los ancianos. Las evidencias más recientes no apoyan con claridad un objetivo tensional más bajo para los pacientes diabéticos ^[Haller], aunque los sujetos con riesgo más elevado de ACV tal vez podría beneficiarse de ello ^[Cushman // Schrier].

Otros estudios realizados en pacientes de alto riesgo no necesariamente diabéticos, como el ONTARGET ^[Mann] y NAVIGATOR ^[The Navigator Study Group], tampoco demostraron reducciones significativas del riesgo CV mediante el tratamiento intensivo; el conjunto de estos estudios obligó al replanteamiento de los objetivos terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión en pacientes de riesgo, aunque no excluye que un grupo concreto de pacientes pueda beneficiarse de tratamiento intensivo, puesto que en general se siguen obteniendo reducciones del riesgo de ictus.

En el caso de los pacientes ancianos no existen tantas evidencias para el establecimiento del objetivo terapéutico. En el estudio JATOS ^[Hayashi 2010] no se observaron diferencias significativas para riesgo CV con objetivos terapéuticos aleatorizados a 140 y 160 mmHg para la PAS, por lo que en las guías actuales ^[Mancia 2013] se recomienda un tratamiento farmacológico cuando la PAS en $\gt 160$ mmHg, aunque puede considerarse también en el rango de 140-160 mmHg si es bien tolerado.

Aunque en las actuales recomendaciones ^[ESH-ESC 2003// JNC 7] el objetivo de control de PA en pacientes hipertensos con DM-2 no es inferior al de la población hipertensa general (140/90 mmHg), disponemos de ciertas evidencias favorables a objetivos más bajos cuando se trata de pacientes con proteinuria $\gt 1\text{g}/24\text{ h}$ ^[Neal// Ogden]. Estas evidencias se basan en los resultados del estudio MDRD ^[Pettinger] donde se realizó una aleatorización factorial construyendo cuatro grupos de seguimiento según la dieta indicada y el nivel de presión arterial objetivo (PAM $\lt 92$ mmHg —equivalente a 125/75 mmHg— o PAM $\lt 107$ mmHg —equivalente a 140/90 mmHg—).

El resultado final demostró una diferencia significativa en el ritmo de pérdida de función renal entre ambos objetivos de presión arterial, pero solamente en los enfermos con proteinuria $\gt 1\text{ g}/\text{día}$.

Subestudios del MDRD ^[Hebert] han sugerido que los pacientes con insuficiencia renal podrían beneficiarse de un objetivo de PAM menor de 98 mmHg (130/80 mmHg) aún cuando la proteinuria no fuese $\gt 1\text{ g}/\text{día}$. La última publicación del estudio sugiere que el beneficio de reducir la PAM por debajo de 92 mmHg es semejante para todos los enfermos y no solamente para aquellos con proteinuria $\gt 1\text{ g}/\text{día}$. Por otra parte, un reciente análisis del estudio AASK ^[Bloch] en seguimiento a largo plazo sugiere que el objetivo de PA de 130/80 puede ser beneficioso para los pacientes con macroproteinuria al inicio, pero no para el resto de los pacientes.

1.7 Elección de fármacos

Otra cuestión es si las diversas clases de antihipertensivos pueden actuar de forma diferente sobre la prevención primaria y secundaria de la enfermedad renal. Se ha postulado un teórico efecto beneficioso de los agentes que bloquean el eje renina-angiotensina al dilatar la arteriola glomerular eferente, reduciendo de esta manera la presión intraglomerular renal, puesto que los receptores AT₁ de angiotensina II están localizados de forma preferente a dicho nivel; en el caso de los IECA este efecto puede estar reforzado por la activación local del sistema de bradiquinina [Matsuda]. Esta propiedad podrían tenerla también los nuevos calcioantagonistas de la última generación como, por ejemplo, el manidipino [Robles 2006].

Sin embargo, cualquier reducción sistémica de la presión arterial puede reducir la pérdida de proteínas aunque los efectos sobre la presión intraglomerular y la fracción de filtración sean diferentes [Hemmelder].

De hecho, en el estudio ALLHAT la mayor reducción de la PA en el grupo tratado con amlodipino puede justificar en parte el mayor efecto nefroprotector comparado con lisinopril [ALLHAT//Wright 2005]. De la misma manera, en el estudio ASCOT-BPLA el grupo tratado con amlodipino mostró una menor incidencia de disfunción renal que el grupo tratado con atenolol, pero existía una diferencia muy significativa en las PA de ambos grupos. No obstante, hay que señalar que el fármaco de segunda línea en el grupo amlodipino era un IECA, el perindopril (lo recibía un 58% del grupo) y esto pudo influir en los resultados [Dahlof 2005].

Todo ello no excluye que, a niveles semejantes de PA, el bloqueo del eje renina-angiotensina pueda tener un valor antiproteinúrico y/o nefroprotector añadido.

1.7.1 Papel de los bloqueantes del sistema renina angiotensina

El efecto clínico de los IECA y ARA II ha sido evaluado en múltiples estudios. En el caso particular de los IECA se han realizado hasta ahora cinco metaanálisis recogidos en la siguiente **tabla 1**, todos ellos incluían pacientes con nefropatía diabética y con otras formas de enfermedad renal, predominando estos últimos [Kshirsagar// Gansevoort// Jafar// Giatras// Casas].

Pacientes Objetivo			Reducción RR	Reducción PA*
Gasenvoort	1.124	Proteinúria	38%	-0,5%
Giatras	1.594	IRCT	42%	-4,9/-1,2
Kshirsagar		Proteinuria/IRCT	65/40%	-0,5% (MAP)
Jafar	1.860	Progresión IRC/IRCT	55/56%	-4,5/-2,3
Casas	37.089	Progresión IRC/IRCT	29/17%**	-0,97/+0,23

Tabla. 1: Meta-análisis con IECA en enfermedad renal

Tomados en conjunto no es posible asegurar que haya un efecto específico de los IECA sobre la progresión de la enfermedad renal más allá del control de la PA.

Lo mismo ocurre con los ARA II. En este caso, existen diversos trabajos que demuestran un efecto protector de la función renal y reductor de la microalbuminuria y proteinuria, en pacientes de nefropatía diabética que parece superior a otros grupos terapéuticos dentro de los mismos niveles de presión arterial [Brenner// Lewis 2001// Parving 2001].

Sin embargo, el metaanálisis de Zanchetti y Ruilope no demostraba ningún beneficio más allá del control de la PA entre los diversos tratamientos realizados, aunque sí demostraba un mayor beneficio en los pacientes en los que se conseguían niveles inferiores de PA [Zanchetti 2002].

Un metaanálisis más reciente publicado en *Diabetología* por Vejakama et al. 2012 [Vejakama] analiza los 28 estudios disponibles que comparan la monoterapia con un BSRA con otros tratamientos, para los resultados de renoprotección: ERT, doblamiento de creatinina sérica, progresión a microalbuminuria, progresión a macroalbuminuria y regresión de albuminuria. El tratamiento con BSRA reducía en un 33% el RR de doblamiento de la creatinina, el 30% de la progresión a microalbuminuria, y el 16% la regresión de la albuminuria con respecto a los otros tratamientos, todo ello de forma significativa. Se observaron también reducciones de riesgo para la ERT y para la regresión de la microalbuminuria pero sin alcanzar la significación estadística. No existían diferencias en cuanto al control de la PA por lo que los autores concluían que los beneficios eran independientes del efecto antihipertensivo.

Alrededor del 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 acaban presentando microalbuminuria en un plazo de 10 años tras el diagnóstico inicial de la enfermedad. Sin un tratamiento específico, un 20%-40% de estos pacientes progresaría a nefropatía y finalmente a enfermedad renal en fase terminal [Weir]. La presencia de microalbuminuria es el factor de riesgo predictivo más importante de la lesión renal [Tobe].

La inhibición del sistema renina-angiotensina es pues, un tratamiento de primera línea lógico en el manejo de los pacientes con diabetes e hipertensión, en especial los que presentan microalbuminuria [ESH-ESC 2003// Chobanian 2003 A].

El sistema renina-angiotensina está implicado en el deterioro de la función renal en la nefropatía diabética. En la enfermedad renal crónica en estadio 3-4 con micro o macroalbuminuria [Lewis 2001// Brenner], tanto IECAS como inhibidores de los receptores de angiotensina pueden reducir la excreción urinaria de albúmina. El tratamiento en estadios iniciales puede ser beneficioso puesto que los IECAS retrasan la aparición de microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM-2 y función renal normal [Ruggenenti 2004].

El tratamiento de la hipertensión arterial se acompaña de una menor incidencia de disfunción renal. La reducción de la presión arterial es el elemento fundamental del tratamiento para impedir, o al menos enlentecer, la progresión de la enfermedad renal cualquiera que sea su origen, hipertensivo o de otra clase, y particularmente la nefropatía diabética. El control estricto, posiblemente con objetivos inferiores a los usados para la población general hipertensa, parece mejorar los resultados del tratamiento y puede ser por tanto recomendable en todos los pacientes con insuficiencia renal. Es posible que el bloqueo del eje renina-angiotensina, siempre que se alcancen niveles de presión arteriales similares, pueda tener efectos antiproteínúricos y nefroprotectores añadidos. En consecuencia, este tipo de fármacos deben ser seleccionados como primer tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con nefropatía. El objetivo fundamental del tratamiento será no obstante, la reducción de la presión arterial, puesto que de ello se derivan beneficios renales y sistémicos, y no el bloqueo del eje renina-angiotensina [Robles 2007].

Aunque todos los fármacos antihipertensivos reducen los valores de PA, solamente algunos de ellos aportan un efecto beneficioso adicional que va más allá de las reducciones de PA.

1.7.2 Papel de los calcioantagonistas

Los CA constituyen una buena opción para una combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina (BSRA) [Krause] que son el tratamiento de primera línea en esta población de pacientes.

El perfil metabólico es un aspecto relevante de los fármacos antihipertensivos, y en todos los ensayos clínicos controlados realizados hasta la actualidad, se ha podido demostrar que los CA tienen un efecto neutro sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Por tanto, en los hipertensos con hiperlipidemias, y en los hipertensos con DM-2 cuyo tratamiento inicial con ARA II ^[Stuveling] o con IECAS ^[Shlipak 2002] no consiga reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg, los fármacos de elección para asociar a los primeros son los CA ^[HOPE].

Sin embargo, no todos los CA tienen los mismos efectos. Aunque las dihidropiridinas (DHP) pueden alcanzar una reducción significativa de la PA, la mayoría de ellas no logran producir una reducción consistente de la excreción urinaria de albúmina. Esta observación puede estar relacionada con la relajación selectiva por estos fármacos de las arteriolas aferentes con un aumento relativo de la presión intraglomerular, dado que los CA clásicos bloquean casi exclusivamente los canales de calcio tipo L que no están presentes en las arteriolas eferentes ^[Watanabe]. Cabe prever que, las dihidropiridinas (DHP) de aparición más reciente, como el manidipino, capaces de bloquear los canales T presentes en las arteriolas eferentes superen este inconveniente ^[Richard// Hirakata// Martínez Martín 2007].

Grandes ensayos clínicos, como LIFE ^[Dahlöf 2002] (ARA-II vs β -bloqueante) o ASCOT ^[Dahlöf 2005] (calcioantagonista + IECA vs β -bloqueante + tiazida) han demostrado la superioridad de los «nuevos» fármacos frente a los convencionales, tanto en términos de morbi-mortalidad cardiovascular como de incidencia de DM-2. Múltiples ensayos han demostrado que los tratamientos basados en IECAs, ARA-II y CA reducen la incidencia de diabetes en los pacientes hipertensos en comparación con los basados en β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos ^[Padwal].

En la década de los 80 se introdujeron los primeros CA, y desde el principio se estableció que su perfil metabólico era favorable ^[Pollare]. Sin embargo, eran fármacos de vida corta, con múltiples inconvenientes (como el descenso brusco de la presión arterial, la activación simpática, taquicardia, el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno...).

Existen múltiples estudios no aleatorizados (donde se asignaron CA a los sujetos con patología de mayor gravedad) y se encontró una mayor incidencia de infarto de miocardio en los pacientes tratados con estos fármacos ^[Psaty], así que a mediados de los 90 se les atribuyó un aumento de la mortalidad, hemorragia gastrointestinal, cáncer, etc.

Incluso algunos autores desaconsejaron el empleo de CA en pacientes diabéticos hipertensos ^[Psaty].

Solo fue cuando estuvieron disponibles datos de grandes ensayos aleatorizados, cuando quedó demostrada la efectividad y seguridad del tratamiento con los CA ^[Pahor].

Se ha observado que, el tratamiento con CA DHP no reduce la excreción de albúmina en la misma medida que otros fármacos con una acción antihipertensiva equivalente; la albuminuria puede incluso aumentar ^[Chan], lo que se atribuye a un aumento relativo de la presión intraglomerular debido a una vasodilatación selectiva de las arteriolas aferentes por estos fármacos.

En un estudio aleatorizado (ABCD) los pacientes con DM-2 e hipertensión tratados con nisoldipino tuvieron una incidencia de IAM muy superior a la de los tratados con enalapril ^[Estacio], lo que probablemente está relacionado con la brusca hiperactivación simpática que provoca dicho fármaco (que no llegó a comercializarse en nuestro mercado).

Ya en los años 90 se introdujo una nueva generación de CA con una vida más prolongada y con una menor activación simpática; los grandes ensayos con estos fármacos han resultado favorables, y los resultados de morbi-mortalidad cardiovascular sistemáticamente iguales o

superiores a los fármacos con los que se han comparado, con resultados especialmente favorables en la prevención del ictus [Turnbull].

Pero, es en el caso de los pacientes diabéticos hipertensos, cuando los CA han demostrado neta superioridad frente a los tratamientos convencionales.

Véase en el ensayo HOT [Hansson 1998], con 18.790 pacientes hipertensos esenciales tratados con una pauta escalonada basada en felodipino, el tratamiento en hipertensos no diabéticos no demostró una reducción significativa de la morbi-mortalidad cuando la presión diastólica diana se redujo de 90 a 80 mmHg, mientras que en el subgrupo de los 1.501 pacientes diabéticos se observó una reducción del 51% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares ($p < 0,005$) y del 66% de la mortalidad global ($p < 0,01$).

En el ensayo SYST-EUR [Tuomilehto], con pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada tratados con una pauta basada en nitrendipino, en el subgrupo de los 492 pacientes diabéticos se observaron reducciones espectaculares de riesgo relativo: 69% para los eventos cardiovasculares, 73% para los ictus, 63% para los infartos de miocardio, 55% para la mortalidad global, 76% para la mortalidad cardiovascular y 33% para la proteinuria, todas ellas muy significativas. En cambio, para los 4.203 no diabéticos, las reducciones fueron del 26% para los eventos cardiovasculares, 38% para los ictus, 21% para los infartos de miocardio, 6% para mortalidad global, 13% para la mortalidad cardiovascular y 20% para la proteinuria (siendo solo significativas las dos primeras). En ambos ensayos, el tratamiento intensivo de los pacientes diabéticos basado en un CA, consiguió que sus tasas de eventos y muerte cardiovascular se hicieran equivalentes a los de los no diabéticos.

El subgrupo de pacientes diabéticos ha sido analizado de forma preespecificada en el estudio ACCOMPLISH [Weber], que comparaba las combinaciones fijas de benazepril más amlodipino vs benazepril más HCTZ, en pacientes hipertensos de alto riesgo. Al igual que en los estudios previamente mencionados, la combinación de BSRA con CA tuvo resultados ligeramente más favorables en el grupo de pacientes DM, que en el conjunto de los hipertensos.

Mientras que en estos últimos, el RR para el objetivo principal (muerte CV y eventos CV principales: infarto, ACV; parada cardíaca con resucitación, hospitalización por angina y revascularización coronaria) fue del 18%, para el subgrupo de pacientes diabéticos este RR fue del 21% ($p=0,003$, $n=6946$), y para el subgrupo de pacientes diabéticos de alto riesgo con evento CV previo, este RR fue del 23% ($p=0,007$, $n=2842$). Estos resultados apoyan el efecto especialmente favorable de la combinación de BSRA y CA en pacientes diabéticos, sobre todo en los de alto riesgo.

En el estudio ASCOT [Ostergren] (comparación de un tratamiento basado en amlodipino con adición de perindopril vs atenolol, con adición de bendroflumetazida en pacientes hipertensos de alto riesgo), también se ha analizado los resultados del subgrupo de diabéticos ($n=5137$); globalmente se observó una reducción de riesgo del 16% con la combinación basada en CA vs la combinación basada en BB, pero no se observó una mayor reducción del riesgo en el subgrupo de pacientes diabéticos para la enfermedad coronaria; sin embargo se apreciaron RR significativamente mayores en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos para el ACV (RR 25%, $p=0,017$), la enfermedad arterial periférica (RR 48%, $p=0,004$) y para la revascularización no coronaria (RR 57%, $p < 0,001$). No todos los pacientes tratados con amlodipino necesariamente estaban tratados con perindopril, pero como los anteriores, este ensayo sugiere resultados especialmente favorables en la combinación CA y BSRA en pacientes diabéticos, aunque en este caso no específicamente para la enfermedad coronaria, sino para el ACV y la arteriopatía periférica.

En la actualidad, los CA son un grupo terapéutico de indiscutible utilidad para el tratamiento de la hipertensión; no superado en la prevención del ictus, y con resultados similares a los otros grupos en la prevención de otros eventos cardiovasculares y de la muerte de causa cardiovascular [Turnbull]; y por su excelente tolerancia desde el punto de vista metabólico, son claramente preferibles a los tratamientos convencionales en el tratamiento de la hipertensión de los pacientes diabéticos.

Es previsible que los pacientes no diabéticos, pero afectados de síndrome metabólico, puedan beneficiarse igualmente del tratamiento con CA, pero todavía apenas existe evidencia en este sentido.

Hasta la fecha, no se han realizado grandes ensayos aleatorios en estos pacientes, y solamente en el ASCOT-BPLA [Dahlöf 2005] se ha analizado específicamente un subgrupo de pacientes hipertensos con síndrome metabólico, con el resultando de una reducción de riesgo cardiovascular con el tratamiento basado en un CA similar a la observada en los pacientes sin síndrome metabólico.

1.7.2.1 Papel del manidipino

Manidipino (junto a benidipino, nilvadipino y efonidipino) pertenece a una nueva generación de CA DHP que se caracterizan porque bloquean aproximadamente por igual los canales de calcio tipo L y tipo T, mientras que todos los anteriormente disponibles bloquean de forma casi exclusiva los canales tipo L [Watanabe].

Los canales tipo L se activan típicamente por despolarizaciones intensas, causando un flujo prolongado de iones de calcio, mientras que los tipo T, se activan por despolarizaciones débiles que causan un flujo transitorio.

El tono del músculo liso arterial depende en general de la actividad de los canales L, con algunas excepciones importantes. Las arteriolas eferentes glomerulares no presentan canales L, por lo que su tono depende de los canales T [Hayashi 2003], además de los receptores AT₁ de angiotensina II.

A diferencia de los CA convencionales, que dilatan solamente las arteriolas aferentes y tienden a aumentar la presión intraglomerular, y por tanto la excreción de albúmina, manidipino dilata también las arteriolas eferentes y reduce la presión glomerular. Por este motivo, manidipino produce, solo [Foogari 2005 A] o en asociación con BSRA [McKeage], reducciones drásticas de la excreción de albuminuria, muy superiores a las que se pueden obtener con CA convencionales.

Con la excepción de las arteriolas eferentes (y posiblemente las pulmonares) [Rodman], los canales T tienen poca influencia sobre la hemodinámica y el tono vascular.

En general, estos canales no se expresan en las células quiescentes, sino durante la proliferación (fase G₁/S) [Richard]. Su estimulación tiene efectos determinantes sobre el metabolismo celular, estimulando la producción de múltiples factores de vasoconstricción, proliferación, inflamación, fibrosis, y desencadenando la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona locales [Wagner].

Estudios básicos y clínicos, han demostrado que manidipino bloquea la producción de estos factores. (Tabla 2)

Abreviatura o denominación internacional	Denominación en español	Referencia
ET-1	Endotelina-1	[Hirakata]
AP-1	Proteína Activadora-1	[Sugiura]
CREB	Enlazador del Elemento de Respuesta a AMP cíclico	[Sugiura]
NFκ-B	Factor Neutro Kappa-B	[Hayashi 2000]
Fibronectin	Fibronectina	[Yoshiyama]
TGF-β1	Factor de Crecimiento Transformante Beta-1	[Wagner// Fogari 2007]
Renín	Renina	[Toba 2005]
ACE	Enzima de Conversión de Angiotensina	[Wagner]
Angiotensín II	Angiotensina II	[Limura// Fogari 2007]
Aldosterone	Aldosterona	[Roth]
NADPH-oxidase	Nicotinamida Adenín Dinucleótido Fosfato Oxidasa	[Roth]
c-fos	Oncogén c-fos	[Roth]
c-jun	Oncogén c-jun	[Roth]
IL-1 β	Interleukina-1-beta	[Roth]
G/M-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos	[Roth]
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular-1	[De Siati// Fogari 2005 B // Toba 2006]
VCAM-1	Molécula de Adhesión Vascular de Células-1	[De Siati// Fogari 2005 B // Toba 2006]
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Macrófagos-1	[Fogari 2005 B// Suzuki// Toba 2006]
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral-alfa	[Fukuzawa// Martínez Martín 2005]
CRP	Proteína C reactiva	[Limura//Fogari 2005 B// Martínez Martín 2005]
8-epi-PGF2α	F-2 isoprostano	[De Siati]
HMG-CoA-R	Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A Reductasa	[Roth]
O ₂	Anión Superóxido	[Toba 2006]
LOX-1	Receptor para LDL-oxidada	[Toba 2006]
PAI-1	Inhibidor de la activación del plasminógeno	[Fogari 2005 B]

Tabla. 2: Factores de inflamación, proliferación, vasoconstricción, fibrosis, oxidación, adhesión celular y proateroscleróticos inhibidos por manidipino.

Por lo tanto, el bloqueo de los canales T con manidipino puede implicar importantes ventajas no hemodinámicas sobre el tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas convencionales.

Las implicaciones clínicas de todos estos resultados, son difíciles de calibrar, puesto que la investigación clínica va muy por detrás de la básica en este campo.

Pero existe un ensayo clínico a largo plazo que ha mostrado que la reducción de la hipertrofia cardíaca con manidipino es superior a la obtenida con lisinopril, aunque la reducción tensional fue similar [Fogari 2005 A].

Por lo tanto, deben estar implicados factores no hemodinámicos en el efecto antihipertrófico superior de manidipino frente a lisinopril, a pesar de que el IECA tiene efectos no hemodinámicos propios muy positivos (bloqueo de sistemas renina-angiotensina-aldosterona intracardiacos, implicados en proliferación y fibrosis, etc.) y está considerado como un tratamiento recomendado en la hipertrofia cardíaca. Estos datos sugieren importantes ventajas no hemodinámicas del bloqueo de los canales T con manidipino sobre el tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas convencionales.

Puesto que los bloqueantes del SRA dilatan preferentemente las arteriolas eferentes, sus efectos hemodinámicos deberían superponerse con los de manidipino y otros calcioantagonistas con acción bloqueante de los canales de calcio tipo T; la sinergia observada difícilmente se justifica desde este aspecto puramente hemodinámico. Sin embargo, el bloqueo de canales T tiene efectos inhibidores sobre múltiples mediadores de inflamación, proliferación, fibrosis, etc. que pueden justificar un importante efecto protector no hemodinámico, añadido al bien conocido efecto hemodinámico [Hayashi 2005]. (Figura 3)

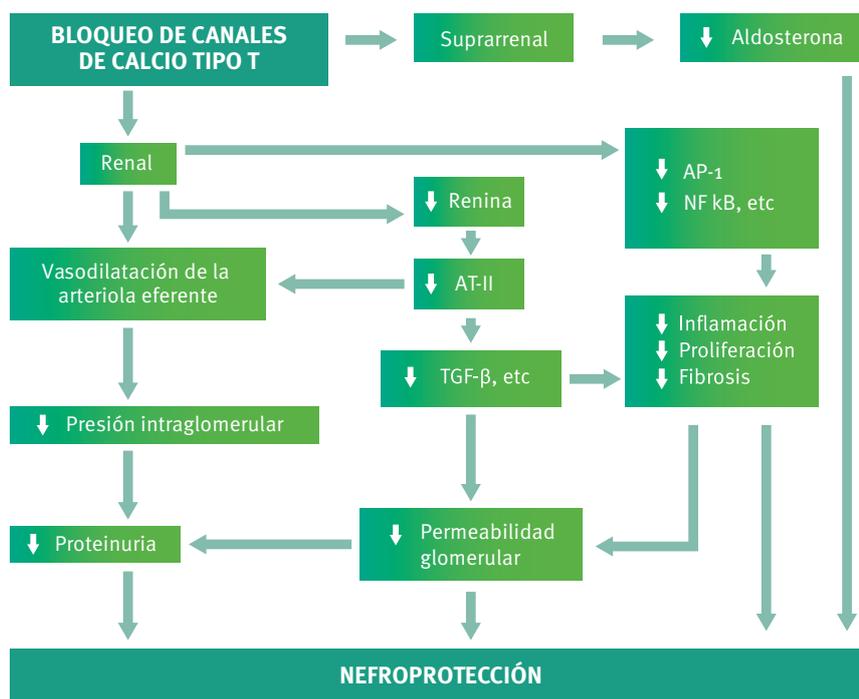


Figura 3: Mecanismos de nefroprotección asociados al bloqueo de los canales de calcio tipo T

Un estudio reciente ^[Oshimura] en cultivo de podocitos sometidos a hiperglucemia y elevadas concentraciones de albúmina glicosilada, demostró que tanto candesartán como manidipino a dosis farmacológicamente relevantes, aumentaban la expresión de mRNA mensajero para nefrina y la producción de nefrina, a la vez que reducían la tasa de apoptosis de los podocitos; sin embargo, la combinación de ambos fármacos tenía un efecto protector muy superior al de cualquiera de ellos por separado. Este estudio demuestra el efecto nefroprotector sinérgico de manidipino y bloqueantes del SRA mediante mecanismos no hemodinámicos.

1.8 Combinaciones de tratamientos

Para el tratamiento de HTA en pacientes diabéticos, las guías tanto del 2003, 2007, como las de 2013, recomiendan los BSRA como fármacos de primera elección en diabéticos hipertensos; las del 2013 se pronuncian en contra de la combinación de dos fármacos de este mismo grupo (IECA +ARAII).

En los ensayos de tratamiento de HTA de pacientes DM-2, se observa que la gran mayoría de pacientes precisa más de un fármaco para el control de la HTA.

Las guías europeas no se pronuncian explícitamente sobre el segundo fármaco, pero en cambio, las guías británicas de HTA más recientes (NICE 2011) ^[Krause] sí que se pronuncian por la combinación de un BSRA con un CA DHP, relegando a 3ª línea a otros fármacos como los diuréticos tiazídicos y los betabloqueantes (BB).

A favor de la combinación de BSRA y CA DHP existen múltiples líneas de evidencia.

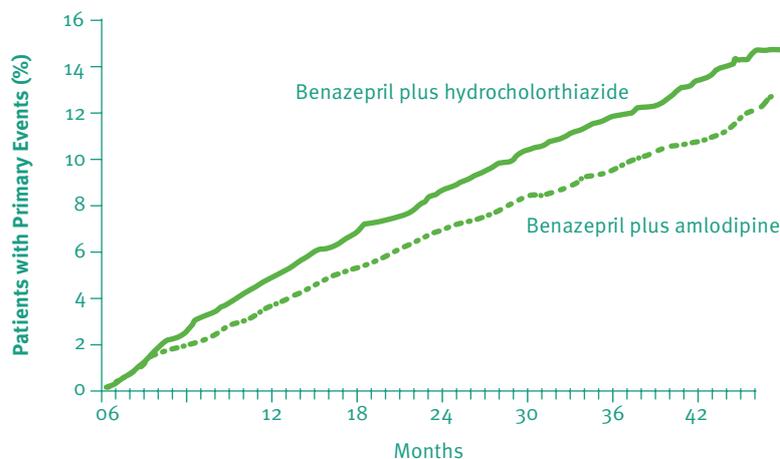
Los CA son muy eficaces como antihipertensivos, no tienen efectos metabólicos desfavorables (a diferencia de los tiazídicos y BB), su tolerancia es buena en monoterapia, pero sobre todo la combinación con BSRA mejora dicha la tolerancia, con disminución de la incidencia y severidad de los edemas (efecto adverso más frecuente) ^[Fogari 2005 C], además la combinación con BSRA puede impedir la activación del sistema nervioso simpático o el aumento de la presión intraglomerular, que también puede producirse con los CA DHP.

Pero sobre todo, estas combinaciones han demostrado reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad en comparación con otras combinaciones, incluso cuando no existen diferencias significativas en el grado de control de la PA.

El primer gran ensayo en el que esto se observa, es en el ASCOT-BPLA ^[Dahlöf 2005], con una población de 19.257 pacientes hipertensos de alto riesgo, en el que se comparaban dos ramas de tratamiento, una basada en amlodipino con adición de perindopril en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes, y otra basada en atenolol con adición de bendroflumetazida en aproximadamente la misma proporción de pacientes; pese al control semejante de PA en los dos grupos, se redujo significativamente el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, ACV y eventos coronarios, en el grupo tratado con CA DHP vs el grupo tratado con BB.

Con mayor nitidez se observa la ventaja de esta combinación en el estudio ACCOMPLISH ^[Jamerson 2008], con una población de 11.506 pacientes hipertensos de alto riesgo, en el que se compararon dos ramas de tratamiento, una de ellas recibió una combinación fija de benazepril y amlodipino y la otra una combinación fija de benazepril e HCTZ.

Ambas combinaciones fueron bien toleradas y altamente eficaces, logrando el control de aproximadamente el 80% de los pacientes sin diferencia significativa en los niveles de PA alcanzados. Para el objetivo principal de eventos cardiovasculares y mortalidad, se observó una reducción de riesgo del 19,6% ($p < 0,001$) a favor de la combinación con el CA DHP. (**Figura 4**).



No. at Risk

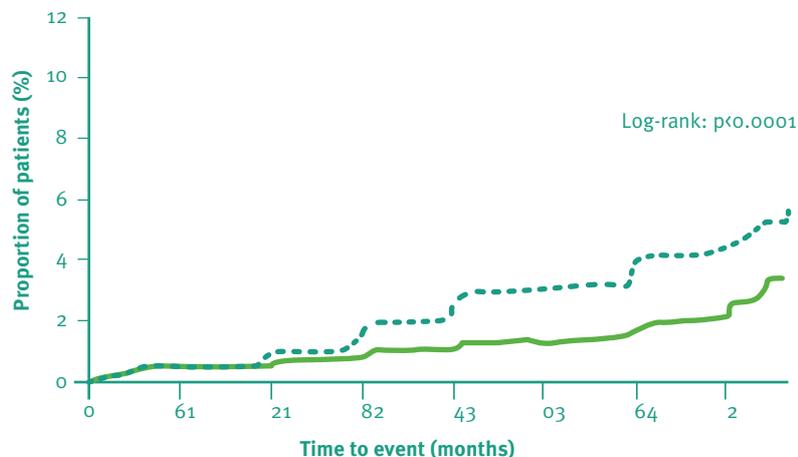
Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390

Figura 4: Resultados para el objetivo principal (eventos cardiovasculares y mortalidad) en el estudio ACCOMPLISH. Se compararon aleatoriamente dos combinaciones fijas: benazepril + amlodipino vs benazepril + HCTZ en 11.506 pacientes hipertensos de alto riesgo.

Se observa una reducción muy significativa del riesgo para los pacientes tratados con la combinación con amlodipino pese que el control de PA es superponible en ambos grupos.

Se han publicado análisis adicionales del estudio ACCOMPLISH que demuestran una reducción relativa de eventos del 23% a favor de la combinación con amlodipino en paciente hipertensos diabéticos de alto riesgo ^[Bakris 2008 A] y del 25% en pacientes con coronariopatía preestablecida ^[Jamerson 2004].

En el estudio ACCOMPLISH (**Figura 5**) se analizó además la progresión de la enfermedad renal ^[Bakris 2010] crónica como objetivo preespecificado, definido como la duplicación del nivel inicial de creatinina plasmática, o la presentación de insuficiencia renal terminal con $FG < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$, precisando diálisis. El grupo tratado con benazepril más amlodipino, presentó aproximadamente la mitad de eventos de progresión de la nefropatía, que el grupo tratado con benazepril más HCTZ. (Reducción de riesgo relativo del 48%, $p < 0,0001$)



— Benazepril plus hydrochlorothiazide (215 events) — Benazepril plus amlodipine (113 events)

No. at Risk

Benazepril plus hydrochlorothiazide	5762	5576	5459	5307	5139	4936	2956	1506
Benazepril plus almodipine	5744	5578	5452	5336	5203	5022	3016	1559

Figura 5: Resultados para el objetivo preespecificado de progresión de enfermedad renal crónica (duplicación de la creatinina inicial o nefropatía terminal) en el estudio ACCOMPLISH. Se compararon aleatoriamente 2 combinaciones fijas: benazepril + amlodipino vs benazepril + HCTZ en 11.506 pacientes hipertensos de alto riesgo.

Se observa una reducción muy significativa del riesgo para los pacientes tratados con la combinación con amlodipino pese que el control de PA es superponible en ambos grupos.

En cuanto a la combinación de manidipino con un BSRA, el principal estudio de que disponemos es el DEMAND ^[Ruggenenti 2011 A], en el que se comparó una combinación fija de delapril y manidipino frente a la terapia antihipertensiva convencional en 380 pacientes DM-2 hipertensos. Para el objetivo principal (progresión de la tasa de filtrado glomerular) no se observaron diferencias significativas; sin embargo se observó una reducción significativa en objetivos secundarios pre especificados: eventos cardiovasculares graves (reducción del riesgo relativo del 83%, $p=0,023$), progresión de la retinopatía (reducción del riesgo relativo del 73%, $p=0,043$) y progresión de la neuropatía (reducción del riesgo relativo del 55%, $p=0,017$); además de mejoría de la sensibilidad insulínica con respecto al grupo de tratamiento convencional ($p=0,03$).

El conjunto de la evidencia disponible, nos muestra que en pacientes hipertensos de alto riesgo, en especial DM-2, la combinación de un BSRA con un CA DHP obtiene beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares renales y muerte, que son independientes de la reducción de PA; para el caso de la combinación con manidipino se observan además beneficios específicos para los diabéticos, con reducción de la progresión de complicaciones microvasculares como: la retinopatía y la neuropatía; junto con una mejora de la sensibilidad insulínica, y reducción de marcadores inflamatorios como la PCR. ^[Martínez Martín 2009// Martínez Martín 2012]

1.8.1 Sensibilidad insulínica y efectos metabólicos

La combinación de CA con BSRA tiene ventajas metabólicas definidas con respecto a combinaciones más habituales como los BRSA y diuréticos tiazídicos. En el estudio STAR [Bakris 2006] se observaba una reducción significativa de la incidencia de DM 2 en pacientes hipertensos prediabéticos tratados con una combinación de verapamil + trandolapril vs losartán + HCTZ; está bien establecido que el riesgo de DM de nueva aparición en el paciente hipertenso tiende a aumentar con BB y diuréticos tiazídicos, mientras que con los CA convencionales, el efecto es neutral y con los BSRA el riesgo se reduce.

Mientras que los CA convencionales tienen efecto neutro sobre sensibilidad insulínica, Manidipino mejora esta sensibilidad [Martínez Martín 2009], y tanto manidipino en monoterapia, como la combinación de manidipino y lisinopril redujeron significativamente la incidencia de DM 2 en pacientes hipertensos prediabéticos vs amlodipino en el estudio MARCADOR [Martínez Martín 2011], por tanto, podemos concluir, que el efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado de manidipino solo o en combinación con BSRA no es neutro, si no favorable. Estudios realizados por Fogari cols. con la combinación de delapril + manidipino vs olmesartán + HCTZ, demuestran mejores resultados con respecto a la sensibilidad insulínica, en pacientes hipertensos obesos no diabéticos [Fogari 2008 A], y con respecto a la hemoglobina glicada en pacientes diabéticos hipertensos [Fogari 2008 B].

Los CA DHP convencionales pueden causar activación simpática y taquicardia refleja; la aparición de edema maleolar también puede estar relacionada con activación simpática [Fogari 2005 C]; CA DHP de última generación como manidipino, tienen un efecto neutro sobre la actividad simpática [Fogari 2000].

1.8.2 Calidad de vida

Por otra parte se ha observado mejoría de la calidad de vida en estudios realizados con la combinación de BSRA y CA DHP; en un estudio que incluyó 5.434 pacientes hipertensos tratados con la combinación de olmesartán y amlodipino se observó mejoría significativa en todos los ítems del cuestionario de calidad de vida empleado (SF-12) con respecto al tratamiento convencional [Bramlage]; en el estudio VITALE [Martínez Martín 2012] se observó también mejoría significativa de la calidad de vida (0,68-0,81 según el índice EuroQoL 5D) al cambiar de una monoterapia de BSRA a una combinación fija de delapril y manidipino. La menor incidencia de edema maleolar que aparece sistemáticamente en los estudios clínicos con manidipino vs amlodipino [Richy], probablemente justifica al menos en parte los mejores efectos sobre calidad de vida de manidipino (con las combinaciones que lo incluyen) vs CA convencionales como amlodipino [Zanchetti 2001 B].

2. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es confirmar el valor adicional de Manidipino, más allá de la reducción de PA, en los pacientes con diabetes e hipertensión, con respecto al control tensional, la reducción de microalbuminuria, la influencia sobre el tono adrenérgico y el control metabólico

Se pueden esperar unos resultados favorables, pues se ha demostrado en estudios previos con manidipino:

- Reducción de la excreción de albúmina.
- Reducción del riesgo de edemas y de activación simpática.
- Mejoría de la sensibilidad insulínica.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 Objetivo primario:

- Reducción de microalbuminuria.

3.2 Objetivos secundarios:

- Seguimiento de la microalbuminuria durante una fase de extensión de 18 meses.
- Efectos sobre PA
- Resultados sobre frecuencia cardíaca
- Efectos sobre el tono simpático
- Cumplimiento de tratamiento
- Tolerabilidad clínica y analítica
- Análisis multivariante
- Cambios en Hemoglobina Glicada
- Necesidades de Insulina
- Progresión de la DM-2 (paso de ADO a insulinización)

3.1 Objetivo primario

3.1.1 Reducción de microalbuminuria.

El objetivo primario de este estudio fue: comparar la eficacia en cuanto a la reducción de la microalbuminuria, de la adición de 20 mg de manidipino frente a 10 mg de amlodipino, al tratamiento de los pacientes diabéticos con hipertensión no controlada y albuminuria, a pesar del empleo a dosis plenas de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II) durante un mínimo de 6 meses.

3.2 Objetivos secundarios

Se efectuó un seguimiento de la microalbuminuria durante una fase de extensión adicional de 18 meses.

Como objetivos secundarios se analizaron además: el control de la PA, la FC, los efectos sobre el tono simpático (estimado mediante la excreción de metanefrina y normetanefrina), el cumplimiento del tratamiento y la tolerabilidad clínica y analítica.

También se hizo un análisis multivariante para valorar el peso relativo de cada factor sobre la variación de la albuminuria.

Se estableció como diana tensional 130/80 mmHg, de acuerdo con las directrices vigentes para los pacientes diabéticos durante el diseño del estudio. [Mancia 2007 A// EHC-ESC 2003// Chobanian 2003^{A1}]. Evidencias más recientes han modificado a la PA objetivo a <140/90 mmHg en la DM-2, de acuerdo con las directrices europeas conjuntas de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESC-ESH 2013). [Mancia 2013]

Puesto que en otros ensayos con Manidipino en hipertensos diabéticos se han observado marcados aumentos de la sensibilidad insulínica y/o mejoras del control metabólico, se realizó un análisis post-hoc sobre los cambios en la HbA_{1c} y la tasa de insulinización, valorando la evolución de las necesidades de insulina en los pacientes tratados con la misma (dosis de insulina recibidas por los pacientes durante el estudio) y la progresión hacia la insulinización en pacientes que inicialmente estaban tratados únicamente con ADO (tasa de insulinización).

4. PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital General de Gran Canaria “Doctor Negrín”, de Las Palmas de Gran Canaria, conjuntamente con el Centro de Atención Primaria de Mútua de Terrassa, “CAP Rambla”, de Terrassa, Barcelona.

Se estudiaron un total de 91 pacientes de ambos sexos (> 30 años) con diabetes tipo 2, hipertensión y microalbuminuria persistente, que habían sido tratados como mínimo 6 meses con un BSRA a dosis máxima recomendada.

Para este estudio en el que se incluyeron 91 pacientes, inicialmente se **reclutaron 179**, de los cuales **86 no reunieron criterios de inclusión/exclusión** (incluyendo 24 que rechazaron firmar el consentimiento informado) y **2 no acudieron a la visita inicial** a pesar de reunir todos los criterios y haber firmado el consentimiento informado. (**Tabla 3**)

Los criterios completos de inclusión y exclusión se detallan a continuación:

Criterios de inclusión:

- ✓ Edad >30 años
- ✓ DM- 2 diagnosticada de acuerdo con los criterios clínicos habituales (glucosa basal >126 mg/dl, o en consulta >200mg/dl o SOG (120´) >200 mg/dl), sin episodios de cetoacidosis, y sin necesidad de insulina en el momento del diagnóstico.
- ✓ HTA diagnosticada de acuerdo con los criterios de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología vigentes cuando se diseñó el estudio (PA>130/80 mmHg) ^[EHC-ESC 2003]. (Actualmente obsoletas, criterio control PA<140/90) ^[Mancia 2013]
- ✓ Control inadecuado de PA (> 130/80 mmHg) a pesar de tratamiento a dosis máxima recomendada de un IECA o ARA II durante un mínimo de 6 meses.
- ✓ Aumento de la excreción urinaria de albumina (> 20 µg/min), pero sin proteinuria manifiesta (< 200 µg/min) persistente durante al menos 6 meses.
- ✓ Los pacientes debían mostrar buen cumplimiento (> 80%) del tratamiento antihipertensivo previo.
- ✓ Buena tolerabilidad a este.
- ✓ Consentimiento informado por escrito.

El empleo de otros fármacos antihipertensivos, como diuréticos y bloqueantes del sistema simpático, se permitió solamente cuando el paciente los había estado tomando anteriormente; no se autorizaron cambios de dosis durante el estudio.

No se autorizaron cambios de tratamiento antihipertensivo durante los primeros 6 meses del estudio, ni el uso de otros CA, ni combinaciones de IECA más ARA II. El resto del tratamiento (antidiabético, hipolipemiante, etc.) se modificó libremente según las pautas clínicas habituales.

71 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión (3 de ellos presentaban además algún criterio de exclusión)

- 2 pacientes tenían control tensional adecuado, PA<130/80.
- 1 paciente fue diagnosticado de diabetes secundaria a pancreatitis crónica, con episodios de cetosis (clínicamente equivalente a DM-1).
- 15 pacientes refirieron cumplimiento irregular del tratamiento.

- En 16 se había detectado microalbuminuria previamente, pero la EUA era normal ($< 20 \mu\text{g}/\text{min}$) al reclutamiento.
- 6 pacientes previamente diagnosticados de microalbuminuria, presentaban ya macroalbuminuria ($> 200 \mu\text{g}/\text{min}$) al reclutamiento. Además, 4 de esos 6 pacientes refirieron cumplimiento irregular del tratamiento antihipertensivo previo.
- 7 pacientes manifestaron problemas de tolerabilidad con el tratamiento antihipertensivo previo: 4 pacientes refirieron tos irreductible por IECA, y 3 edema maleolar severo con CA DHP (distintos de manidipino); uno de ellos había presentado también un episodio reciente de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que requirió hospitalización.
- 24 que no firmaron consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- ✓ Hipersensibilidad conocida, o antecedentes de efectos adversos graves con algún inhibidor del sistema renina-angiotensina o calcioantagonista.
- ✓ Signos de angina inestable o insuficiencia cardíaca descompensada.
- ✓ ACV o IAM en los 30 días previos, obstrucción de flujo de salida del ventrículo izquierdo.
- ✓ Disfunción hepática (aumento > 2 veces de las concentraciones de aminotransferasas séricas o aumento $> 1,5$ veces de la bilirrubina sérica por encima del límite superior de la normalidad).
- ✓ Insuficiencia renal ($\text{Cr} > 1,5 \text{ mg}/\text{dL}$ en varones y $\text{Cr} > 1,4 \text{ mg}/\text{dL}$ en mujeres) o hiperpotasemia ($\text{K}^+ > 5 \text{ mEq}/\text{l}$).
- ✓ Cualquier contraindicación según ficha técnica para la prescripción de manidipino o amlodipino.
- ✓ Mujeres con potencial fértil, que no utilizaran métodos anticonceptivos adecuados, embarazadas, o en periodo de lactancia.
- ✓ Alcoholismo o drogadicción.

18 pacientes presentaban algún criterio de exclusión (de los cuales 3, no reunían algún criterio de inclusión):

- 1 paciente con reciente hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.
- 6 pacientes presentaban niveles de aminotransferasas superiores al doble del límite superior de la normalidad.
- 1 paciente presentaba bilirrubinemia superior al 150% del límite superior de la normalidad.
- 5 pacientes presentaban Cr elevada. (3 varones $\text{Cr} >$ de $1,5 \text{ mg}/\text{dL}$ y 2 mujeres $\text{Cr} > 1,4 \text{ mg}/\text{dl}$).
- 2 pacientes presentaban $\text{K}^+ > 5 \text{ mEq}/\text{l}$.
- 3 pacientes mujeres planeaban embarazo.

El paciente que había presentado episodio reciente de ICC presentaba macroproteinuria; uno de los pacientes con hipertransaminasemia era cumplidor irregular; una de las pacientes con deseo gestacional refería además edemas maleolares severos con calcioantagonista dihidropiridínico.

Como queda reflejado, algunos de los pacientes presentaban más de un criterio de inclusión y/o de exclusión, por lo que el total de los pacientes rechazados para el estudio es inferior a la suma de las causas parciales de inclusión o exclusión. En la **tabla 3** se detallan específicamente.

Pacientes que no reúnen criterios de inclusión (y tampoco presentan criterios de exclusión) N=68	
No DM 2	1
PA bien controlada	2
Cumplimiento Irregular	14
Normoalbuminuria	16
Macroproteinuria	1
Mala tolerabilidad (edemas y/o tos)	6
Macroproteinuria + Cumplimiento Irregular	4
No firmaron consentimiento informado	24
Pacientes que reúnen criterios de inclusión pero presentan algún criterio de exclusión N=15	
Disfunción hepática (hipertransaminasemia o hiperbilirrubinemia)	6
Creatinina elevada	5
Hiperpotasemia	2
Gestación o deseo de embarazo	2
Pacientes que NO reúnen criterios de inclusión Y ADEMÁS presentan algún criterio de exclusión N=3	
Episodio de ICC + macroproteinuria	1
Disfunción hepática + mal cumplimiento	1
Deseo de embarazo + mala tolerabilidad	1
Total de pacientes que no reúnen criterios de inclusión o presentan algún criterio de exclusión 86	

Tabla. 3: Detalle de los pacientes no incluidos en el estudio según criterios de inclusión y exclusión.

El estudio se llevó a cabo cumpliendo las directrices de la Buena Práctica Clínica, y fue aprobado por el comité ético local (Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín).

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio. (**ANEXO 1**)

El estudio se realizó utilizando un diseño PROBE (Prospective, Randomized, Open and Blinded End-Point) ^[Hansson 1992].

Se realizó una asignación aleatoria de los pacientes mediante el generador de números aleatorios del paquete informático de análisis estadístico SPSS 15, con proporción 2:1 en el tratamiento con manidipino 20 mg/día (n=61) o amlodipino 10 mg/día (n=30), manteniendo inalterado el tratamiento antihipertensivo de los pacientes en cuanto a dosis y tipo de fármaco.

En la situación inicial y en cada una de las visitas (semanas 0,12 y 24) de la primera fase

del estudio, se registraron los datos biodemográficos (talla, peso, PA y frecuencia cardiaca), los tratamientos concomitantes, la glucosa plasmática en ayunas, la hemoglobina glicosilada, los iones séricos (Na⁺, Cl⁻, K⁺), el perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, Triglicéridos, LDL calculado según fórmula de Friedewald) y la excreción urinaria de albúmina (media geométrica de tres muestras consecutivas nocturnas ^[Wirta], colección minutada y expresada en µg/min).

Para las determinaciones se utilizaron métodos clínicos estandarizados ^[Supak-Smolcic].

La PA en la consulta se determinó siguiendo las directrices de ESC-ESH 2003 con el empleo de un dispositivo automático validado (OMRON M6). El registro de la PA se llevó a cabo con el paciente sentado y con la espalda apoyada, tras haber estado en reposo durante 5 minutos. Se recomendó a los pacientes que evitaran el consumo de tabaco y de café durante los treinta minutos previos a la determinación de PA. El valor de la PA obtenido en cada visita fue la media de dos determinaciones realizadas con un intervalo entre ellas de al menos dos minutos. Se obtuvo una tercera determinación cuando la diferencia entre las dos lecturas era de 5 mmHg o superior. El control adecuado de la PA se definió como un valor inferior a 130/80 mmHg ^[ESC-ESH 2003].

Para la estimación de la función renal se utilizó la Cr plasmática a las 12 +/-2 semanas y 24 +/-2 semanas de seguimiento, se evaluó también el cumplimiento del tratamiento (utilizando el recuento de comprimidos) y la tolerabilidad (**Tabla 4**), utilizando un cuestionario basado en los efectos adversos listados en las fichas técnicas de manidipino y amlodipino aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

CUESTIONARIO DE TOLERABILIDAD:

¿Ha presentado usted desde que comenzó el tratamiento actual para la presión arterial alguno de los siguientes síntomas?

(si es así márkelo con una X)

- Hinchazón (edema) de los tobillos
- Dolores de cabeza frecuentes
- Sensación de vértigo
- Sensación de mareo
- Tos seca durante más de 7 días
- Sofocos, sensación de calor
- Palpitaciones
- Hormigueos
- Taquicardias
- Dolor en el pecho
- Sensación de ahogo
- Cistitis o infección de la orina
- Náusea y/o vómitos
- Estreñimiento
- Diarrea
- Dolor de estómago o de tripa
- Sequedad de boca
- Catarro de nariz o garganta
- Urticaria o habones y picor en la piel
- Piel enrojecida
- Ictericia (piel amarilla)
- Cansancio
- Aumento del sueño
- Pérdida del apetito
- Descamación de la piel

Si ha notado algún otro síntoma no mencionado aquí por favor descríballo:

¿Cree que alguno de los síntomas que refiere está relacionado con la medicación para la presión arterial?

Si es así, ¿Cuáles?

Tabla. 4: Cuestionario de tolerabilidad

En la visita 0 y después de 24 +/-2 semanas de seguimiento, se determinaron las concentraciones de metanefrina/creatinina en muestras de orina nocturna. Puesto que más del 95% de las metanefrinas se excretan conjugadas como glucuronato o sulfato, hay un primer paso de acidificación y calentamiento para liberarlas. La muestra pasa entonces por una columna HPLC (cromatografía líquida de alta presión) y las mediciones se realizan mediante un detector electroquímico. Es una determinación estandarizada ^[Lagerstedt] y la única forma asequible y no invasiva de valorar la actividad simpática. Las metanefrinas y la creatinina se determinaban por separado en las muestras de orina, y con los datos se calculaba el cociente.

Se comparó la eficacia y la seguridad de la adición de manidipino o amlodipino durante un mínimo de 6 meses. Se analizaron además el cumplimiento del tratamiento, los efectos sobre la excreción urinaria de albúmina y el tono simpático (estimado mediante la excreción urinaria de metanefrina y normetanefrina).

A los pacientes que completaron la primera fase del estudio, tras las 24 +/- 2 semanas de seguimiento, se les propuso una fase de extensión adicional de 18 meses, en estos pacientes se determinó la excreción urinaria de albúmina al cabo de las 24 +/-2 semanas, y al final de la fase de extensión. De los 91 pacientes inicialmente reclutados, 85 aceptaron participar en el seguimiento con un nuevo consentimiento informado; de ellos 74 completaron los 18 meses de seguimiento, mientras que 11 no lo completaron por falta de respuesta, pérdida de seguimiento o retirada de consentimiento. (En la **figura 6** se presentan los detalles de seguimiento).

En el caso de que los pacientes mantuvieran PAS >160 ó PAD >100 en dos visitas consecutivas, se excluían del protocolo por falta de respuesta, y se reforzaba su tratamiento para la hipertensión según la práctica clínica habitual.

Post-hoc se revisó la información procedente de las historias clínicas de los 85 pacientes incluidos en el estudio de extensión, para valorar el inicio de la insulinización y las dosis de insulina/Kg/día administradas durante el seguimiento.

Se valoró el uso de los diferentes antidiabéticos orales (ADOS), así como los diferentes tipos de insulina, pero esta medicación no estaba protocolizada en el estudio y resultó demasiado abigarrada para poder sacar conclusiones de ello, excepto en el caso del análisis de dosis de insulina/kg/día.

La sensibilidad insulínica no se estimó por falta de disponibilidad para el método clamp, y por las dificultades de interpretación de métodos menos invasivos como el HOMA ^[Wallance] en pacientes diabéticos (muchos de los cuales estaban insulinizados), por lo que se decidió consignar el momento de la insulinización en pacientes previamente tratados únicamente con ADOS, así como la cantidad de insulina requerida por kg. de peso corporal.

4.1 Análisis Estadístico:

Se realizó un análisis estadístico por intención de tratar a los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación en estudio, y para los que se dispuso de una observación posterior de eficacia.

Se presentaron los resultados en forma de media +/- desviación estándar.

La PA y la frecuencia cardíaca se evaluaron con análisis de la varianza para medidas repetidas. Los cambios de parámetros de laboratorio respecto a la situación inicial y la diferencia entre los grupos, se evaluaron con una prueba t de Student para datos apareados o no apareados.

Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según fuera apropiado, para comparar las variables directas. (En la χ^2 en casilla ≤ 5 hay que aplicar una corrección y diluye la prueba, y para eso se puede sustituir por Fisher).

Se aplicó la prueba de Pearson para la correlación lineal (R).

Para el análisis de supervivencia libre de insulinización, se utilizó la técnica Kaplan-Meier y el test log-rank de Mantel-Cox para la valoración de las diferencias.

Se realizó un análisis de regresión lineal multivariante, eligiendo como variable dependiente la reducción porcentual de la microalbuminuria (objetivo principal del estudio), e incluyendo el resto de variables disponibles como independientes; las variantes dicotómicas como sexo, o tratamiento (amlodipino vs manidipino), se categorizaron.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y se consideró la significación estadística a los valores de p inferiores a 0,05.

Todo el análisis estadístico se hizo con SPSS 15 para Microsoft Windows.

5. RESULTADOS

En la primera fase del estudio se incluyeron 91 pacientes (61 en el grupo de manidipino y 30 en el de amlodipino).

Durante la fase inicial de 24 semanas, seis pacientes abandonaron el ensayo a causa de efectos adversos. Uno del brazo de manidipino por edema maleolar, frente a cinco del de amlodipino: tres por edema maleolar, uno por cefalea y otro por hipotensión ortostática.

Un total de 85 pacientes iniciaron la fase de extensión, y 74 de ellos (54 del grupo manidipino y 20 del grupo amlodipino respectivamente) completaron el estudio.

5.1 Datos basales

En la **Figura 6** se presenta el gráfico de flujo del estudio.

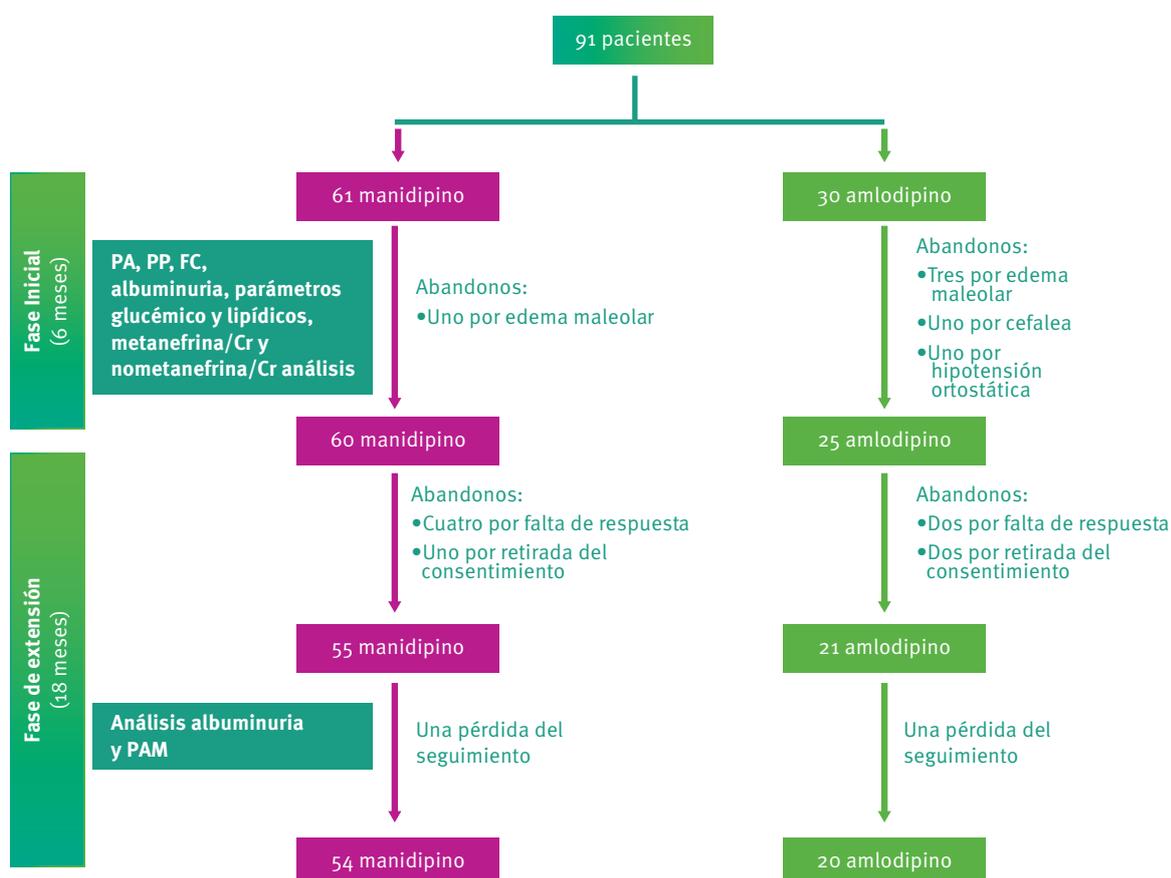


Figura 6: Diagrama de flujo del estudio. Se incluyó en el estudio a un total de 91 pacientes, a los que se asignó aleatoriamente la administración de manidipino 20 mg/día (n = 61) o amlodipino 10 mg/día (n = 30) en una proporción de 2:1. Durante la fase inicial (6 meses), se registraron los valores de PA, PP, FC, albuminuria, parámetros glucémicos y lipídicos, metanefrina/Cr y normetanefrina/Cr. A los pacientes que completaron la primera fase del estudio, se les propuso la participación en una fase de extensión adicional de 18 meses. Se determinó la excreción urinaria de albúmina en estos pacientes al cabo de 24 ± 2 semanas (unos 6 meses) y al final de la fase de extensión (unos 24 meses). **PA:** presión arterial; **Cr:** creatinina; **FC:** frecuencia cardiaca; **PP:** presión del pulso

En la **fase de extensión** hubo un total de 9 abandonos:

Seis abandonos por falta de respuesta ($PAS > 160$ mmHg), 4 en grupo de manidipino (4/60, 6.7%) y 2 en el grupo de amlodipino (2/25, 8.0%): tres por retirada de consentimiento, 1 en grupo de manidipino (1/60, 1.7%) y 2 en grupo de amlodipino (2/25, 8.0%).

Se produjo una pérdida de seguimiento en cada uno de los dos grupos.

En la **Tabla 5** se indican las características basales y en la **Tabla 6** las medicaciones concomitantes.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la situación inicial en lo relativo a los datos biodemográficos y las medicaciones concomitantes.

	Manidipino	Amlodipino	Valor de p
Mujeres (%)	60,0	56,7	NS
Edad (años)	56,9 ± 13,3	55,8 ± 12,7	NS
Talla (cm)	167,3 ± 12,0	165,8 ± 11,9	NS
Peso (kg)	80,1 ± 12,9	79,8 ± 11,5	NS
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 3,2	29,0 ± 2,9	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	159 ± 14	158 ± 17	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	96 ± 12	95 ± 13	NS
Excreción de albúmina (µg/min)	109 ± 54	112 ± 57	NS
Frecuencia cardiaca (lpm)	77 ± 9	75 ± 11	NS
Glucemia (mmol/l)	10,3 ± 4,5	9,9 ± 3,8	NS
HbA _{1c} (%)	8,1 ± 1,1	8,2 ± 1,0	NS
CrPl (µmol/l)	96,4 ± 23,9	91,1 ± 29,2	NS
Na (meq/l)	138 ± 3	138 ± 4	NS
K (meq/l)	4,22 ± 0,44	4,25 ± 0,37	NS
Colesterol total (mmol/l)	6,06 ± 0,98	6,19 ± 1,06	NS
Colesterol HDL (mmol/l)	1,15 ± 0,20	1,14 ± 0,20	NS
LDL (mmol/l)	3,92 ± 0,68	4,03 ± 0,74	NS
Triglicéridos (mmol/l)	2,14 ± 0,67	2,20 ± 0,70	NS

*En la situación basal, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características clínicas. HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; K: potasio; Na: sodio; NS: no significativo; CrPl: creatinina plasmática

Tabla. 5: Características basales

El 47% de los pacientes estaba tomando IECA y al 53% restante tomaba un ARA-II. Tan solo un 36% de la población en estudio recibía un tratamiento en monoterapia. En total, un 51% de los pacientes tomaba diuréticos (mayoritariamente hidroclorotiazida a dosis bajas) y un 13% bloqueantes adrenérgicos (mayoritariamente atenolol). Por lo que respecta a otras medicaciones, un 66% tomaba estatinas, un 7% fibratos, un 55% ácido acetilsalicílico y un 15% clopidogrel. El uso de antidiabéticos orales y de insulina se modificó durante el estudio según la práctica clínica local.

Fármaco	Pacientes tratados con Manidipino (n)		Pacientes tratados con Amlodipino (n)	
Bloqueantes del sistema renina-angiotensina	61	100,0%	30	100,0%
Irbesartán	9	14,8%	4	13,3%
Valsartán 160mg	5	8,2%	2	6,7%
Candesartán 16mg	5	8,2%	2	6,7%
Losartán 100mg	5	8,2%	3	10,0%
Eprosartán 600mg	3	4,9%	2	6,7%
Telmisartán 80mg	2	3,3%	1	3,3%
Fosinopril 20mg	10	16,4%	5	16,7%
Enalapril 20mg	10	16,4%	5	16,7%
Ramipril 10mg	6	9,8%	2	6,7%
Trandolapril 2mg	6	9,8%	4	13,3%
Tratamiento antihipertensivo				
Diuréticos	29	47,5%	14	46,7%
Tiazidas	16	26,2%	9	30,0%
Diuréticos de asa	11	18,0%	4	13,3%
Espironolactona	2	3,3%	1	3,3%
Ninguno	32	52,5%	16	53,3%
Bloqueantes adrenérgicos	8	13,1%	3	10,0%
Betabloqueantes	5	8,2%	2	6,7%
Alfabloqueantes	3	4,9%	1	3,3%
Ninguno	53	86,9	27	90,0%
Pacientes con 3 o más Fármacos antihipertensivos por grupo	5	8,2%	3	10,0%
Tratamiento hipolipemiante				
Estatinas	40	65,6%	18	60,0%
Simvastatina	22	36,1%	12	40,0%
Atorvastatina	7	11,5%	3	10,0%
Lovastatina	5	8,2%	2	6,7%
Pravastatina	4	6,6%	1	3,3%
Fluvastatina	2	3,3%	0	0,0%
Fibratos	3	4,9%	3	10,0%
Ninguno	18	29,5%	9	30,0%
Tratamiento antiagregante plaquetario	45	73,8%	18	60,0%
Ácido acetilsalicílico	34	55,7%	13	43,3%
Clopidogrel	11	18,0%	5	16,7%
Ninguno	16	26,2%	12	40,0%

P-NS (χ^2)*En la situación basal, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los tratamientos recibidos.

A: Amlodipino; M: Manidipino.

Tabla. 6: Medicaciones en situación inicial

No hubo cambios significativos a lo largo del estudio en peso, IMC, glucemia basal, HbA_{1c}, CrPl, Na, K, Col, HDL, LDL y TG entre ambos grupos ni dentro de cada grupo (**Tabla 7**).

	Tiempo de estudio	Manidipino	Amlodipino	P
IMC	24 sem	28,9 ± 3,3	29,2 ± 2,9	NS
IMC	104 sem	29,9 ± 2,9	29,6 ± 3,0	NS
LDL	24 sem	3,88 ± 0,72	3,99 ± 0,77	NS
LDL	104 sem	3,76 ± 0,69	3,87 ± 0,79	NS

Tabla. 7: Cambios a lo largo del estudio en IMC y LDL

5.2 Resultados sobre la microalbuminuria

En la **Figura 7** se presentan los resultados relativos a la excreción urinaria de albúmina.

Durante la fase inicial, el grupo de tratamiento con amlodipino mostró una tendencia a la reducción de la excreción urinaria de albúmina (-14,9% en la semana 12 y -20% en la semana 24; p = NS frente al valor inicial).

En cambio, en el grupo tratado con manidipino, se produjo una reducción significativa de la excreción urinaria de albúmina durante toda esta fase (-54,0% en la semana 12 y -65,5% en la semana 24; p < 0,001 frente al valor inicial y p < 0,01 frente a amlodipino en ambos momentos de valoración).

De forma análoga, durante la fase de extensión, no se observaron reducciones significativas en el grupo tratado con amlodipino (-16,9% en la semana 52, y -16,6% en la semana 104; p = NS frente al valor inicial). Pero en el grupo de tratamiento con manidipino hubieron reducciones significativas de la excreción urinaria de albúmina durante la fase de extensión (-63,4% en la semana 52, y -62,7% en la semana 104; p < 0,001 frente al valor inicial y p < 0,01 frente a amlodipino en ambos momentos de valoración).

El 38,3% de los pacientes tratados con manidipino alcanzó los objetivos de albuminuria (< 20 µg/min) frente a solo el 8% de los pacientes tratados con amlodipino (p = 0,004).

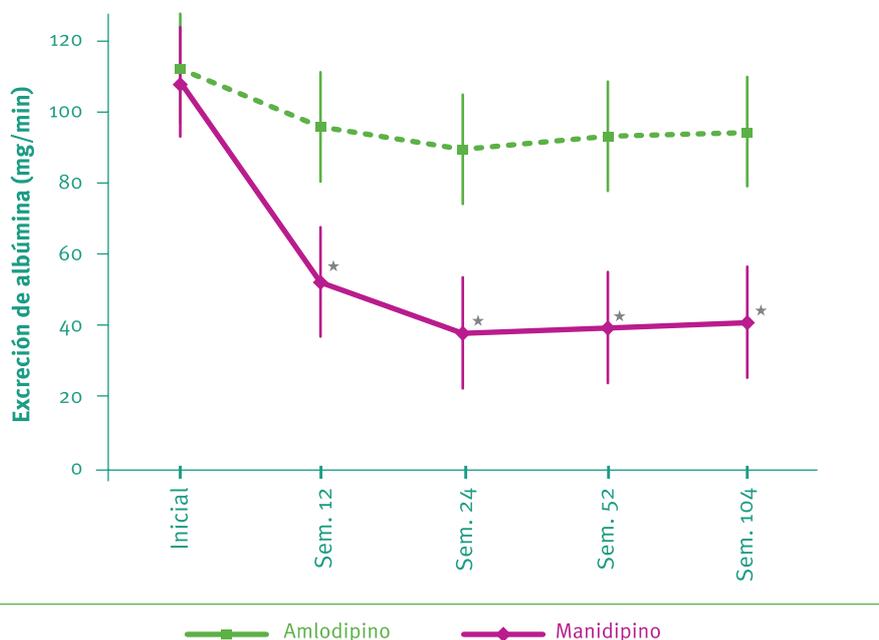


Figura 7: Cambios de la excreción urinaria de albúmina durante 2 años de tratamiento. Manidipino (línea continua, rombos) en comparación con amlodipino (línea a trazos, cuadrados) añadidos a las dosis máximas recomendadas de un bloqueante del sistema renina-angiotensina, en pacientes con diabetes tipo 2, que presentaban una hipertensión no controlada, y microalbuminuria persistente.

Ninguno de los pacientes tratados con manidipino, en comparación con el 8% de los tratados con amlodipino presentó una excreción urinaria de albúmina superior a 200 µg/min.

Estos resultados eran independientes del tratamiento inicial con IECA o ARA-II (Tabla 8)

Datos en µg/min	MANIDIPINO	AMLODIPINO
INICIAL	108.9	112.6
12 ± 2 semanas	52.4 (-54.0%)	95.8 (-14.9%)
24 ± 2 semanas	37.85 (-65.5%)	89.9 (-20.0%)
52 ± 2 semanas	39.1 (-63.4%)	93.9 (-16,9%)
104 ± 2 semanas	40.6 (-62.7%)	94.7 (-16.6%)

Tabla. 8: Reducción de los valores de EUA a lo largo del estudio con ambos tratamientos

En la **Figura 8** se presenta el modelo de regresión lineal (representación gráfica de la reducción porcentual de la excreción de albúmina frente a la reducción de la presión arterial media). La presión arterial media (PAM) conceptualmente corresponde a la presión constante que con la misma resistencia periférica, produciría el mismo gasto cardiaco que genera la presión arterial variable real. En la práctica la presión arterial media se calcula mediante la fórmula $PAM = (2/3 \times PAD) + (1/3 \times PAS)$ [Zheng]

En dicha **figura 8** se muestra que, en los pacientes tratados con amlodipino, es necesaria una notable reducción de la PA para obtener un cierto efecto beneficioso en lo relativo a la excreción urinaria de albúmina, mientras que, en los pacientes tratados con manidipino, se alcanza una reducción muy relevante de la albuminuria sea cual sea la reducción de la PA obtenida. Teniendo en cuenta que la reducción de la PAM es similar en ambos grupos, el efecto de amlodipino sobre la microalbuminuria depende exclusivamente de la reducción de la PA, mientras que manidipino provoca un efecto antialbuminúrico adicional que no depende de la PA. El resultado es una reducción superior de la excreción de albúmina con manidipino en comparación con amlodipino, en toda la gama de reducciones de PAM alcanzadas ($p < 0,01$ para la diferencia entre las rectas de regresión). Se realizaron otros análisis de regresión lineal para el porcentaje de reducción de la excreción de albúmina respecto a las reducciones de la presión del pulso y la PA sistólica. Para la presión del pulso no se observó ninguna significación estadística, lo cual descarta una contribución independiente relativa de la reducción de la presión de pulso observada al efecto antialbuminúrico de los tratamientos. Para la PA sistólica, la correlación fue más débil que para la PA media (los coeficientes R de Pearson fueron de 0,39 y 0,75, respectivamente, con un valor de $p = 0,007$ y $p < 0,001$).

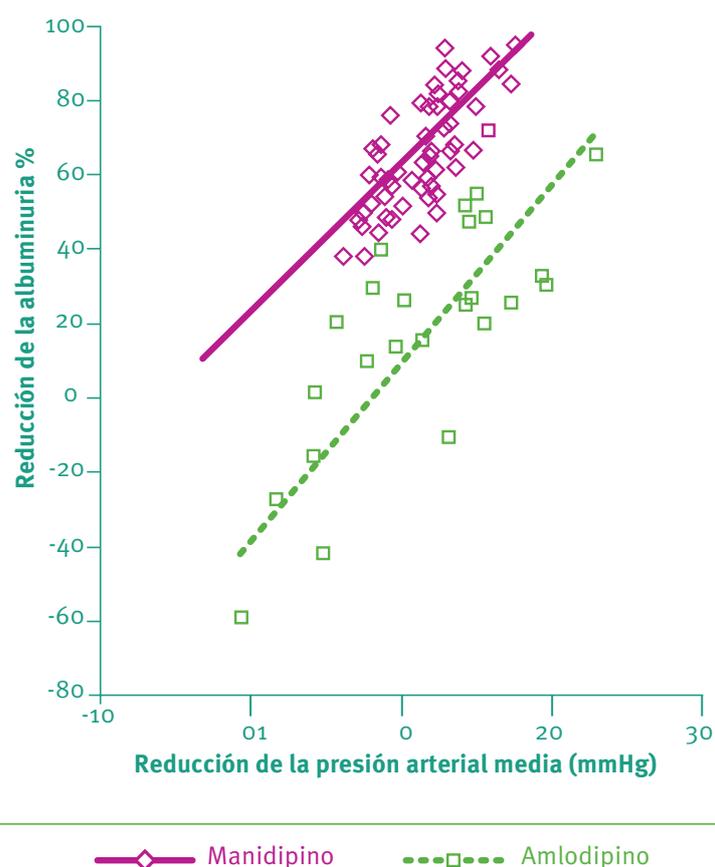


Figura 8: Análisis de regresión lineal. Reducción porcentual de la albuminuria frente a la reducción absoluta de la presión arterial media (mmHg) tras 24 semanas de tratamiento. Manidipino (línea continua, rombos) en comparación con amlodipino (línea a trazos, cuadrados). La reducción de la excreción de albúmina es significativamente superior con manidipino para todos los valores de reducción de la PAM alcanzados.

5.3 Resultados sobre la presión arterial

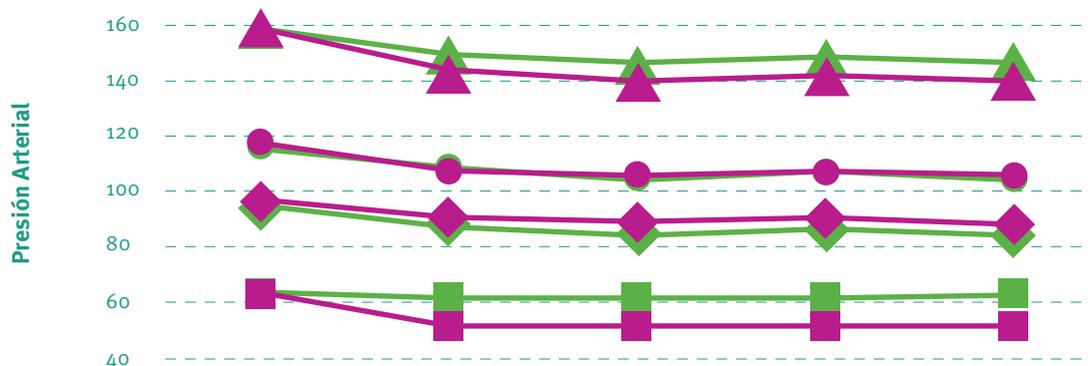
A lo largo de todo el estudio, manidipino y amlodipino redujeron los valores de PA media (PAM) en un grado similar (-11,5 mmHg para ambos tratamientos, $p < 0,001$ frente al valor inicial, $p =$ no significativo (NS) entre los grupos). Durante el estudio de extensión, se mantuvieron los valores de PAM sin cambios significativos en ambos grupos ni diferencia entre los mismos.

Sin embargo, se observaron diferencias significativas al comparar las reducciones de la PA sistólica y diastólica. Las reducciones de la PA sistólica fueron mayores con manidipino (19,1 frente a 12,7 mmHg; $p = 0,006$) y las de la PA diastólica lo fueron con amlodipino (7,7 frente a 10,9 mmHg; $p = 0,011$).

Para la semana 24, un total de 14 pacientes (23,0%) tratados con manidipino alcanzaron sus objetivos preestablecidos de PA ($<130/80$ mmHg) en comparación con 6 pacientes (20,0%) tratados con amlodipino ($p =$ NS). Con el criterio actual de control (PA $<140/90$ mmHg) la proporción de pacientes controlados fueron de 32/61 del brazo con manidipino (52.5%) y 14/30 del brazo con amlodipino (46.7%), la diferencia no fue significativa.

En la **figura 9**, es el gráfico de los valores de PAS, PAD, PAM y PP a lo largo del estudio.

No hay diferencias significativas para la PAM a todo lo largo del estudio de extensión, y las diferencias observadas, ya mencionadas de PAS PAD Y PP, se mantienen a lo largo del estudio de extensión sin modificaciones relevantes.



	Inicio	12 semanas	24 semanas	52 semanas	104 semanas
▲ PAS Mani	158,9	142,6	139,8	141,6	140,1
◆ PAD Mani	96,2	90,6	88,5	89,3	88,1
● PAM Mani	117,1	107,9	105,6	107,1	105,4
■ PP Mani	62,7	52	51,3	51,8	52
▲ PAS Amlo	158,3	149,7	145,6	148,3	147,2
◆ PAD Amlo	95,1	87,6	84,2	86,3	83,9
● PAM Amlo	116,2	108,3	104,7	106,9	105
■ PP Amlo	63,2	62,1	61,4	62	63,3

Figura 9: Gráfico de valores de PAS, PAD, PAM y PP a lo largo del estudio

5.4 Resultados sobre la PP

La presión del pulso (diferencia entre PAS y PAD) que inicialmente fueron de 63mmHg en ambos grupos, se había reducido para la semana 24, en 11,4 mmHg en el grupo de manidipino frente a 1,8 mmHg en el grupo de amlodipino. Únicamente para manidipino, fue estadísticamente significativa la reducción de la PP, con una $p < 0,001$ tanto en comparación con el valor inicial, como con respecto a la reducción observada con amlodipino. (**Figura 9**)

En la situación inicial, un 63,3% de los pacientes asignados al grupo de manidipino tenían una presión del pulso elevada (> 60 mmHg). De esta población, un 68,4% alcanzó una presión del pulso inferior a 60 mmHg al final del estudio.

En un 60,0% de los pacientes tratados con amlodipino había una presión del pulso elevada en la situación inicial. Al final del seguimiento, solamente un 13,3% había alcanzado una presión del pulso inferior a 60 mmHg. ($p = 0,001$ para la diferencia entre los grupos).

5.5 Resultados sobre la FC

En la **tabla 9** se muestran los valores de FC en los dos grupos a lo largo del estudio.

No hay cambios significativos para manidipino a todo lo largo del estudio, mientras que en el brazo de amlodipino la frecuencia cardiaca aumenta significativamente y de forma mantenida a lo largo de todo el estudio (7,7; 5,6; 8,3; 7,4 lpm a las 12, 24, 52 y 104 semanas respectivamente).

	FC Manidipino	FC Amlodipino	p Amlodipino vs Manidipino	p Amlodipino vs inicio
Inicio	77,3 ± 9,2	74,8 ± 10,7	NS	--
Semana 12	78,2 ± 8,9	82,5 ± 11,3	0,023	0,009
Semana 24	76,1 ± 8,6	80,4 ± 11,4	0,041	0,011
Semana 52	75,7 ± 8,1	83,1 ± 12,5	0,016	0,010
Semana 104	76,6 ± 8,0	82,2 ± 10,7	0,033	0,018

Tabla. 9: Valores de FC en los dos grupos a lo largo del estudio

En el **figura 10** se representan los valores de frecuencia cardiaca en los dos grupos a lo largo del estudio.

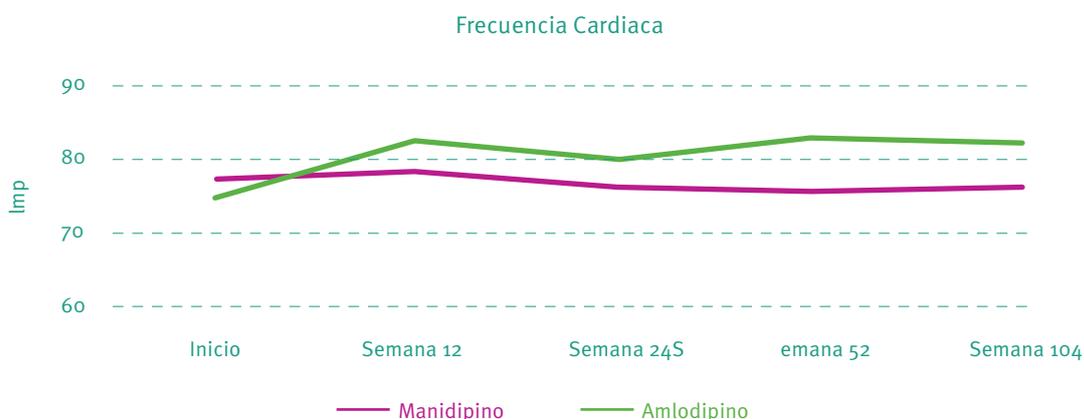


Figura 10: Valores de FC en los dos grupos a lo largo del estudio

5.6 Resultados sobre la actividad simpática

Las concentraciones urinarias de metanefrina y normetanefrina aumentaron en el grupo de amlodipino, mientras que no se observó cambio alguno en el grupo de manidipino.

En la **tabla 10** se muestran los datos numéricos de los cocientes metanefrina/creatinina y normetanefrina/creatinina, al inicio y a las 24 semanas del estudio; en la **figura 11** se exponen en forma de gráfica los mismos resultados. En el estudio de extensión no se determinaron metanefrinas.

Unidades µg / gr Cr	Metanefrina Manidipino	Metanefrina Amlodipino	Normetanefrina Manidipino	Normetanefrina Amlodipino
Inicio	192,1 ± 42,4	194,7 ± 51,1	255,1 ± 49,7	252,6 ± 57,6
Semana 24	191,3 ± 45,3	224,3 ± 43,7	256,1 ± 44,8	298,6 ± 61,2

Tabla. 10: Datos numéricos de los cocientes metanefrina/creatinina y normetanefrina/creatinina, al inicio y a las 24 semanas del estudio.

En la **figura 11** se observan los cambios observados en metanefrina/creatinina y normetanefrina/creatinina fueron:

- -0.4% y +0.5% con manidipino (no significativo vs situación inicial).
- +15.2% y +18.2% con amlodipino (ambos $p < 0.001$ vs situación inicial y $p = 0.039$ y 0.013 vs manidipino).

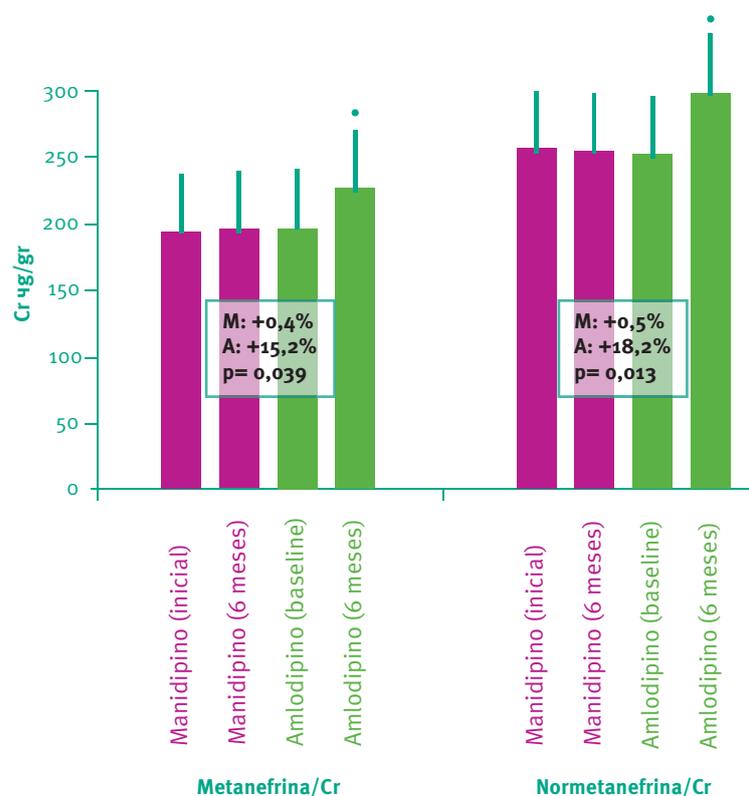


Figura 11: Excreción urinaria de metanefrina y normetanefrina. Metanefrina/Cr (grupo de la izquierda) y normetanefrina/Cr (grupo de la derecha) en la situación inicial y después de 6 meses de tratamiento.* $p < 0,001$ frente a situación inicial y $p < 0,05$ entre los tratamientos. A: Amlodipino; Cr: Creatinina; M: Manidipino

Se apreciaron correlaciones significativas entre:

- la excreción de metanefrina y la presión del pulso (R de Pearson = 0,300; $p = 0,005$);
- la excreción de normetanefrina y la presión del pulso (R = 0,315; $p = 0,003$);
- la excreción de metanefrina y la frecuencia cardíaca (R = 0,222; $p = 0,041$),
- y la excreción de normetanefrina y la frecuencia cardíaca (R = 0,228; $p = 0,036$).

Con manidipino la actividad simpática no se modificó, mientras que con amlodipino hubo un incremento en la actividad adrenérgica y noradrenérgica significativamente asociada un aumento de la presión de pulso y un aumento de la frecuencia cardíaca.

5.7 Resultados sobre cumplimiento de tratamiento

En el grupo tratado con manidipino, un total de 60 pacientes (98%) completaron 12 semanas de seguimiento con un cumplimiento superior al 50%, y 58 de ellos (95%) mostraron un cumplimiento superior al 80%. En el grupo tratado con amlodipino, un total de 25 pacientes (83%) completaron un seguimiento de 24 semanas con un cumplimiento superior al 50%, y 23 de ellos (77%) mostraron un cumplimiento superior al 80%. Durante la fase inicial del estudio, tres pacientes abandonaron el ensayo a causa de un edema maleolar de leve a mode-

rado, un paciente lo abandonó por una cefalea intensa y rubefacción, y otro paciente lo hizo por una hipotensión ortostática.

En otros tres pacientes hubo un edema maleolar leve que no motivó el abandono del estudio. Otros efectos adversos registrados fueron los relacionados con la hipotensión (mareo) y presencia de cefalea, que se dieron en tres pacientes. Estos efectos fueron transitorios y no motivaron la suspensión del tratamiento.

El porcentaje de pacientes con un cumplimiento superior al 80% y al 50% fue significativamente mayor en el grupo tratado con manidipino ($p < 0,05$ frente a amlodipino en ambos casos). (Figura 12)

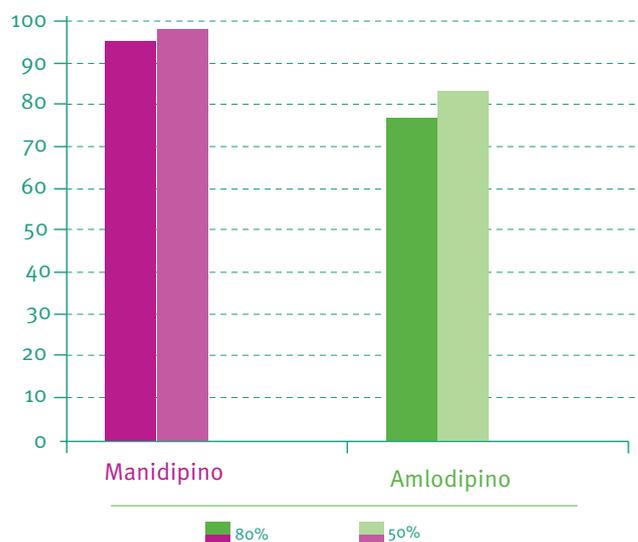


Figura 12: Porcentajes de cumplimiento del 80% y 50% en los dos grupos de tratamiento

5.8 Resultados sobre tolerabilidad clínica y analítica

Durante la fase inicial, con respecto a los efectos adversos en el grupo de manidipino hubo un paciente que se retiró por edema maleolar leve (1,6%). Otros efectos adversos atribuibles al tratamiento fueron los relacionados con la hipotensión (por ejemplo, mareo) y la presencia de cefalea; estos efectos se produjeron en cuatro pacientes (6,6%), pero fueron de carácter leve y transitorio y no motivaron una suspensión del tratamiento. Un total de cinco pacientes (8,2%) presentaron algún efecto adverso, sin retirada de tratamiento.

En el grupo de amlodipino se retiraron cinco pacientes (16,7%), tres por edema maleolar leve a moderado, uno por cefalea intensa y rubefacción severa, y uno por hipotensión ortostática; otros seis pacientes (20%) presentaron efectos adversos que fueron transitorios, y no motivaron la suspensión del tratamiento; tres por edema maleolar leve, y tres por síntomas de hipotensión (mareo) y presencia de cefalea. Un total de 11 pacientes (36,7%) presentaron algún efecto adverso.

- Retirados del estudio por efectos adversos (amlodipino vs manidipino): 16,7% vs 1,6%
 $p=0,014$.

- Efectos adversos sin retirada de la medicación (amlodipino vs manidipino): 20% vs 8,2% p=NS.

El efecto adverso más frecuente fue el edema maleolar, que lo presentó un paciente con manidipino (1,6%) y 6 pacientes con amlodipino (20%). La diferencia entre los grupos para la incidencia de edema maleolar es estadísticamente significativa con una $p=0,002$.

No hay diferencias significativas en otros efectos adversos, pero se observó una apreciable incidencia de síntomas de posible hipotensión, que fueron 4 pacientes en el grupo de manidipino (6,6%), frente a 3 del grupo de amlodipino (10%).

El resto de efectos adversos, no tiene una incidencia que permita comparaciones.

En resumen, no se registraron acontecimientos adversos graves en ninguno de los dos grupos.

Sin embargo, la interrupción de la medicación del estudio a causa de efectos adversos fue significativamente más frecuente con amlodipino que con manidipino (16,7% frente a 1,6%; $p = 0,014$). La frecuencia de efectos adversos que no motivaron una interrupción del tratamiento en estudio fue mayor (pero no significativamente) en el grupo de amlodipino (20% frente a 8,2%; $p = NS$). La presencia de edema maleolar fue significativamente menos frecuente con manidipino (1,6 frente a 20%; $p = 0,001$). No se observaron otras diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos.

5.9 Resultados análisis multivariante

Se realizó un estudio de regresión lineal multivariante para la variable independiente (reducción porcentual de albuminuria, incluyendo como variables dependientes el resto de variables estudiadas: edad, sexo, valores basales de creatinina sérica, colesterol total, HDL, TG, glucosa, HbA_{1c}, PAM, PP, reducción de la excreción de metanefrina y normetanefrina y tratamiento). Los resultados de este análisis se muestran en la **tabla 11**.

VARIABLE	COEFICIENTE	SIGNIFICACIÓN
Edad (años)		NS ($>0,05$)
Sexo (0 varon 1 mujer)		NS ($>0,05$)
Creatinina (mg/dl)		NS ($>0,05$)
Colesterol total(mg/dl)		NS ($>0,05$)
Colesterol HDL (mg/dl)		NS ($>0,05$)
Triglicéridos (mg/dl)		NS ($>0,05$)
Glucosa basal (mg/dl)		NS ($>0,05$)
PP (mmHg)		NS ($>0,05$)
HbA _{1c} (%)	-6,33	0,042
Reducción metanefrina (mcg/gr Cr)	0,06	0,022
Reducción normetanefrina (mcg/gr Cr)	0,09	0,014
PAM (mmHg)	-1,24	0,009
Tratamiento (0 Amlodipino 1 Manidipino)	32,14	0,004

Tabla. 11: Estudio de regresión lineal multivariante

Globalmente el valor de la correlación R fue 0,612 ($R^2=0,375$; $R^2_{\text{corregida}}=0,344$; error típico de la estimación =14,47%).

El estudio multivariante muestra el peso relativo de los factores sobre la variación de la albuminuria y resulta que el más importante es el tratamiento elegido, seguido de los cambios en la PAM (sin embargo no es así en los cambios en la PAS PAD y PP cuando se introduce la PAM), a continuación los cambios en tono simpático (estimado en excreción de normetanefrina y metanefrina) y por último el control metabólico (HbA_{1c} , sin que la glucosa basal influyera adicionalmente el resultado).

Los valores de edad, sexo, perfil lipídico y función renal (CrPl) no tuvieron relevancia.

Por criterios de exclusión, los pacientes tenían función renal normal, no se modificó a lo largo del estudio, lo cual justifica la falta de influencia de esta variable.

5.10 Resultados análisis post-hoc

Se realizó un análisis post-hoc de la tasa de insulinización y de las dosis de insulina recibidas por los pacientes durante el estudio.

Los tratamientos hipoglucemiantes orales y los tipos de insulina utilizados no estaban incluidos en el diseño original del estudio, y sufrieron continuos cambios durante el seguimiento, por lo que resultaron demasiado abigarrados para el análisis. Únicamente se prescribieron para análisis la insulinización en pacientes previamente tratados con ADOS, y la dosis total de insulina en UI/Kg/día.

5.10.1 Cambios en la HbA_{1c}

La HbA_{1c} inicial era de 8,1±1,1% (manidipino) y 8,2±1,0% (amlodipino), y a los dos años 7,6±1,3% y 7,9±0,9% respectivamente (sin cambios significativos). (Figura 13)

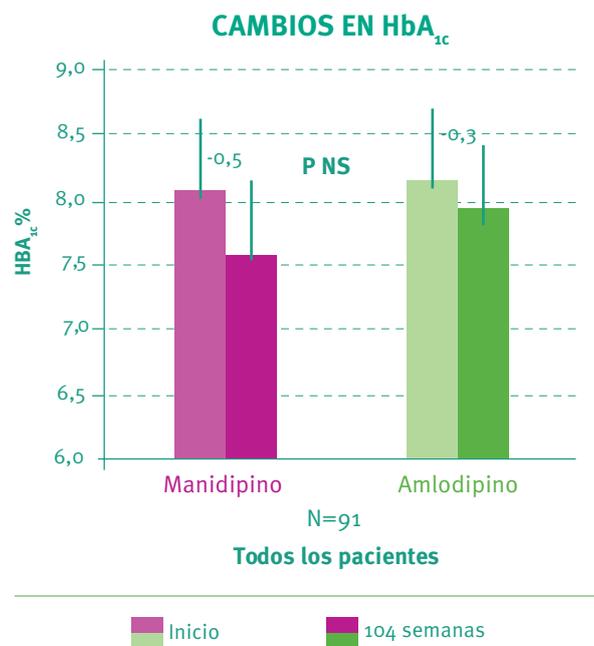


Figura 13: HbA_{1c} en 2 años de seguimiento. Cambios en la HbA_{1c} durante 2 años de tratamiento con manidipino vs amlodipino, añadidos a las dosis máximas recomendadas a un bloqueante del sistema renina angiotensina en pacientes con DM-2 y microalbuminuria. Se observa una tendencia no significativa a la reducción de HbA_{1c} en ambos grupos.

5.10.2 Cambios en la dosis de insulina

Al inicio, el 72,1% de los pacientes tratados con manidipino (44 pacientes/61) y el 73,3% de los tratados con amlodipino (22 pacientes/30), estaban en tratamiento insulínico.

En estos pacientes, las dosis de insulina eran 0,47±0,13 U/kg (manidipino) y 0,44±0,16 U//Kg (amlodipino).

Tras 2 años las dosis fueron 0,36±0,11 U/Kg y 0,51±0,17 U/Kg respectivamente (p= 0,031 manidipino vs inicio; 0,012 manidipino vs amlodipino) (**Figura 14**).

DOSIS DE INSULINA EN DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

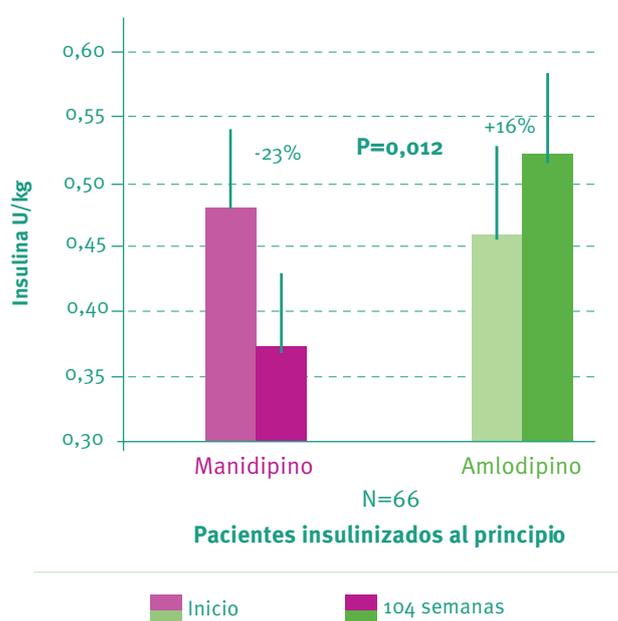


Figura 14: Dosis de insulina en 2 años de seguimiento. Cambios en las dosis de insulina durante 2 años de tratamiento con manidipino vs amlodipino, añadidos a las dosis máximas recomendadas a un bloqueante del sistema renina angiotensina, en pacientes con DM-2 y microalbuminuria. Se observa una reducción de la dosis en el grupo del manidipino y un aumento en el grupo del amlodipino. Esta diferencia resulta significativa

De los pacientes no insulinizados, al inicio del estudio (excluyendo administración puntual durante descompensaciones agudas), 11,8% de los pacientes tratados con manidipino (2 de 17) y 50% de los tratados con amlodipino (4 de 8) habían sido insulinizados a los 2 años de seguimiento. El correspondiente cociente de riesgo es 4,24/1 lo que equivale a una reducción del riesgo relativo de 76,4%, y a una reducción del riesgo absoluto de 38,2% con un odds ratio (razón de probabilidades) de 7,5.

En el análisis de supervivencia libre de insulinización (Kaplan-Meier) se obtuvo diferencia significativa entre tratamientos ($p=0,021$, test log-rank de Mantel-Cox) (**Figura 15**)

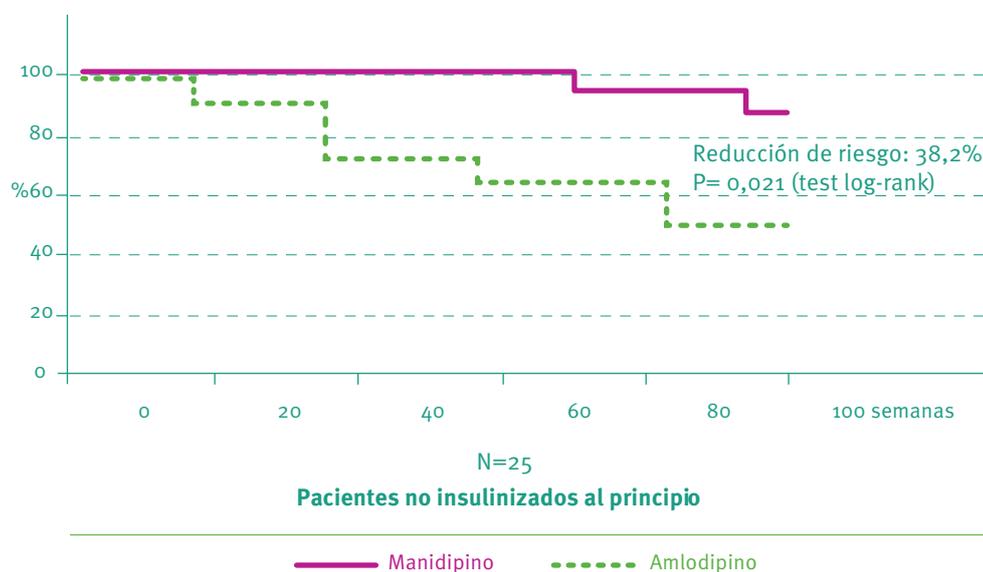


Figura 15: Análisis de supervivencia libre de insulinización Kaplan-Meier. Pacientes que permanecen sin insulinizar en dos años de seguimiento, en un grupo de pacientes tratamiento con manidipino vs amlodipino, añadidos a las dosis máximas recomendadas a un bloqueante del sistema renina angiotensina, en pacientes con DM-2 y microalbuminuria. La comparación entre los dos grupos se realizó por el test de Log-Rank de Mantel-Cox resultando una diferencia significativa $p=0,021$.

En resumen, la fase de extensión de 2 años demuestra que el tratamiento con Manidipino 20 mg en un grupo de pacientes hipertensos, diabéticos tipo 2, con nefropatía incipiente, tratados con insulina, se asoció a una reducción significativa de un 23,4% en los requerimientos de insulina, junto a un descenso no significativo (0,5%) de HbA_{1c} ; mientras que con Amlodipino 10 mg los requerimientos de insulina aumentaron en un 15,9% (no significativo) asociado a una reducción no significativa de 0,3% de HbA_{1c} en los pacientes insulinizados. En promedio los requerimientos de insulina fueron un 41,7% mayores en el grupo tratado con Amlodipino vs. el grupo tratado con Manidipino ($p < 0,01\%$).

En los pacientes no insulinizados tratados con Manidipino, el riesgo de insulinización en 2 años de seguimiento, se redujo significativamente, a menos de la cuarta parte con respecto a los tratados con Amlodipino.

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio, fue comparar la reducción de la EUA en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos, con microalbuminuria persistente, tratados con manidipino vs. amlodipino como adición de un tratamiento BSRA. Los objetivos adicionales eran comparar el control de la presión arterial, el efecto sobre la actividad simpática, la tolerabilidad clínica y analítica, y los efectos metabólicos.

Los resultados del estudio han objetivado una reducción de la EUA muy superior en el brazo de manidipino pese a un control similar de la PA; adicionalmente se ha observado una reducción de la actividad simpática en este grupo (estimada por la excreción urinaria de metanefrinas), posiblemente asociada a una mayor reducción de la PP y una falta de taquicardización en el mismo grupo; se ha observado además una mejoría en los efectos metabólicos (estimados por la progresión hacia la insulinización y las necesidades diarias de insulina). Por último la tolerabilidad y el cumplimiento, también han sido superiores.

6.1 Microalbuminuria

La microalbuminuria es un factor predictivo de la mortalidad de carácter independiente en los pacientes hipertensos con diabetes, pero no está claro si los CA son capaces de reducir la EUA más allá de su capacidad de reducir los valores de PA ^[Tuomilehto// Robles 2005// Agodoa]. Amlodipino, una dihidropiridina de acción prolongada, es un potente fármaco antihipertensivo y constituye uno de los CA prescritos con mayor frecuencia en la práctica clínica ^[Sakamaki].

Manidipino es un CA DHP de tercera generación, que causa vasodilatación sistémica mediante la inhibición de las corrientes de entrada de calcio, dependientes del voltaje en las células de músculo liso. El estudio puso de manifiesto que, a pesar de ejercer un efecto similar sobre los valores de PA, manidipino alcanzaba una reducción del 62,7% de la excreción urinaria de albúmina, en comparación con el 16,6% observado con amlodipino.

El análisis multivariado (**tabla 11**), muestra que para la reducción de la microalbuminuria, en este estudio, existió una influencia moderada pero significativa, de la reducción del tono simpático y del control metabólico, junto con una influencia mayor del control tensional. Pero el factor más importante es el propio tratamiento (manidipino vs. amlodipino) independientemente del resto de los factores. Este análisis refuerza el argumento de un efecto nefroprotector específico de manidipino, relacionado con sus acciones hemodinámicas intraglomerulares (vasodilatación de la arteriola eferente por su efecto bloqueante de canales T) relativamente independiente del efecto sobre la PAS. Como se observa en la **figura 8** (regresión lineal), la reducción de la microalbuminuria depende de la reducción de la presión arterial, pero es siempre superior en los pacientes tratados con manidipino vs. amlodipino para la misma reducción de la PA.

Teniendo en cuenta que la microalbuminuria es un factor predictivo de la mortalidad, de carácter independiente en estos pacientes, parece claro que una mayor reducción de la excreción urinaria de albúmina puede traducirse en un mejor pronóstico en esta población de pacientes de alto riesgo. Probablemente, la principal razón de esta diferencia es la capacidad de manidipino de bloquear los canales de calcio tipo T. La mayor parte de las DHP bloquean únicamente los canales de calcio de tipo L; esto produce una vasodilatación periférica y da lugar a una disminución de la resistencia vascular. Sin embargo, algunos lechos vasculares importantes, como las arteriolas eferentes, carecen de receptores de tipo L. En consecuencia, estas DHP pueden causar una hipertensión glomerular y causar, secundariamente, un aumento de la excreción urinaria de albúmina. Los receptores de canales del calcio de tipo T

están presentes tanto en las arteriolas aferentes como en las eferentes. Manidipino bloquea tanto los receptores de tipo L como los de tipo T y, por tanto, tiene un efecto más específico que el de otras DHP sobre la presión intraglomerular. A través de este mecanismo, manidipino puede reducir la excreción urinaria de albúmina más allá de lo que sería de esperar con tan sólo la reducción de la PA ^[Hirakata//Watanabe//Richard//Hayashi 2007//Martínez Martín 2007].

En estudios anteriores de pacientes con IRC, se han observado también resultados más favorables en cuanto a la proteinuria con manidipino en monoterapia, en comparación con amlodipino, a pesar de una reducción similar de la PA ^[Bellinieri]. Esto respalda el valor adicional de manidipino, que va más allá de la reducción de la PA, en el tratamiento de los pacientes con diabetes e hipertensión.

Está establecido que la EUA tiene valor pronóstico desfavorable, pero estudios recientes demuestran además, que la reducción de la microalbuminuria puede tener un valor pronóstico favorable.

En el estudio RENAAL ^[De Zeeuw 2004], en pacientes con nefropatía diabética establecida, los eventos cardiovasculares y la incidencia de insuficiencia cardíaca, fueron más frecuentes en los pacientes con poca o ninguna reducción de la albuminuria.

En el estudio AASK ^[Appel] se incluyeron 1094 pacientes afroamericanos con hipertensión y enfermedad renal (TFG 20-65 ml/min/1,73m²), aleatorizados a tratamiento antihipertensivo intensivo (PAM <92 mmHg) vs. convencional (PAM 102-107mmHg), y a tratamiento con metoprolol, amlodipino o ramipril, con seguimiento de 6,4 años. Aunque no se observó diferencia en la mortalidad y eventos cardiovasculares con el tratamiento intensivo, se demostró que el RCV era significativamente menor en los pacientes que tenían una albuminuria inferior a la mediana (cociente proteína/creatinina=0,22gr/gr) al inicio y durante el seguimiento, con un cociente de riesgo de 0,73; p=0,01 independientemente de la PA durante el seguimiento.

En el estudio LIFE ^[Ibsen 2005] se incluyeron 8206 pacientes hipertensos con HVI, aleatorizados a tratamientos basados en losartán vs. atenolol, seguidos durante 4,8 años. Cuando se estratificó el RCV compuesto, con respecto a los niveles de albuminuria observados durante el seguimiento, se objetivó una diferencia altamente significativa (cociente de riesgo 0,41; p<0,001) entre las categorías extremas, e independiente de los niveles de PA alcanzados, como se observa en la **figura 16**.

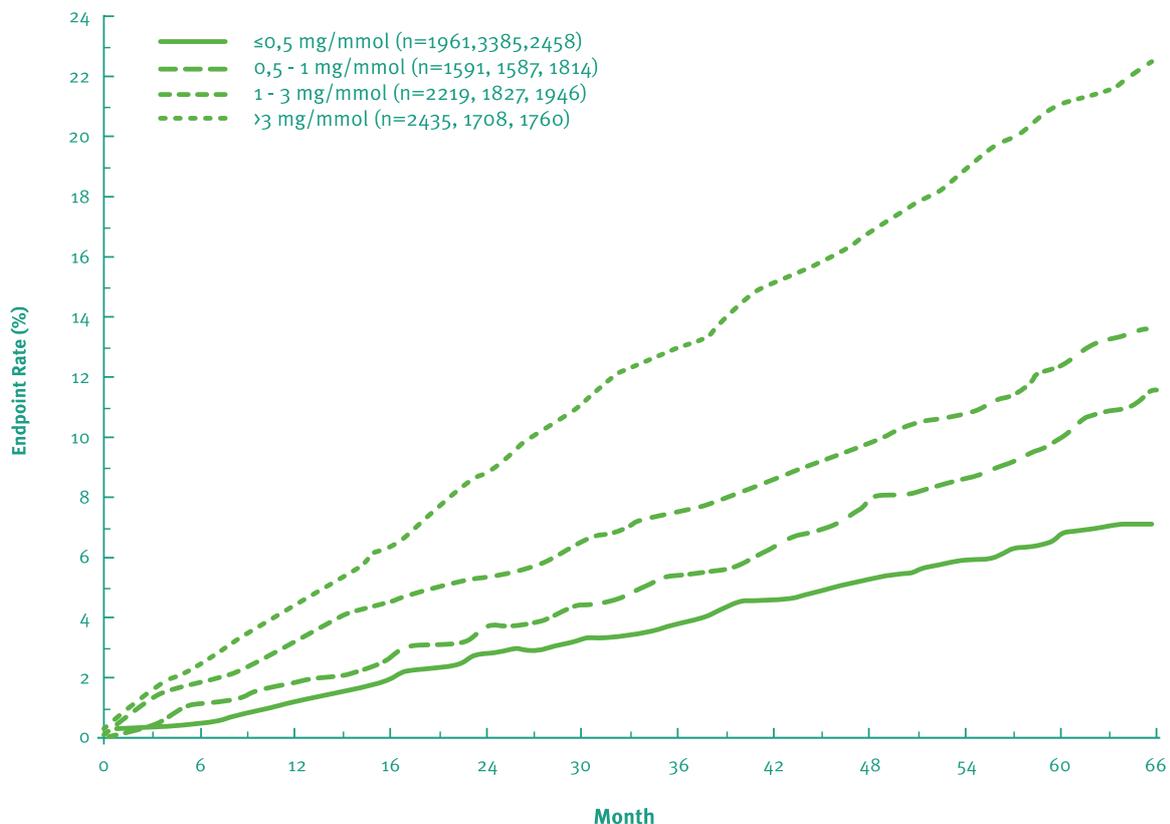


Figura 16: Estudio LIFE. RCV respecto a niveles de EUA

Con respecto a la reducción o regresión de la microalbuminuria se han obtenido resultados similares en otros estudios. En un estudio de observación publicado en 2007 por Araki [Araki], se siguieron durante 8 años a 216 pacientes hipertensos con DM 2 y microalbuminuria, sometidos a tratamiento intensivo no aleatorizado, con el objetivo de establecer la relación entre reducción de microalbuminuria y riesgo de eventos CV y renales. Como se muestra en la figura 17, los pacientes que lograron una reducción del 50% en la tasa de excreción de albumina tuvieron un riesgo muy significativamente reducido de muerte u hospitalización por eventos CV o renales (cociente de riesgo 0.41, $p=0,0019$); además presentaron una tasa de pérdida de FG significativamente inferior. No se observaron diferencias en relación con la inclusión de BSRA o estatinas en el tratamiento para este objetivo.

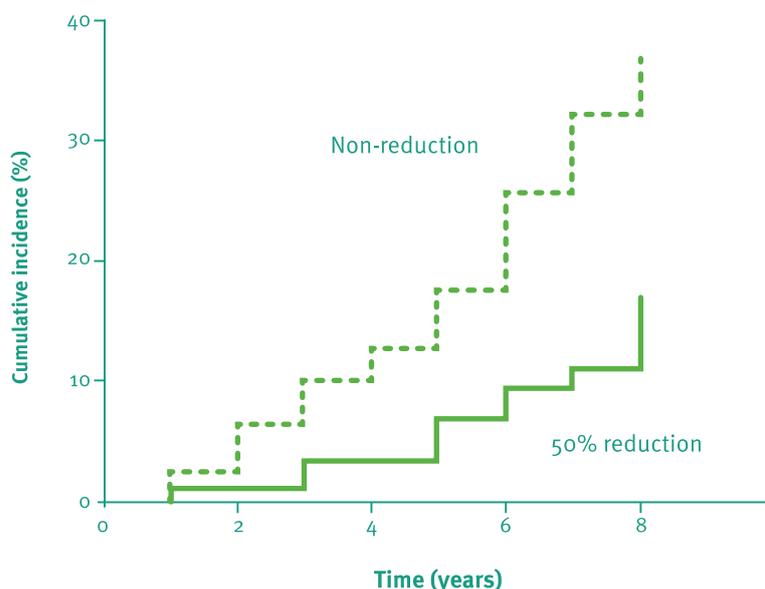


Figura 17: Reducción de microalbuminuria y riesgo de eventos CV y renales en el estudio de Araki. Incidencia acumulada de muerte por y para la hospitalización de los eventos renales y cardiovasculares para los grupos estratificados por una reducción del 50% de la microalbuminuria. 50% de reducción para n = 93, no reducción para n = 123. p = 0,0019 log-rank test; $\chi^2 = 9,61$ (1d.f.)

En el estudio BENEDICT-B ^[Ruggenti 2011 B] se reclutaron 281 pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 con microalbuminuria persistente, se les asignó tratamiento con una combinación de verapamil + trandolapril vs. monoterapia con trandolapril, con el objetivo de regresión a normoalbuminuria. El seguimiento fue de 4,5 años. El control metabólico y de PA fue similar en ambos grupos, y se logró regresión a normoalbuminuria en una proporción similar en ambos grupos (aproximadamente la mitad de los pacientes). Se observó una reducción muy significativa del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que lograron regresión a microalbuminuria (9.8%) vs. los que no la lograron (18.9%), con un cociente de riesgo 0.37 (p=0.003) independientemente del grupo de tratamiento asignado y del control metabólico y de PA durante el seguimiento.

Este resultado demuestra que, no solamente la microalbuminuria se asocia a un RCV aumentado, sino que además, su reversión logra reducir el exceso de RCV; en ensayos previos (LIFE ^[Ibsen 2005], AASK ^[Appel]...) se había observado un resultado similar, pero para la macroalbuminuria.

Aunque no siempre la mejoría de la EUA supone una mejoría del riesgo cardiovascular. Los mejores resultados en parámetros renales en estudios de nefropatía diabética albuminúrica, no siempre se tradujeron en beneficio cardiovascular. En IDNT ^[Lewis 2001], RENAAL ^[Brenner] e IRMA II ^[Parving 2001], irbesartán, losartán e irbesartán respectivamente, no ofrecieron una mayor reducción de la mortalidad cardiovascular.

En el estudio ONTARGET ^[Mann], el doble bloqueo IECA/ARA II, redujo más la albuminuria, pero no comportó menor morbimortalidad cardiovascular. Incluso la relación contraria se

observó en ACCOMPLISH [Bakris 2010], donde la combinación con diurético fue más antiproteínúrica que con un CA. De hecho, en este estudio se observa una mejora en la evolución de la función renal con la combinación con calcioantagonista; sin embargo el aparente peor efecto sobre la albuminuria en comparación a diuréticos, podría estar relacionado con la vasodilatación predominante de la arteriola eferente que producen los CA DHP convencionales como amlodipino.

Una posible explicación de la discordancia entre reducción de albuminuria y beneficio cardiovascular, podría estar en la manera en que los tratamientos afectan a la hemodinamia y la función renal. En aquellas ocasiones en que el tratamiento reduce la excreción urinaria de albúmina, ocasionando a la vez un empeoramiento del filtrado glomerular, el beneficio cardiovascular podría ser inferior.

Tanto en la prevención de aparición de microalbuminuria, como en la progresión de ésta a macroalbuminuria, y en la evolución a insuficiencia renal, diversos estudios han demostrado una superioridad de los fármacos del grupo de los BSRA frente a otros grupos terapéuticos.

- En prevención primaria: BENEDICT [Ruggenenti 2004], ADVANCE [Ninomiya], ROADMAP [Menne 2012].
- En la prevención de evolución de micro a macroalbuminuria: IRMA II [Parving 2001], ADVANCE [Patel 2007].
- En la prevención de evolución a insuficiencia renal: RENAAL [Brenner], IDNT [Lewis 2001], CSG [Lewis 1993].

Aunque, a decir verdad, en prevención primaria no siempre funcionó mejor que otros comparadores: captopril no disminuyó la aparición de nueva microalbuminuria más que atenolol en el UKPDS [UKPDS 1998]; ni enalapril fue mejor que nisoldipino en el ABCD; ni candesartán o ramipril fueron mejores que placebo en DIRECT [Bilous] y Micro-HOPE [HOPE] respectivamente.

Las distintas características de las poblaciones diabéticas incluidas en los estudios, podría explicar algunas diferencias, y el distinto control de la presión arterial entre grupos, también puede haber influido decisivamente.

Un estudio relativamente reciente (el estudio DEMAND) [Ruggenenti 2011 A] ofrece nuevos datos sobre este tema: el estudio tenía por objetivo evaluar si los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los calcioantagonistas de tercera generación, mejoran las complicaciones de la diabetes (filtrado glomerular, eventos cardiovasculares, retinopatía y neuropatía). Para ello, se comparó en 380 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y albuminuria < 200 µg/min, la combinación manidipino/delapril 10/30 mg/día, delapril 30 mg/día, ambos frente a placebo, en un estudio: comparativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3.8 años de duración. Los sujetos incluidos tenían hipertensión (presión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo concomitante) y diabetes mellitus tipo 2, con excreción urinaria de albúmina < 200 µg/min y creatinina en suero ≤ 1,5 mg/dL,

Tras un período de 12 semanas de lavado farmacológico, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a manidipino/delapril 10/30 mg/día, delapril 30 mg/día o placebo. Para alcanzar el objetivo de 120/80 mmHg, se permitía añadir tratamiento antihipertensivo adicional, que se fue de hasta el 90% de los pacientes en el grupo control con placebo.

Para el objetivo primario (cambios en el filtrado glomerular) no se obtuvieron diferencias significativas en los grupos de tratamiento. Tampoco hubo diferencias significativas en la EUA, pero hay que considerar que, solamente un 18% de los pacientes presentaban micro-

albuminuria al inicio, y que la EUA en promedio era solamente de 5,6 $\mu\text{g}/\text{min}$. Sin embargo, se observaron eventos cardiovasculares graves (mortales o no) en el 1,6% de los pacientes del grupo manidipino/delapril, en el 4,7% con delapril y en el 7,9% con placebo. El cociente de riesgo (hazard ratio) entre terapia combinada y el grupo control con placebo, fue de 0,17, siendo significativo incluso después de ajustar por diversas variables, como hábito tabáquico, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica basales. Por su parte, el cociente de riesgo entre terapia combinada entre delapril en monoterapia, y el grupo control con placebo no alcanzó significación estadística.

Con respecto a las complicaciones microvasculares, se identificó la presencia de neuropatía periférica a los 3 años en el 34,8% de los pacientes con terapia combinada, en el 41,3% de los que recibían tratamiento con delapril, y en el 57,4% de los que se incluyeron en el grupo control. Los odds ratio entre los grupos de terapia combinada y de delapril respecto a placebo fueron 0,45 y 0,52, respectivamente, siendo significativos tras ajuste por trastorno neuro-sensitivo (TNS) en el momento basal (o duración de la diabetes), presión arterial sistólica y presión arterial diastólica basal y final, y por HbA_{1c} .

De los 140 sujetos sin neuropatía en el momento de la inclusión, desarrollaron neuropatía a los 3 años de seguimiento el 23,5% en el grupo de terapia combinada, el 28,9% en el grupo de delapril y el 38,6% en el grupo placebo. Los odds ratio entre los grupos de terapia combinada o de delapril respecto a placebo fueron significativos tras ajustar por TNS en el momento basal (o duración de la diabetes), y tras ajustar por presión arterial sistólica y presión arterial diastólica basal y final. De los 60 pacientes con neuropatía en el momento de la inclusión, presentaron regresión de la neuropatía a los 3 años de seguimiento el 33,3% de los pacientes del grupo de terapia combinada, el 27,8% de los pacientes tratados con delapril y el 8,3% de los pacientes del grupo control. Los odds ratio entre terapia combinada y placebo, fueron significativos después del ajuste por TNS basal (o duración de la diabetes mellitus) y tras ajustar por HbA_{1c} basal y final.

De los sujetos sin afectación de la retina en el momento de la inclusión, desarrollaron retinopatía el 4,5% en el grupo de terapia combinada, el 9,1% en el grupo de delapril y el 15% en el grupo control. La hazard ratio entre terapia combinada y placebo fue de 0,27, siendo significativo incluso tras ajustar por presión arterial sistólica y presión arterial diastólica basal y final, pero no fue significativo entre delapril y placebo.

En resumen, en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, los IECA / ARA-II reducen la excreción urinaria de albúmina y/o la progresión a insuficiencia renal.

En prevención primaria, los IECA / ARA-II no siempre han demostrado reducción de la albuminuria, pero sí en los pacientes con microalbuminuria o proteinuria establecidas.

Sin embargo, la protección renal en ocasiones se ha acompañado de protección cardiovascular y otras no. Mejorar la albuminuria supone una mejoría cardiovascular siempre que no sea empeorando la función renal.

6.2 Actividad simpática

En el presente estudio se ha observado que la adición de amlodipino al tratamiento con un BSRA aumenta el tono simpático estimado mediante la excreción urinaria de metanefrinas mientras que la adición de manidipino no modifica el tono simpático basal. Este resultado es concordante con estudios previos en monoterapia con manidipino frente a otros calcioantagonistas ^[Fogari 2005 C] y justifica el hallazgo de una incidencia significativamente menor de

edemas maleolares en el grupo tratado con manidipino.

También se observa en este estudio que, las reducciones de la presión del pulso (diferencia entre PAS-PAD) son mayores en los pacientes tratados con manidipino, pese que las reducciones globales de la PA fueron similares en ambos grupos.

Este resultado observado en nuestro estudio, puede atribuirse a los efectos diferenciales de amlodipino y manidipino sobre actividad simpática, puesto que la compliancia arterial y la presión de pulso están relacionados con la actividad simpática [Grassi].

Diversos estudios han indicado que la presión del pulso es un factor predictivo de la evolución cardiovascular en los pacientes hipertensos, y es importante destacar que también lo es en poblaciones de alto riesgo, como las de pacientes con diabetes o síndrome metabólico [Mulè// Mazza]. Esto respalda el valor añadido que aporta manidipino en el tratamiento de los pacientes con hipertensión y diabetes.

Las diferencias observadas en presión de pulso y frecuencia cardiaca podrían estar relacionadas con modificaciones en el tono simpático, lo que concuerda con los cambios observados en las tasas de excreción urinaria de metanefrina y normetanefrina (**Figura 11**).

Otra cuestión importante relativa a la seguridad, es el posible efecto de las dihidropiridinas sobre la frecuencia cardíaca [Martínez Martín 2007], que podría conducir a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y que algunos ensayos terapéuticos con DHP de primera y segunda generación se asoció a aumento de eventos cardiovasculares [Estacio].

Nuestro estudio, puso de relieve que amlodipino, pero no manidipino, aumenta la frecuencia cardiaca a través de una activación del sistema simpático; tanto la presión de pulso como la frecuencia cardiaca correlacionaron de forma significativa con la excreción urinaria de metanefrinas.

6.3 Tolerabilidad y cumplimiento

La tolerabilidad es un factor clave en el tratamiento de las enfermedades crónicas. Un buen perfil de tolerabilidad implica una tasa de abandonos inferior, lo cual indica un cumplimiento satisfactorio del tratamiento por parte del paciente y, a su vez, un mejor control de la PA [Smith]. Los resultados de nuestro estudio ponen claramente de manifiesto que manidipino es mejor tolerado que amlodipino. De hecho, la interrupción de la medicación en estudio a causa de efectos adversos (1,6% frente a 16,7%; $p = 0,014$), y la presencia de edema maleolar (1,6% frente a 20%; $p = 0,001$) fueron menos frecuentes con manidipino. La frecuencia de efectos adversos que no motivaron una suspensión de la medicación en el estudio, tendía a ser menor en el brazo de manidipino, pero sin diferencias significativas.

Un reciente metaanálisis [Richy] de los estudios comparativos de manidipino y amlodipino demuestra que la eficacia antihipertensiva de ambos fármacos es semejante, pero la tolerancia de manidipino es superior, gracias especialmente a la menor incidencia de edemas (reducción del riesgo relativo del 65%, $p=0,001$). Los autores concluyen que: no existe sesgo significativo de publicación, y que la robustez de los análisis, es adecuada para estos resultados.

El efecto adverso más frecuente de los CA es el edema maleolar, lo que se ha relacionado con la activación simpática que producen por su efecto hemodinámico [Fogari 2005 C]. Manidipino se diferencia de amlodipino por su menor activación del tono simpático, como se manifiesta en este estudio (**figura 11**), puesto que no incrementa la excreción urinaria de metanefrinas como lo hace amlodipino.

La calidad de vida asociada al tratamiento antihipertensivo, es un factor relacionado con la tolerabilidad y decisivo para el cumplimiento a largo plazo. Se ha observado que las combinaciones fijas de BSRA y CA DHP mejoran la calidad de vida en los pacientes hipertensos [Bramlage]. La combinación de manidipino/BSRA mejoró la calidad de vida de los pacientes diabéticos hipertensos previamente no controlados en monoterapia con BSRA [Martínez Martín 2012], y el índice de calidad de vida, se relaciona con la reducción de efectos adversos.

Todos estos datos apoyan el efecto favorable de las combinaciones BSRA/CA DHP, cuyo mejor cumplimiento puede traducirse en mejor control tensional y por tanto, menor riesgo de complicaciones a largo plazo.

6.4 Efectos metabólicos

Existe una amplia evidencia sobre los efectos metabólicos neutros o positivos de los BSRA y los calcioantagonistas sobre diversos parámetros metabólicos.

En un metaanálisis de 22 ensayos clínicos [Elliott] (17 ensayos de hipertensión, 3 de pacientes de alto riesgo y 1 de pacientes con insuficiencia cardíaca), con un total de 143.153 participantes que no tenían diabetes antes de la aleatorización, se evaluó la proporción de pacientes que desarrollaban una diabetes de novo, en cada uno de los grupos terapéuticos.

La probabilidad de provocar diabetes, en comparación con tratamiento con diurético (situado como estándar en la línea de identidad), se reducía progresivamente con el uso de BB (odds ratio de 0,90, $p = 0,30$), placebo (odds ratio de 0,77, $p = 0,009$), CA (odds ratio de 0,75, $p = 0,002$), ISRA (odds ratio de 0,67, $p = 0,0001$) y ARA II (odds ratio de 0,57, $p = 0,001$).

Por tanto, la menor probabilidad de presentar diabetes se mostraba con el uso de ARA II, y disminuía progresivamente con el uso de IECA y CA, sin que los BB se diferenciaron de los diuréticos, por lo que se puede asumir que estos dos grupos o no protegen contra la aparición de diabetes, o provocan su aparición, a diferencia del resto de los grupos terapéuticos.

Los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado son distintos al comparar diferentes combinaciones. Este hecho se hace más evidente en el estudio prospectivo STAR [Bakris 2006]: en este estudio de un año de seguimiento, se distribuyeron aleatoriamente pacientes con hipertensión arterial y síndrome metabólico a recibir dos combinaciones diferentes: la de un IECA + CA (trandolapril + verapamilo), frente a un ARA II + diurético (losartán + hidroclorotiazida).

Tras un año de seguimiento, y a pesar de un control tensional similar en ambos brazos, no solo el objetivo principal demostró un beneficio a favor del IECA+CA (con un incremento de la glucosa post sobrecarga en el brazo ARA II + diuréticos y una disminución de la glucemia post sobrecarga en el brazo IECA + CA, diferencia que fue altamente significativa), sino que diversos objetivos secundarios fueron también significativamente diferentes, y a favor siempre del brazo IECA + CA: menores niveles de HbA_{1c}, menores niveles de insulina plasmática post sobrecarga, menor proporción de diabetes de nueva aparición.

Sin embargo, la continuación de este ensayo (estudio STAR-LET) [Bakris 2008 B] mostró que estos cambios eran parcialmente reversibles con la suspensión del tratamiento diurético.

El objetivo del estudio ALPINE [Lindholm] (the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation study), estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego y controlado, de un año de seguimiento, fue comparar los efectos a largo plazo de una dosis baja de HCTZ, sola o en combinación con un BB (atenolol), con los de un BSRA (candesartán), solo o en combinación con un calcioantagonista (felodipino), en pacientes con hipertensión

arterial de reciente diagnóstico. Los objetivos del estudio incluían la comparación de los efectos sobre el metabolismo de la glucosa, el metabolismo de las lipoproteínas, los electrolitos, la presión arterial y la tolerabilidad clínica.

En este estudio, se incluyeron 392 pacientes (media de edad: 55 años, 48% varones); de ellos, 370 pacientes (94%) nunca habían sido tratados con fármacos antihipertensivos antes del estudio. No hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes.

Ambos brazos de tratamiento redujeron la presión arterial eficazmente (23/13 mmHg en el brazo de HCTZ y 21/13 mmHg en el de candesartán), con la mayoría de los pacientes necesitando dos fármacos (los fármacos de adición fueron el felodipino en el brazo de candesartán, y el atenolol en el brazo de HCTZ).

Los niveles en ayunas de insulina sérica y glucosa plasmática se incrementaron en el brazo HCTZ, en contraste con la ausencia de cambios en el brazo de candesartán. Se diagnosticó DM en 9 pacientes durante el seguimiento, 8 del brazo de HCTZ (4,1%) y 1 del brazo de candesartán (0,5%) ($p = 0,030$). Los niveles de triglicéridos se incrementaron y los de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se redujeron más en el brazo de HCTZ que en el brazo de candesartán. Tanto los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) como las tasas de c-LDL/c-HDL y de apolipoproteína B/apolipoproteína A-I se incrementaron en el brazo de HCTZ. A los 12 meses, 18 pacientes en el brazo de HCTZ, contra 5 del grupo de candesartán, presentaron un síndrome metabólico, según definición de la Organización Mundial de la Salud ($p = 0,007$). Aparecieron ($p = 0,020$) menos efectos adversos en el brazo de candesartán, pero no hubo diferencias mayores en la valoración subjetiva de los síntomas.

En el estudio DEMAND ^[Ruggenenti 2011 A], anteriormente comentado, se determinó la sensibilidad a la insulina mediante clamp euglucémico hiperinsulinémico en 127 sujetos del estudio. El ratio de infusión de glucosa mostró una tendencia a reducirse desde $5,92 \pm 8$ en el momento de la randomización hasta $5,52 \pm 6$ mg/kg por minuto ($p = 0,09$) al cabo de un año. Por grupos, el ratio de infusión de glucosa se redujo significativamente desde $5,82 \pm 4$ hasta $5,31 \pm 9$ mg/kg por minuto en el grupo control con placebo ($p = 0,03$), mientras que no se modificó significativamente en el grupo de la combinación manidipino/delapril que fue de $5,92 \pm 9$ hasta $5,72 \pm 9$ mg/kg por minuto ($p = 0,74$), ni con el grupo delapril: $5,93 \pm 1$ hasta $5,62 \pm 9$ mg/kg por minuto ($p = 0,38$). Se concluye, que la combinación de delapril más manidipino previene el deterioro metabólico que se observa en el grupo placebo, que se puede atribuir a parte de la propia progresión de la enfermedad, al uso más frecuente del uso de diuréticos tiazídicos y betabloqueantes que tienden a deteriorar el metabolismo hidrocarbonado.

El efecto positivo de manidipino sobre la sensibilidad insulínica se ha objetivado en estudios como MARIMBA ^[Martínez Martín 2009] en el que 64 pacientes hipertensos con síndrome metabólico fueron aleatorizados a tratamiento con manidipino vs. amlodipino durante 12 semanas; se observó una reducción significativa del índice HOMA de sensibilidad insulínica con manidipino (-21,3%; $p=0,007$) pero no con amlodipino (-8,3%; $p=0,062$); esta reducción se asoció con el aumento de los niveles circulantes de adiponectina y la reducción de los niveles de TNF- α , que no se modificaron en el brazo de tratamiento con amlodipino. La combinación de manidipino con BRSA también ha demostrado efectos favorables sobre sensibilidad insulínica: en un estudio ^[Fogari 2008 A] en 88 pacientes hipertensos diabéticos obesos tratados durante 24 semanas con la combinación de delapril + manidipino vs. olmesartán + HCTZ se estimó el efecto metabólico mediante de clamp hiperinsulinémico y euglucémico, con un incremento significativo de la captación de glucosa observado únicamente en el brazo de delapril + manidipino.

En el presente estudio, no se pudo determinar directamente la sensibilidad insulínica por las limitaciones técnicas del índice HOMA ^[Wallace] en pacientes con diabetes establecida, y por la dificultad técnica del clamp que superaba las posibilidades logísticas; sin embargo, se obtuvo una valoración indirecta del efecto metabólico favorable de manidipino, que se tradujo en una reducción muy notable (38% de reducción de riesgo absoluto) de la tasa de insulinización en pacientes previamente tratados con ADOS (**figura 15**), y en la reducción de necesidades de insulina observadas en el grupo tratado con manidipino. Para lograr un control metabólico similar, se precisaba casi un 40% más de insulina en el grupo tratado con amlodipino (**figura 14**) lo que refleja una notable diferencia en la sensibilidad a la insulina entre los grupos. Estos resultados son concordantes con los estudios que determinan directamente sensibilidad insulínica con estos tratamientos.

Así, se puede resumir que a diferencia de otras combinaciones que utilizan BB o diuréticos, la combinación de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona + CA comporta efectos metabólicos neutros o positivos; en el caso de manidipino existe además un aumento de sensibilidad insulínica, probablemente relacionada con mediadores como la adiponectina ^[Martínez Martín 2009], que puede traducirse en menor riesgo de desarrollar diabetes, retrasar la progresión hacia la insulinización y reducir los requerimientos de insulina.

6.5 Ventajas de la combinación CA/BSRA

La mayor parte de los pacientes diabéticos con hipertensión necesitarán al menos dos fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de PA ^[Frankling// McLean// Banegas]. Está claramente establecido que los BSRA son un tratamiento de primera línea útil en esta población de pacientes ^[Mogensen 1984// Nelson// ESH-ESC 2003], pero muy frecuentemente no serán suficientes en monoterapia para controlar la hipertensión, por lo que precisaremos fármacos adicionales.

Las principales guías de práctica clínica sobre hipertensión y diabetes difieren poco en la recomendación sobre el primer escalón de tratamiento antihipertensivo, pues todas ellas indican la preponderancia de los fármacos de la familia BSRA. Aun así, difieren sobre el grado de recomendación, absoluto en las guías norteamericanas ^[ACE] y británicas ^[Krause], y más flexible en las sociedades europeas de cardiología e hipertensión ^[Mancia 2009]. Las guías europeas reconocen así, que importantes estudios de morbimortalidad con numerosos pacientes diabéticos no han mostrado diferencias entre fármacos tipo BSRA y otros grupos: UKPDS ^[UKPDS 1998] (frente a betabloqueantes), ALLHAT ^[ALLHAT] (frente a diuréticos o calcioantagonistas) y VALUE ^[Julius] (frente a amlodipino).

Disponemos de una evidencia sólida que indica que los calcioantagonistas son fármacos antihipertensivos potentes ^[Mogensen 1984// Nelson// ESH-ESC 2003]. En muchos ensayos se ha descrito que manidipino es eficaz como antihipertensivo cuando se emplea en monoterapia o en un tratamiento combinado ^[Roca-Cusachs// Coca// Mugellini// Fogari 2008 B// Otero// Zanchetti 2001 B// Payeras].

La combinación de IECA o ARA-II con un calcioantagonista parece ser uno de los mejores enfoques en pacientes diabéticos. Más concretamente, la combinación de un inhibidor del sistema renina-angiotensina y una dihidropiridina, es especialmente eficaz debido a sus mecanismos de acción complementarios, que potencian la eficacia antihipertensiva, al tiempo que se asocian a una baja incidencia de efectos adversos ^[McInnes].

Las DHP son vasodilatadores potentes que inducen una activación refleja del SRA y el sistema simpático. El empleo simultáneo de IECA o ARA-II puede amortiguar su activación excesiva. Además, dado que los CA fomentan un aumento de las concentraciones de angiotensina II y un balance de sodio negativo, esto puede reforzar el efecto antihipertensivo de

los inhibidores del sistema renina-angiotensina [Gojanovic]. El empleo de ambos tratamientos de manera concomitante puede reducir la presencia de efectos adversos, principalmente el edema periférico [Messerli].

Desde el punto de vista de su mecanismo de producción, la aparición de edemas en las extremidades inferiores durante el bloqueo de la entrada de calcio, se debe a un aumento de la presión intracapilar, como resultado del aumento selectivo del tono postcapilar, que a su vez es consecuencia de la activación simpática. Es de destacar que los inhibidores del sistema renina-angiotensina reducen el edema de las extremidades inferiores causado por las DHP, muy probablemente gracias a su incapacidad de dilatar el lecho vascular arterial y los vasos de capacitancia venosos [Gojanovic].

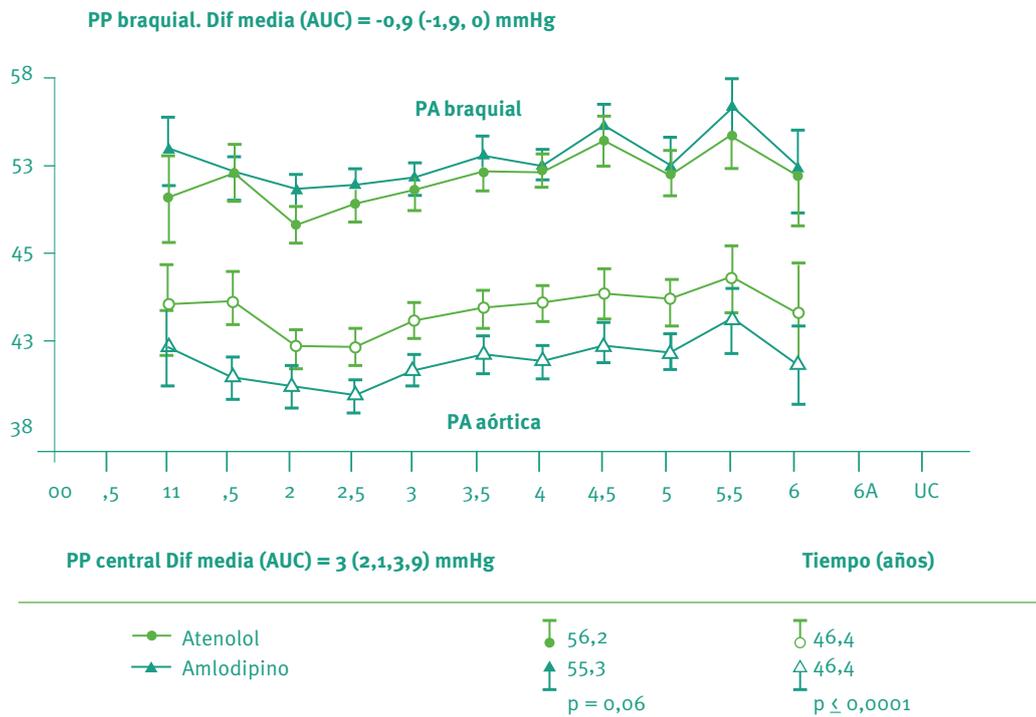
Diversos estudios demuestran que existen diferencias de protección cardiovascular y de morbimortalidad cardiovascular entre combinaciones, con una capacidad de reducción de la PA similar. En general estos estudios son especialmente favorables para las combinaciones de BSRA/CA DHP.

En el estudio ASCOT [Dahlöf 2005] se propuso comparar el efecto sobre la incidencia del infarto agudo de miocardio no fatal y de enfermedad coronaria fatal, de un tratamiento basado en un CA (amlodipino), al que se combinaba un IECA cuando era necesario (perindopril), frente a un tratamiento basado en un BB (atenolol) que se combinaba con un diurético cuando era necesario (bendroflumetiazida). Se trataba de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, que incluyó 19.257 pacientes hipertensos (edad: 40-79 años) de alto riesgo, es decir, que además de la hipertensión arterial tuvieran al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular.

En los resultados del estudio ASCOT destacó que, en comparación con el tratamiento con BB-diuréticos en combinación y a pesar de obtener en los dos brazos una respuesta antihipertensiva similar, la combinación IECA más CA redujo significativamente el riesgo de: IAM no-fatal (excluido el infarto agudo de miocardio silente) + enfermedad coronaria fatal ($p = 0,0458$); el total de puntos finales coronarios ($p = 0,0070$); el total de eventos y procedimientos cardiovascular ($p < 0,0001$); la mortalidad total ($p = 0,0247$); la mortalidad cardiovascular ($p = 0,0010$); y el accidente vascular cerebral fatal y no-fatal ($p = 0,0003$).

El estudio CAFE [Williams] (Conduit Artery Function Evaluation), subestudio del ASCOT, analizó el impacto de dos estrategias terapéuticas diferentes (un tratamiento basado en un CA (amlodipino), que se combinaba con un IECA cuando era necesario (perindopril), comparado con un tratamiento basado en un BB (atenolol), que se combinaba con un diurético cuando era necesario (bendroflumetiazida), en los valores derivados de la presión arterial aórtica (calculados mediante tonometría y análisis de la onda del pulso) y en parámetros hemodinámicos centrales. La justificación del estudio se basaba en que los antihipertensivos pueden tener un distinto efecto sobre la presión arterial aórtica central, a pesar de mostrar unos efectos sobre la presión arterial braquial similares: y estas diferencias pueden justificar efectos diferenciados sobre los eventos cardiovasculares. Se reclutaron 2.199 pacientes en cinco centros ASCOT.

En los resultados, destacaba que la presión aórtica central fue significativamente inferior durante todo el estudio CAFE (de misma duración que el ASCOT) en el brazo amlodipino/perindopril, en comparación con el brazo de tratamiento convencional (diferencia del área bajo la curva; $-3,0$ mmHg, $p < 0,0001$); una diferencia similar se observaba para la presión de pulso, como se representa en la **figura 18**.



Williams B, et al. Circulation 2006; 113: 1213-25.

Figura 18: Estudio CAFE: Diferencias de la presión arterial braquial (no significativa), y de la presión arterial central aórtica para la presión del pulso (resultados similares se observaron para la presión arterial sistólica, con una diferencia de -4,3 mmHg, (p < 0,0001). Se observa que para el grupo de tratamiento basado en CA existe una reducción significativa en la presión central, pero no en la presión braquial.)

Este efecto, es independiente de variables como la edad o el género.

Un modelo estadístico demostró que la presión del pulso central estaba asociada significativamente con los eventos finales definidos post hoc (morbilidad cardiovascular total/procedimientos y alteración renal) registrados en este subestudio. Los cambios en la presión aórtica central podrían, por tanto, justificar quizás las diferencias observadas en eventos entre los dos brazos de tratamiento en el estudio principal ASCOT [Dahlöf 2005].

En una reciente publicación en la que se analizaron datos del estudio ASCOT [Gupta] en pacientes previamente no tratados (n = 3.666), el tratamiento con amlodipino/perindopril redujo el riesgo de hipertensión arterial resistente en un 43% (cociente de riesgo, 0,57; 0,50-0,60; p < 0,001) en comparación con betabloqueantes/tiazidas.

Según los investigadores, los posibles mecanismos que justifican esta protección incluyen una mayor reducción de la presión arterial braquial, de la presión arterial aórtica central, de la variabilidad de la presión arterial, y posiblemente de la rigidez arterial, en comparación con el brazo betabloqueantes/tiazidas.

El estudio ACCOMPLISH [Jamerson 2004] fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se distribuyeron 11.506 pacientes con hipertensión, de riesgo cardiovascular elevado, a recibir

tratamiento con benazepril más amlodipino, o benazepril más hidroclorotiazida. El objetivo principal fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal, hospitalización por angina, resucitación tras parada cardíaca y revascularización coronaria.

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente a recibir benazepril/amlodipino 20/5 mg o benazepril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg, y las dosis se titularon de forma forzada a las dosis estándar de mantenimiento: 5/40 mg y 40/12,5 mg, respectivamente, durante los primeros dos meses. Para alcanzar los objetivos de presión arterial $< 140/90$ mmHg ($< 130/80$ mmHg en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal), se permitía la titulación de hasta 10/40 mg o 40/25 mg, y la adición de otros antihipertensivos tras el tercer mes (excepto las clases terapéuticas en estudio). Los pacientes se seguían posteriormente cada seis meses hasta el fin de estudio.

El diseño de ACCOMPLISH se calculó de acuerdo con los eventos primarios cardiovasculares esperados: los pacientes se trataban hasta obtener 1.642 eventos. Se esperaba una duración total de cinco años, pero el estudio fue detenido precozmente por consejo del comité ético en función de las diferencias observadas en la morbimortalidad.

Se observaron 552 eventos para el objetivo principal en el brazo benazepril-amlodipino (9,6%) y 679 en el brazo benazepril-hidroclorotiazida (11,8%), lo que representó una reducción del riesgo relativo del 19,6% (cociente de riesgo, 0,80, 95% IC 0,72-0,90; $p < 0,001$), a pesar de obtener en los dos brazos una respuesta antihipertensiva similar. Para los objetivos secundarios de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal, el cociente de riesgo fue de 0,79 (95% intervalo de confianza (IC), 0,67-0,92; $p = 0,002$).

Un reciente análisis del estudio ADVANCE ^[Chalmers] compara los resultados cardiovasculares entre los pacientes que tenían tratamiento con CA al inicio frente al resto; se encontró que el tratamiento activo del estudio, perindopril + indapamida, redujo el RR de mortalidad en un 28%, en los pacientes tratados con CA pero solamente un 5% en el resto ($p=0,02$); el riesgo de eventos CV se redujo en un 12% vs 6%, aunque esta reducción no fue estadísticamente significativa. Hay que destacar que el tratamiento con CA en este estudio no estaba aleatorizado y que el grupo tratado con CA era de riesgo CV más elevado que el que no recibía este tratamiento. No hubo incremento de efectos adversos en los pacientes que recibían CA. Estos datos se añaden al de otros estudios que indican mayor reducción de riesgo CV mediante la combinación de un BSRA con un CA.

Un metaanálisis bayesiano ^[Wu] en red, incluyendo 63 ensayos de tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos con un total de 36.917 pacientes, concluyó que la combinación de un IECA con un CA dihidropiridínico tenía unas probabilidades de reducir la mortalidad total muy superiores a la del resto de tratamientos en monoterapia y combinaciones estudiadas, lo que corrobora los resultados positivos de este tipo de combinación observados en ensayos como ASCOT ^[Dahlöf 2005] y ACCOMPLISH ^[Jamerson 2004].

En el estudio DEMAND ^[Ruggenenti 2011 A], en pacientes hipertensos diabéticos sin albuminuria y sin nefropatía, no se objetivaron diferencias en protección renal entre los distintos grupos de tratamiento, pero sí en morbimortalidad cardiovascular. A pesar de no reportar un beneficio renal en términos de preservación del filtrado glomerular o reducción de la excreción urinaria de albúmina (puesto que eran pacientes con función renal preservada), los pacientes del estudio DEMAND ^[Ruggenenti 2011 A] tratados con la combinación manidipino-delapril sí mostraron un beneficio cardiovascular: se observaron eventos cardiovasculares graves (mortales o no) en el 1,6% de los pacientes del grupo manidipino/delapril, en el 4,7% con delapril y en el 7,9%

con placebo. El cociente de riesgo entre terapia combinada y el grupo control con placebo, fue de 0,17, siendo significativo incluso después de ajustar por diversas variables, como hábito tabáquico, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica basales. Por su parte el cociente de riesgo entre delapril y el grupo control con placebo, no alcanzó significación estadística. Se observó además un beneficio metabólico y de otras complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía). Aunque el poder estadístico de este estudio es escaso, y el RCV no era su objetivo primario, el estudio DEMAND se añade a las evidencias anteriores sobre el beneficio cardiovascular superior que se obtiene de las combinaciones de BSRA con CA dihidropiridínicos, respecto a otras estrategias de tratamiento antihipertensivo, independientemente del nivel de control de la PA.

Seguidamente se muestran los efectos vasculares beneficiosos observados con el uso de calcioantagonistas y bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II), efectos que pueden explicar la superioridad de la combinación de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona + calcioantagonistas, sobre la de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona + diuréticos ^[Mizuno].

CALCIOANTAGONISTAS

- Efectos antioxidantes (reducción de la peroxidación de lípidos, disminución de la inhibición de la NOS, reducción del cociente glutatión oxidado/reducido).
- Regresión del engrosamiento de la íntima y la media.
- Aumento de la expresión de la NOS.
- Reducción de la rigidez arterial.
- Inhibición de la proliferación de células musculares lisas.
- Inhibición de la producción de la metaloproteinasa-1 y de la actividad colagenolítica.
- Reducción de la variabilidad de presión arterial.

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

- Disminución del estrés oxidativo.
- Aumento de la disponibilidad de óxido nítrico.
- Acción antiinflamatoria.
- Disminución de la agregabilidad plaquetaria.
- Actividad antifibrinolítica.
- Disminución del remodelado vascular.
- Regresión del engrosamiento de la íntima y la media.
- Disminución de la vasoconstricción.
- Incremento de la sensibilidad a la insulina.

Los resultados de un metaanálisis ^[Klingbeil] de 80 ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego en los que se analizó el efecto de diversos tratamientos antihipertensivos en comparación con placebo (17 estudios), u otros tratamientos activos sobre el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) medida mediante ecocardiografía. Ajustando por duración del tratamiento (que había de ser de al menos 4 semanas), y por cambio en la presión arterial diastólica, se observó una diferencia significativa entre las distintas clases de antihipertensivos: la masa ventricular izquierda se redujo un 13% con antagonistas de los receptores de angiotensina II; 11% con calcioantagonistas, 10% con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 8% con diuréticos, y un 6% con betabloqueantes. En comparaciones pareadas, los antagonistas de los receptores de angiotensina II, calcioantagonistas, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, fueron significativamente más eficaces que los BB en reducir la masa de ventrículo izquierdo.

En un ensayo realizado en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos con microalbuminuria ^[Fogari 2005 A] aleatorizados a tratamiento con manidipino vs. lisinopril durante 2 años, se observó una reducción del IMVI significativamente superior en el brazo tratado con manidipino, pese a que el control tensional fue semejante; se observó además mayor reducción de la microalbuminuria.

Considerando la superioridad ya observada de manidipino en cuanto a tolerabilidad y cumplimiento, sus efectos metabólicos positivos, y su mayor potencia para la reducción de la albuminuria, junto a los datos de protección CV en adición con un BRSa mencionados en el estudio DEMAND ^[Ruggenenti 2011 A], se concluye que: “la elección del CA a combinar con un BSRA no es un tema banal, y hay evidencias publicadas en la literatura, que hacen pensar que los CA de nueva generación (como sería el caso del manidipino) pueden ofrecer ventajas sustanciales, y que son el motivo de análisis de esta tesis”.

En resumen, la combinación de BSRA y CA DHP, ofrece una gran protección de los órganos diana (vasos, corazón y riñón). Estas combinaciones han demostrado su superioridad gracias a una reducción mayor de los eventos en estudios de morbimortalidad.

Los mecanismos implicados en esta mayor protección son múltiples: mejor perfil metabólico, mejores efectos vasculares, mejores efectos hemodinámicos.

6.6 Dianas terapéuticas

En las Guías Europeas (ESH/ESC) del 2003 ^[ESH-ESC 2003] y 2007 ^[Mancia 2007 B], así como en el JNC 7 ^[Mancia 2009// Chobanian 2003 B] y ADA ^[ADA 2012] (esta última en el 2012), los objetivos en cuanto a reducción de PA eran alcanzar objetivos de presión arterial más bajos. Considerando las evidencias disponibles en aquel momento, se establecían dos objetivos de presión arterial:

- Presión arterial sistólica/diastólica < 140/90 mmHg en todos los pacientes hipertensos con riesgo adicional bajo o moderado (y valores menores si el paciente los tolera).
- Presión arterial sistólica/diastólica < 130/80 mmHg para pacientes con DM tipo 2, riesgo adicional alto o muy alto, condiciones clínicas asociadas (accidente CV, infarto de miocardio, etc.).

Según estas guías, debía confirmarse una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg para efectuar un diagnóstico de hipertensión arterial. Y un objetivo de presión arterial sistólica < 130 mmHg es adecuado para la mayoría de los pacientes con DM-2.

Estas eran las guías vigentes en el momento del diseño del presente estudio sobre las que nos basamos para los objetivos de presión arterial en nuestros pacientes.

En las actuales guías europeas, los objetivos de control para pacientes diabéticos son menos estrictos ($< 140/90$ mmHg); esto justifica la diferencia entre el grado de control observado en nuestro estudio según los criterios preestablecidos, y los actuales ^[Mancia 2013].

Guía terapéutica	ADA 2012 ^[ADA 2012] JNC 7 ^[Chobanian 2003 B] ESH/ESC 2007 ^[Mancia 2007 B]	ESH/ESC 2013 ^[Mancia 2013]
Objetivo de PAS/PAD	$< 130/80$ mmHg	$< 140/90$ mmHg (130-139/80-85 mmHg)

Uno de los primeros estudios que estableció claramente el beneficio del control de la PA en pacientes con DM-2 fue el UKPDS ^[UKPDS 1998], con reducción muy significativa de la mortalidad y de los eventos cardiovasculares y renales en el grupo de control intensivo de la PA vs el grupo de tratamiento antihipertensivo convencional; sin embargo la principal limitación de este estudio reside en que la reducción de la PA en el grupo de control intensivo solo alcanzó los 144/82 mmHg por lo que este estudio no dilucidó la utilidad de reducciones mayores de PA.

Otro gran estudio de intervención fue el LIFE ^[Ibsen 2008], en un grupo de pacientes hipertensos con hipertrofia de VI que incluía un subgrupo de pacientes diabéticos; los resultados de control de PA fueron semejantes a los obtenidos en UKPDS ^[UKPDS 1998] (144/81 mmHg) por lo que este estudio tampoco aclaró la utilidad de reducciones de la PAS por debajo de 140 en DM-2, aunque sí mostró mejor reducción de mortalidad y eventos (especialmente ACV) con un tratamiento basado en BSRA (losartán) vs tratamiento convencional (atenolol).

Las recomendaciones de reducir el objetivo de control de PA en los pacientes DM-2 estaban basadas en buena medida en los resultados del estudio HOT ^[Hansson 1998], con menor riesgo de eventos y mortalidad en los pacientes DM-2 aleatorizados a objetivos de control más bajos, mientras que no existía diferencia en los pacientes no diabéticos; sin embargo, la reducción de PA obtenida de promedio en este estudio no superó los 138/83 mmHg, por lo que no justifica plenamente la reducción de objetivos a 130/80 mmHg.

El estudio ADVANCE ^[Patel 2007] es el mayor estudio de intervención realizado hasta la fecha en pacientes con DM-2. Este estudio incluyó 11.140 pacientes seguidos durante 4,3 años, y fue publicado en 2007. En el brazo de intervención sobre PA se observó una reducción muy significativa de mortalidad CV y de los eventos cardiovasculares y renales, con una PAS de 135,5 mmHg frente a 140 mmHg en el grupo control. Por lo tanto, podemos considerar inequívocamente establecido que, una reducción de la PAS hasta este nivel, es beneficiosa en pacientes con DM-2.

En 2009 las sociedades europeas de cardiología e hipertensión, publicaron una reevaluación de las guías para el tratamiento de la HTA vigentes ^[Mancia 2009] desde 2007, en la que reconocían que la recomendación de reducir la PAS a menos de 130 mmHg en pacientes DM-2, no estaba adecuadamente soportada por la evidencia disponible a partir de ensayos aleato-

rizados, puesto que solamente se habían alcanzado estos niveles de control en el brazo de pacientes normotensos del ensayo ABCD ^[Schrier] y en el brazo de doble bloqueo del sistema renina angiotensina del estudio ONTARGET ^[Seight], con resultados ambiguos en ambos ensayos.

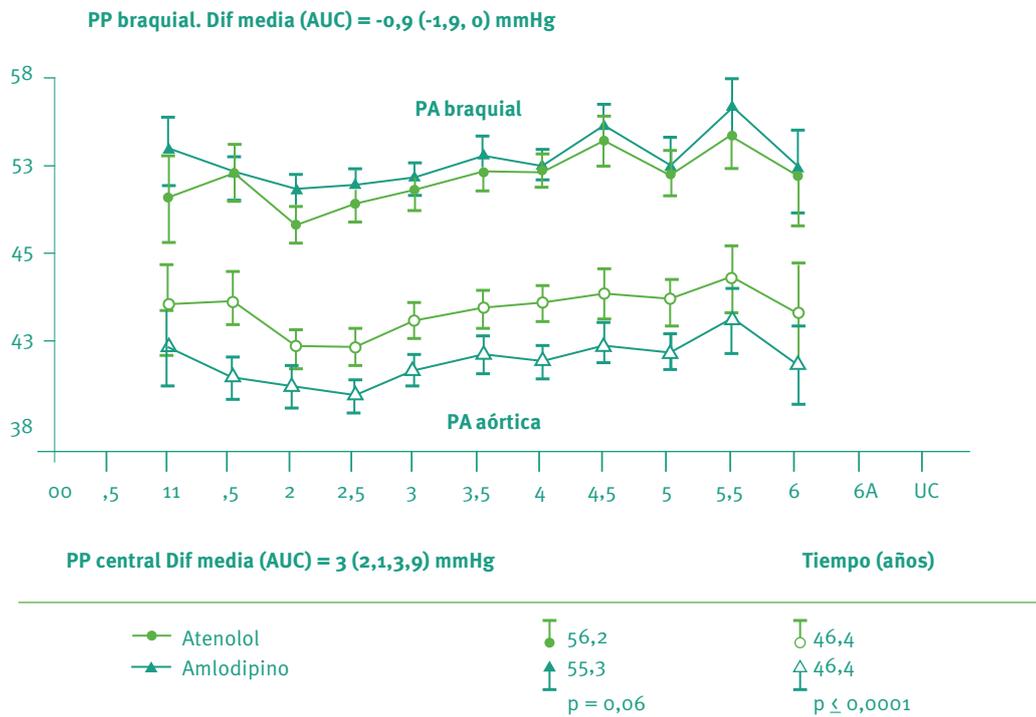
Con posterioridad a la publicación de esta reevaluación, se publicaron los datos del estudio ACCORD ^[Cushman] con las mayores reducciones de PA obtenidas hasta la fecha en pacientes DM-2 hipertensos de alto riesgo. En este ensayo 4733 pacientes fueron asignados a tratamiento intensivo (con objetivo TAS 120 mmHg) vs estándar (con objetivo de PAS 140 mmHg) y seguidos durante 4,7 años.

Los objetivos de presión arterial conseguidos en ambos grupos fueron de 133,5 mmHg en el grupo de control estándar de la presión arterial y de 119,3 mmHg en el grupo de control intensivo de la presión arterial.

En el grupo de control más intensivo, se detectó un mayor número de efectos adversos, con lo que no estaba justificado conseguir niveles de presión arterial por debajo de 120 mmHg en este tipo de pacientes. Desafortunadamente, este estudio tampoco ha resuelto el dilema de cuál es el objetivo de presión arterial que se ha de alcanzar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Globalmente no hubo diferencia en cuanto al objetivo principal compuesto de muerte (cardiovascular, IAM y ACV), pero se observó una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad (total y cardiovascular) en el grupo de tratamiento intensivo, aunque sí se observó una reducción significativa del riesgo de ACV. La conclusión de los autores del estudio es que, este objetivo tan ambicioso de control de la PA de 120 mmHg para pacientes DM-2 no resulta beneficioso, aunque sí podría ser valorado para la prevención de eventos cerebrovasculares. Sin embargo, dada la baja tasa de acontecimientos cardiovasculares en el estudio ACCORD-BP en ambos grupos, se sugiere que en pacientes diabéticos el objetivo de presión arterial sistólica podría ser < 140 mmHg.

Casi simultáneamente con ACCORD ^[Cushman] se publicaron los resultados del estudio INVEST ^[Cooper-DeHoff], incluyendo 22.576 pacientes con cardiopatía isquémica de los cuales 5.077 eran DM-2, en el que se observó el fenómeno de curva en J (**Figura 19**), con mortalidad total y coronaria más elevada en los pacientes con PAS < 115 mmHg, en comparación con los que mantenían PAS en torno a 130 mmHg. Los pacientes habían sido aleatorizados a atenolol vs. verapamilo (+ trandolapril + hidroclorotiazida), pero no habían sido aleatorizados para alcanzar niveles de presión arterial (datos observacionales) y eran pacientes de elevado riesgo cardiovascular: edad avanzada, presión de pulso > 60 mmHg (rigidez arterial), cardiopatía isquémica, e hipertrofia ventricular izquierda.



Williams B, et al. Circulation 2006; 113: 1213-25.

Figura 19: Riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en el estudio INVEST [Denardo] en función de la PAS y PAD según la edad de los pacientes. Se observa una tendencia a la curva en J (mayor riesgo en los niveles más bajos) para la PAD en todas las edades, sin embargo para la PAS solamente se observa esta tendencia en los pacientes ancianos (edad >70 años).

Basándose en los resultados de todos estos estudios las actuales recomendaciones de las sociedades europeas de cardiología e hipertensión (ESH-ESC 2013) [Mancia 2013] reafirman lo ya apuntado en la evaluación de 2009 y dejan de establecer un objetivo de control más bajo para los pacientes DM-2 que para la población hipertensa general, proponiendo una diana de 140/90 mmHg para la generalidad de los pacientes hipertensos, aunque reconocen que el riesgo de ciertos eventos como los ACVs puede reducirse mediante control más estricto de la PA.

El análisis de los resultados de los estudios clínicos disponibles muestra que no hay evidencias suficientes para recomendar una presión arterial < 140/90 mmHg en los diabéticos. Esto queda ilustrado en la gráfica siguiente (Figura 20) que además muestra que, cuanto mayor es el nivel de presión arterial del que se parte, mayor beneficio hay en la reducción de la presión arterial.

El mayor beneficio de reducir más intensamente la PA se consigue en pacientes con ictus previo.

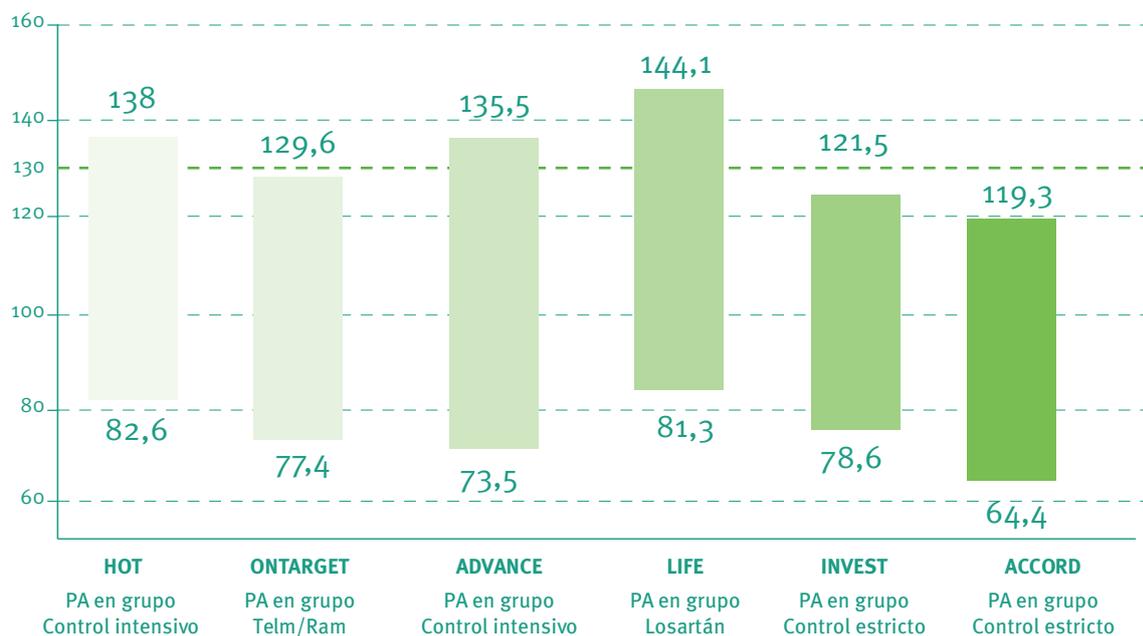


Figura 20: Cifras de PAS y PAD (mmHg) alcanzadas en grandes ensayos aleatorizados de intervención en DM-2 hipertensos

Por otro lado, estudios post hoc de importantes ensayos clínicos (IDNT [Lewis 2001], IRMA2 [Parving 2001], ADVANCE [Patel 2007]) han mostrado que la reducción de la PA con BSRA disminuye la incidencia de acontecimientos renales. Estos análisis post hoc nos aportan información relevante sobre cuál podría ser la PA objetivo (**Figura 21**).

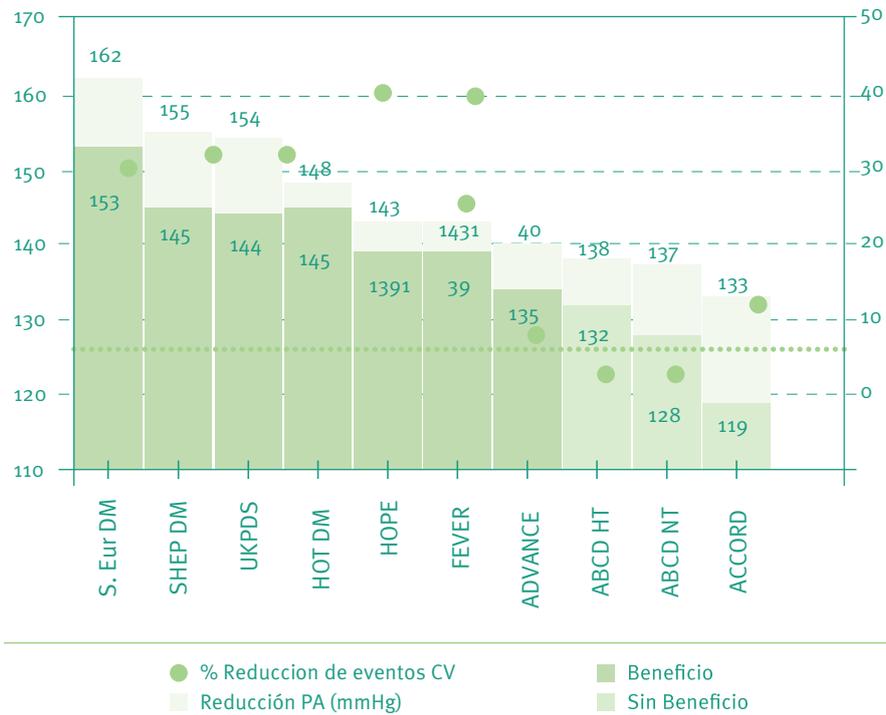


Figura 21: Reducciones alcanzadas en PAS en ensayos de intervención aleatorizados en DM-2 y reducción obtenida en el riesgo de eventos CV. Se observa que para una presión diastólica inferior a 135mmHg no se obtienen beneficios adicionales.

En el estudio HOT [Hansson 1998] la menor incidencia de eventos cardiovasculares ocurrió en valores de presión arterial de 138/82 mmHg.

En el estudio VALUE [Julius], los pacientes en los que se alcanzó el objetivo de presión arterial < 140/90 mmHg hubo una clara reducción de los eventos cardiovasculares.

En el estudio INVEST [Denardo], la incidencia de eventos cardiovasculares fue progresivamente más pequeña cuando el porcentaje de visitas con presión arterial < 140/90 mmHg fue mayor, pero no se obtenían beneficios adicionales con PA <130/80 mmHg y el riesgo aumentaba cuando la presión sistólica se reducía hasta 115 mmHg.

En el estudio ONTARGET [Sleight], los mayores beneficios se encontraron en los pacientes con presión arterial inicial > 140/90 mmHg.

En el estudio LIFE [Ibsen 2008], se observó que la relación entre el descenso de la presión arterial y la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, era lineal y continua. La máxima eficacia se relacionó con los mayores descensos de presión arterial.

En el estudio ADVANCE [Patel 2007], el menor riesgo relativo de eventos renales se encontró con presión arterial < 120/80 mmHg (riesgo relativo: 0,70).

Los estudios que no han mostrado beneficio tras la reducción en la presión arterial, fueron aquellos que partieron de cifras de presión arterial más bajas.

Los estudios ACCORD [Cushman] y FEVER [Zhang] proporcionan resultados de comparar una estrategia de tratamiento más intensiva, frente a tratamiento menos intensivo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Parece por tanto lógico concluir que, la intervención adecuada se basa en la individualización de este objetivo en cada paciente, seleccionando a aquellos pacientes que se benefician de una mayor reducción en la presión arterial, como por ejemplo, los que presentan proteinuria ≥ 1 gr o mayor riesgo de ACV.

Por tanto, es controvertido dar una respuesta global definitiva, ya que no hay pruebas científicas contundentes de que la reducción de presión arterial por debajo de 130/80 mmHg sea el objetivo para todos los pacientes de alto riesgo cardiovascular. A esto se le suma el hecho de que, la mayor reducción de acontecimientos cardiovasculares se logra cuando la reducción de la presión arterial llega hasta 140/90 mmHg. Incluso en pacientes ateromatosis, de alto riesgo y especialmente ancianos, en los que suele estar afectada la autorregulación fisiológica de flujo sanguíneo de los distintos tejidos, la reducción de la presión arterial por debajo de 130 mmHg puede asociarse a hipoperfusión orgánica.

Las cifras de presión arterial conseguidas en el estudio DEMAND [Ruggenti 2011 A] fueron de 137,2, 138,9 y 139,5 mmHg en los grupos manidipino/delapril, delapril y placebo, respectivamente.

Esos objetivos conseguidos están en la banda alta de los objetivos recomendados por las guías de la ESH/ESC 2009 para los pacientes diabéticos. Con dichas cifras, aunque no se consiguió el objetivo primario del estudio, sí fue posible alcanzar los objetivos secundarios, como:

- Reducción la morbimortalidad cardiovascular: NNT = 16.
- Enlentecimiento de la progresión de neuropatía.
- Reversión de la neuropatía establecida.
- Disminución de la incidencia de retinopatía.

La consecución de estos objetivos corrobora las recomendaciones actuales de las guías ESH/ESC [Mancia 2013].

En los niños y los ancianos es más difícil establecer las dianas terapéuticas puesto que las evidencias son menores. Estudios como HYVET [Beckett] demuestran que incluso pacientes hipertensos mayores de 80 años se benefician de un tratamiento antihipertensivo, con reducciones muy significativas de la mortalidad y los eventos CV pero la presión sistólica diana de este estudio no era excesivamente baja (150/80 mmHg).

El estudio JATOS [Hayashi 2010] (Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients) incluyó 4.418 sujetos mayores de 65 años de ambos sexos con hipertensión establecida, que fueron aleatorizados a tratamiento intensivo con objetivo de PAS $<$ 140 mmHg, o tratamiento convencional con objetivo de PAS $<$ 160mmHg; en ambos casos el tratamiento estaba basado en el calcioantagonista efonidipino; se evaluaron tanto los eventos cardiovasculares como la progresión de la enfermedad renal durante dos años de seguimiento mediante un diseño tipo PROBE [Hansson 1992] (Prospectivo, aleatorizado, abierto pero con valoración ciega de los objetivos). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento para los eventos cardiovasculares, ni para la progresión de la función renal, sin embargo ambos grupos de tratamiento mostraron modestas mejorías en la tasa de filtrado glomerular. Esta tendencia se observó también en los subgrupos de pacientes diabéticos y en pacientes de más de 75 años. Este estudio mostró además que la proteinuria y la insuficiencia renal con TFGe (tasa filtrado glomerular estimada) $<$ 60 ml/min/1,73 m², así como el deterioro acelerado de la TFGe se relacionaban con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

Disponemos aún de menor evidencia en edad pediátrica, el estudio ESCAPE^[Wühl] incluyó 385 pacientes pediátricos (edad de 3 a 18 años) con enfermedad renal crónica (TFGe entre 15-80 ml/min/1,73 m²) aleatorizados a dos objetivos de PA: intensivo con PAM menor del percentil 50 para edad y sexo, o convencional con objetivo entre los percentiles 50 y 95. En ambos grupos el tratamiento estaba basado con ramipril, en adición de otros fármacos antihipertensivos no BSRA, según necesidad. El seguimiento fue de 5 años. El objetivo primario fue la progresión a ERT o reducción del 50% TFGe, los objetivos secundarios fueron los cambios en PA, la TFGe y la EUA. Se observó una reducción significativa del 35% del riesgo relativo para el objetivo primario (fallo renal), que fue alcanzado por el 30% de los pacientes en tratamiento intensivo y 42% en tratamiento convencional, sin diferencias en cuanto a retiradas de seguimiento ni presentación de efectos adversos. Se observó que la reducción de la proteinuria y el logro del objetivo tensional fueron predictores independientes del retraso de la progresión de la ERT. Los autores concluyen que: el tratamiento intensivo de la HTA en pacientes pediátricos, reduce la progresión de la enfermedad renal en comparación con el tratamiento convencional.

En conclusión, no existe un beneficio claramente definido en el establecimiento de dianas intensivas para los pacientes ancianos, aunque la progresión de la enfermedad renal puede ser menor en los pacientes mejor controlados. En la edad pediátrica, la evolución de la función renal es más favorable si la hipertensión se mantiene bien controlada.

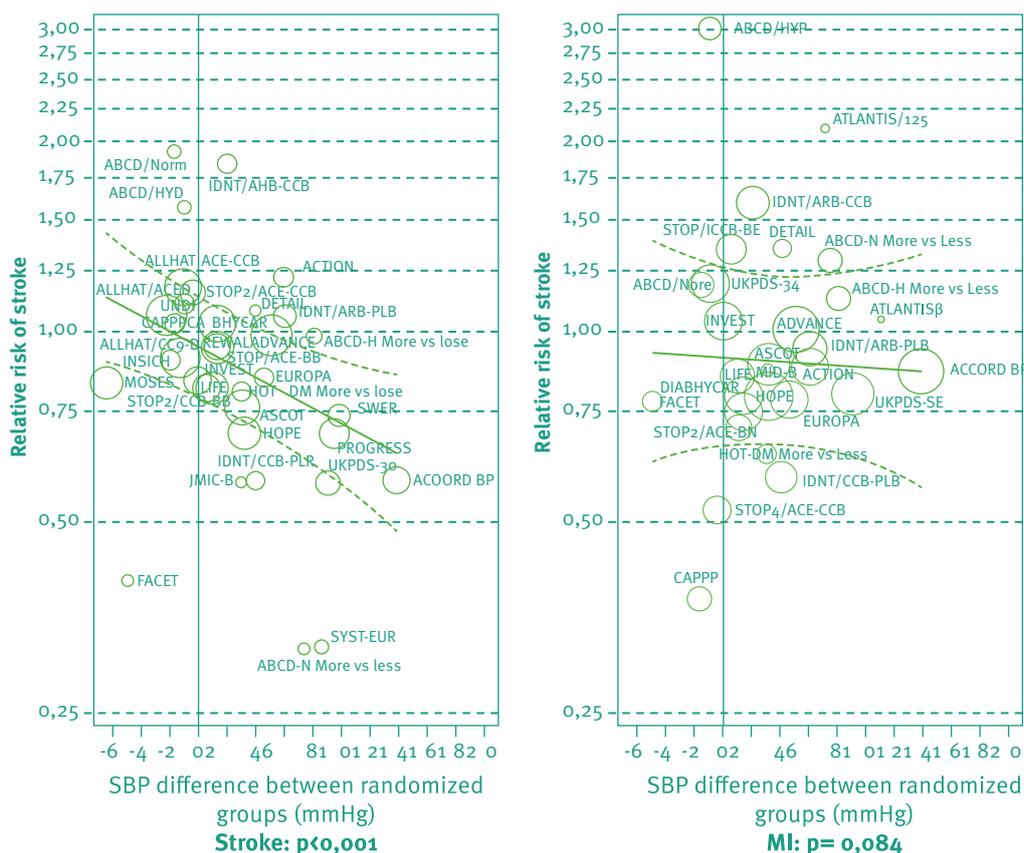
Otra cuestión por resolver es, si existe realmente el efecto de la curva J. (**Figura 19**)

Las consideraciones más relevantes a tener en cuenta sobre la curva-J según el metaanálisis de Bangalore^[Bangalore] son las siguientes:

- Los estudios epidemiológicos identifican de forma rutinaria un incremento del porcentaje de eventos coronarios en el margen inferior del espectro de presión arterial diastólica.
- Este efecto tiene adecuadas interpretaciones fisiológicas.
- Sin embargo, hasta la fecha, los ensayos clínicos controlados no han demostrado un incremento significativo del riesgo en el grupo asignado de forma aleatorizada al objetivo más bajo de presión arterial.
- Los grupos de pacientes asignados a objetivos de presión arterial muy bajos, han fracasado en cuanto a mejorar el riesgo de mortalidad y de insuficiencia cardíaca congestiva, pero todavía han reducido el riesgo de ictus.
- El efecto de la curva-J se demuestra igualmente en los grupos tratados con placebo.
- En pacientes con DM-2 una diana de 130-135 mmHg para la PAS es aceptable, sin embargo con dianas < 130 mmHg los resultados son divergentes, puesto que continúa reduciéndose el riesgo de ACV pero no existe reducción del riesgo para el resto de los eventos, y aumenta la incidencia de efectos adversos graves.

Conclusiones parecidas se obtuvieron en el análisis de meta regresión sobre los estudios de reducción intensiva de PA en pacientes DM-2, y sus efectos sobre el riesgo de IAM y ACV^[Reboldi]. Este metaanálisis, publicado en 2011 y que incluía datos de 31 ensayos de intervención, 73.913 pacientes y 295.652 pacientes/año, concluye que el riesgo de ACV se reduce significativamente por el tratamiento antihipertensivo, al menos hasta los niveles de 120/70 mmHg, y que cada 5 mmHg de reducción de PAS reducen el riesgo de ACV en un 13% (**Figura 22**). Por el contrario, el tratamiento intensivo de la PA no redujo el riesgo de IAM. Este metaanálisis también compara el efecto de los diferentes tipos de fármacos utilizados, y concluye que los

CA resultan ser los más efectivos para la prevención del ACV, mientras que los BSRA son los más adecuados para la prevención del IAM. Los autores concluyen que en los pacientes, o en las regiones en el que el riesgo de enfermedad coronaria predomine un objetivo tensional de 135/85, es adecuado, pero si el riesgo principal es el ACV el objetivo debería ser inferior.



31 intervention trials

73913 patients²

95652 patient-years

Reboldi P et al J Hypertens 2011; 29:1253-1269

Figura 22: Análisis de metarregresión sobre el resultado de los ensayos de intervención intensiva sobre PA en pacientes con DM-2 en el riesgo de ACV e IAM. Se observa que existe una reducción lineal del riesgo de ACV al reducir la PA pero no existe este efecto para el IAM.

Los resultados de los estudios ONTARGET ^[Sleight], INVEST ^[Denardo] y ACCORD ^[Cushman] muestran que, la aparición de efectos adversos graves en las estrategias para alcanzar un control estricto de la presión arterial en que son necesarios múltiples fármacos antihipertensivos, puede contrarrestar los efectos beneficiosos. Se ha demostrado que el uso de múltiples fármacos antihipertensivos para conseguir un control muy estricto de la PA, se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, síncope y deterioro de la función renal.

Estos efectos adversos pueden ser particularmente perniciosos para las reducciones extremas de la PAS (<115 mmHg) en los pacientes mayores de 70 años con cardiopatía coronaria previa.

Probablemente, estos efectos adversos graves pueden contrarrestar los efectos beneficiosos de un control de la PA más estricto, y por ello se deben evitar.

6.7 Resumen y consideraciones finales

La diabetes y la hipertensión son factores de riesgo independientes y aditivos para la enfermedad cardiovascular. Las directrices europeas actuales recomiendan como objetivo un valor de PA inferior a 140/90 mmHg en los pacientes diabéticos, aunque los objetivos recomendados cuando se diseñó el estudio eran de 130/80 mmHg. En consecuencia, la mayoría de los diabéticos necesitarán al menos dos fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de PA.

Además, aproximadamente un 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollan una microalbuminuria en un plazo de 10 años tras el diagnóstico inicial de la enfermedad, y ello agrava el pronóstico de estos pacientes. Aunque todos los fármacos antihipertensivos reducen los valores de PA, solamente algunos de ellos aportan un efecto beneficioso adicional añadido a las reducciones de la PA.

Los calcioantagonistas constituyen una buena opción para una combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina, que son el tratamiento de primera línea en esta población de pacientes.

En este estudio se ha puesto de manifiesto una reducción de la albuminuria mucho mayor en el grupo tratado con manidipino vs. amlodipino. Posiblemente la principal razón de esta diferencia es la capacidad de manidipino de bloquear los canales del calcio de tipo T. Por otra parte, se ha observado menos activación simpática en el grupo tratado con manidipino y paralelamente, una ausencia de taquicardización y una mayor reducción de la PP al mismo tiempo, y en comparación con amlodipino, se ha observado un mejor perfil de tolerabilidad clínica y metabólica (en relación sobre todo con el metabolismo hidrocarbonado)

Aunque su uso estuvo en tela de juicio durante la pasada década, los calcioantagonistas son hoy un grupo totalmente consolidado en el tratamiento de la hipertensión, por su gran eficacia antihipertensiva y buena tolerancia. Su neutralidad metabólica les hace especialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión asociada a la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. A medida que se han ido desarrollando nuevas generaciones de calcioantagonistas dihidropiridínicos se ha minimizado su principal inconveniente, esto es, la hiperestimulación simpática que producen, que puede traducirse en taquicardia refleja y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, aunque ha persistido el problema de su limitada capacidad de reducir la presión intraglomerular por incapacidad de dilatar las arteriolas eferentes.

Manidipino es el único representante disponible en nuestro mercado de una nueva generación de dihidropiridinas capaces de bloquear los canales de calcio tipo T, lo que se traduce en reducción efectiva de la presión intraglomerular; además, el bloqueo de estos canales reduce la expresión de múltiples factores de vasoconstricción, oxidación, inflamación, proliferación, fibrosis, activación plaquetaria, monocitaria y de macrófagos, etc. Los consensos actuales recomiendan iniciar con bloqueantes del SRA el tratamiento de los pacientes hipertensos con nefropatía, pero este tratamiento es insuficiente en gran parte de los pacientes; la combinación de manidipino con un bloqueante del SRA tiene un efecto antiproteinúrico de gran potencia, además de una elevada eficacia antihipertensiva; por otra parte, la combinación con un bloqueante del RAS permite minimizar la edematización maleolar, que es el efecto adverso más frecuente de las dihidropiridinas.

Así pues, manidipino supera al resto de los calcioantagonistas disponibles por sus efectos sobre sensibilidad insulínica y su efecto nefroprotector sinérgico con inhibidores del SRA; además, su ausencia de efecto estimulador simpático le confiere una excelente tolerabilidad. Estos efectos lo hacen particularmente adecuado para el tratamiento de los pacientes hipertensos con síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2, especialmente en caso de que además exista nefropatía, donde la combinación de manidipino con un IECA o un ARA-II ha demostrado unos resultados claramente favorables.

En resumen, la adición de manidipino al tratamiento de pacientes con diabetes e hipertensión que estaban siendo tratados ya con un IECA o un ARA-II fue eficaz y bien tolerada. La adición de manidipino, y no en cambio la de amlodipino, produjo una notable reducción de la excreción urinaria de albúmina, sin aumentar el tono simpático y reduciendo la incidencia de edemas maleolares.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Número de pacientes pequeño
- Ensayo abierto, con diseño tipo PROBE (aleatorizado, prospectivo, abierto pero con valoración ciega de los objetivos)
- Objetivos de valoración subrogados, con ausencia de objetivos duros como eventos cardiovasculares o renales y mortalidad
- Falta de valoración estricta de la sensibilidad insulínica

Era imposible emprender un ensayo doble ciego aleatorizado con objetivos de valoración de morbimortalidad, lo que hubiera precisado reclutar a miles de pacientes para un seguimiento de varios años.

Aunque es cierto que los objetivos subrogados pueden no reflejarse en eventos clínicos, las modificaciones en la albuminuria (objetivo principal en nuestro estudio) han sido validadas como predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad, y como tal está recomendada su valoración en las actuales guías europeas para el tratamiento de la HTA ^[Mancia 2013].

Esto por sí mismo justifica el estudio, pero el resto de objetivos secundarios añade información complementaria.

Para el objetivo primario seleccionado, el número de pacientes reclutado es ampliamente suficiente, puesto que el ensayo tiene un poder estadístico adecuado para resolver este objetivo sin ambigüedad.

En este estudio se determinó la excreción urinaria de albúmina (media geométrica de tres muestras consecutivas nocturnas ^[Wirta], colección minutada y expresada en $\mu\text{g}/\text{min}$). Metodología actualmente obsoleta. Actualmente se recomienda obtener una muestra de orina matinal para la obtención del cociente albúmina/creatinina ^[Mancia 2013].

Para la estimación de la función renal se utilizó la Cr plasmática. Actualmente no la consideramos como el criterio más adecuado para valorar la existencia de disfunción renal, sino una fórmula basada en la Cr, pero que incluye además la edad, el sexo, y otros datos como pueden ser: la etnia o el peso. En la clínica, utilizamos las ecuaciones MDRD-4 o preferiblemente CKD-EPI. Pero cuando se implementó el estudio AMANDHA ^[Martínez Martín 2008], aunque estaban disponibles ecuaciones hoy menos utilizadas como la de Cockcroft-Gault, estos métodos no estaban introducidos en la clínica habitual ^[Yildiz].

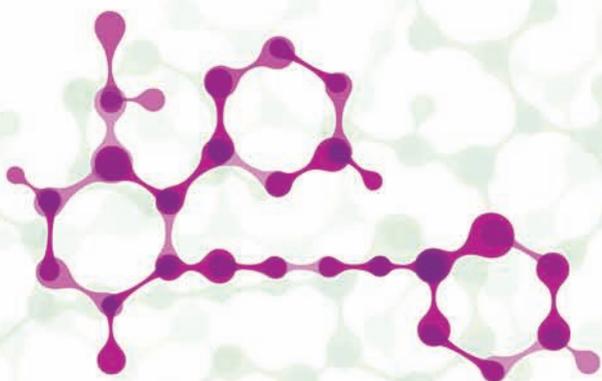
La potencia estadística del ensayo ha sido también adecuada para solventar la mayor parte de los objetivos secundarios propuestos (control tensional, cumplimiento, tolerabilidad, efectos sobre el tono simpático), aunque la valoración de otros objetivos como: la progresión de la diabetes hacia la necesidad de insulina, y las necesidades diarias de insulina, resulta menos demostrativa debido a las inconsistencias y falta de sistematización en el tratamiento anti diabético, puesto que no se contemplaba este en el diseño inicial del estudio.

La valoración directa de la sensibilidad insulínica en pacientes diabéticos debería hacerse mediante clamp hiperinsulinémico-euglucémico, lo que estaba fuera de las posibilidades del presente estudio. Métodos de estimación más simples basados en la glucemia e insulinemia basal, tales como el HOMA ^[Wallance], no son adecuados para pacientes diabéticos. El diseño inicial del estudio no incluía valoración de la sensibilidad insulínica debido a estas dificultades, pero en la fase de seguimiento se pudieron estimar los efectos metabólicos de forma indirecta mediante el registro de los requerimientos de insulina y del fracaso terapéutico de los ADOS, con lo que se obtuvieron resultados comparables a los estudios en los que se ha valorado de forma directa la sensibilidad insulínica.

El ensayo a doble ciego se considera óptimo para la obtención de evidencias en ensayos controlados, sin embargo, añade considerables costes y dificultades a la realización de estos ensayos y se aleja de la práctica clínica ordinaria. En contraste, el diseño de estudio tipo PROBE (prospective, open, randomized, blind endpoints) ha sido ampliamente validado por la experiencia de múltiples ensayos de hipertensión, introduce mínimos sesgos en la investigación y refleja la práctica clínica más directamente de lo que lo hace un ensayo a doble ciego [Peng].

8. CONCLUSIONES

- Este estudio pone claramente de manifiesto que la adición de manidipino, y no en cambio la de amlodipino, al tratamiento de los pacientes que están recibiendo ya dosis plenas de inhibidores del sistema renina-angiotensina, produce una notable reducción de la excreción urinaria de albúmina, con independencia de la reducción media de la PAM obtenida. De esta forma se corrobora el objetivo principal del estudio.
- Las diferencias observadas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la EUA en la fase inicial (6 meses) se mantuvieron sin modificaciones significativas durante la fase de extensión (18 meses adicionales).
- Tanto la adición de amlodipino como la de manidipino resultaron eficaces para mejorar el control tensional de los pacientes reduciendo la PAM en un grado similar.
- En el grupo tratado con manidipino no se produjo activación del sistema nervioso simpático a diferencia de amlodipino, como se manifiesta en la excreción urinaria de metanefrinas. Esta diferencia puede justificar también las diferencias encontradas en cuanto a reducción de presión de pulso, frecuencia cardíaca y reducción de la incidencia de edemas maleolares.
- Se obtuvo un nivel de cumplimiento significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con manidipino.
- La tolerabilidad analítica fue favorable para ambos tratamientos. La tolerabilidad clínica fue superior para manidipino, con una incidencia significativamente inferior de efectos adversos, especialmente de edema maleolar.
- La reducción de la EUA, según un análisis multivariante, dependió significativamente del tratamiento elegido, la PAM, el tono simpático y la HbA_{1c} .
- En los pacientes insulinizados se observó una reducción significativa de las necesidades de insulina en el grupo tratado con manidipino, mientras que dichas necesidades aumentaron en el grupo tratado con amlodipino.
- En los pacientes inicialmente tratados solamente con ADOS, se observó una incidencia muy significativamente menor de fracaso secundario de estos fármacos en el grupo tratado con manidipino, que presentó una tasa de insulinización mucho menor.



9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFÍA

- AACE.** Diabetes Mellitus Guidelines. *Endocr Pract* 2007; 13(Suppl 1):3-68.
- ADA 2009.** American Diabetes Asociaton (no autor name is mentioned) Standars of medical care in diabetes .*Diabetes Care* 2009; 32:S13-S61.
- ADA 2012.** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1):S11-63.
- Agodoa LY,** Appel L, Bakris GL et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril versus amlodipino on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2719-2728.
- ALLHAT.** The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensina converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial .*JAMA* 2002; 288:2981-2990.
- Appel LJ,** Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918-929.
- Araki S,** Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56:1727-1730.
- Ärnlöv J,** Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Lowgrade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969-975.
- 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; 36:646-661.
- Bakris G,** Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592-2597.
- Bakris G,** Hester A, Weber M, Dahlöf B, Pitt B, Velasquez E, Staikos-Byrne L, Shi V, Jamerson K; ACCOMPLISH Investigators. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Cardiometab Syndr.* 2008; 3:229-233. (Bakris 2008 A)

- Bakris G**, Molitch M, Zhou Q, Sarafidis P, Champion A, Bacher P, Sowers JR. Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: Results of the STAR-LET Study. *Journal of The Cardiometabolic Syndrome* 2008; 3:18-25. (Bakris 2008 B)
- Bakris GL**, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; 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; 375:1173-1181.
- Bakris G**, Briasoulis A, Dahlöf B, Jamerson K, Weber MA, Kelly RY, Hester A, HuaT, Zappe D, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013 ; 112:255-259.
- Banegas JR**, Segura J, Ruilope LM et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338-1344.
- Bangalore S**, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2897-2908.
- Beckett NS**, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-1898.
- Bellinghieri G**, Mazzaglia G, Savica V, Santoro D. Effects of manidipino and nifedipine on blood pressure and renal function in patients with chronic renal failure: a multicenter randomized controlled trial. *Ren. Fail*. 2003; 25:6818-6819.
- Bigazzi R**, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325-1333.
- Bilous R**, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151:11-20.
- Bloch MJ**, Basile J. African American patients with hypertensive chronic kidney disease receive no benefit on kidney disease progression from the currently recommended blood pressure goal of <130/80 mm Hg unless there is significant proteinuria at baseline: long-term follow-up of the AASK study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13:214-216.

- Bramlage P**, Wolf WP, Fronk EM, Stuhr T, Erdlenbruch W, Wasem J, Ketelhut R, Schmieder RE. Improving quality of life in hypertension management using a fixed-dose combination of olmesartan and amlodipine in primary care. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11:2779-2790.
- Brenner BM**, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345:861-869.
- Casas JP**, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:2026-2033.
- Chalmers J**, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hiraoka Y, Zoungas S, Patel A, Williams B, Harrap S. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014; 63:259-264.
- Chan JC**, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R: Comparison of enalapril and nifedipine in treating noninsulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 1992; 305:981-985.
- Chobanian AV**, Bakris GL, Black HR et al. 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: 2560-2572. (Chobanian 2003 A)
- Chobanian AV**, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206-1252. (Chobanian 2003 B)
- Coca A**. Manidipine plus delapril in patients with Type 2 diabetes and hypertension: reducing cardiovascular risk and end-organ damage. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5:147-159.
- Collins R**, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298.
- 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; 304:61-68.

- Cushman WC**, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585.
- Dahlöf B**, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
- Dahlöf B**, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M y cols., for the 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
- De Leeuw PW**, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213-2222.
- De Leeuw PW**, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459-2464.
- Denardo SJ**, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010; 123:719-726
- De Pablos-Velasco PL**, Martínez-Martín FJ, Molero R et al. Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary Islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2005; 31:457-462.
- De Siati L**, Scuteri A, De Sensi F, Tocci G, Volpe M, Cosentino F None: Vascular Protective Effects of Manidipine in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005; 112 Suppl. 2:357.
- De Zeeuw**, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;11:921-927.
- De Zeeuw D**, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2100-2015.
- Dobesh PP**. Managing hypertension in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Health. Syst. Pharm* 2006; 63:1140-1149.
- Elliott WJ**, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207.

- ESH-ESC 2003.** European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. [Errata in *J. Hypertens.* 21, 2203-2204 (2003) and *J. Hypertens.* 22, 435 (2004)] *J. Hypertens.* 2003; 21:1011-1053.
- 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; 338:645-652.
- Fogari R,** Zoppi A, Corradi L, Preti P, Malalamani GD, Mugellini A. Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18:1871-1875.
- Fogari R,** Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Destro M, Rinaldi A, Preti P: Effect of successful hypertension control by manidipino or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:483-490. (Fogari 2005 A)
- Fogari R,** Derosa G, Destro L, Cofradi L, Rinaldi A, Passoti C, Mugellini A: Effect of Manidipine-simvastatin combination on fibrinolysis, adhesion molecules and c-reactive protein in hypertensive hypercholesterolemic patients. *J Hypertens* 2005; 23 Suppl. 2:S106. (Fogari 2005 B)
- Fogari R.** Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs.* 2005; 65:21-27. (Fogari 2005 C)
- Fogari R,** Preti P, Rinaldi A, Destro M, Lazzari P, Mugellini A: Effect of manidipine and nifedipine on plasma active rennin and aldosterone in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2007; 25 (Supl. 2):S124.
- Fogari R,** Derosa G, Zoppi A, Lazzari P, Corradi L, Preti P, Mugellini A. Effect of delapril/manidipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide combination on insulin sensitivity and fibrinogen in obese hypertensive patients. *Intern Med.* 2008; 47:361-366. (Fogari 2008 A)
- Fogari R,** Derosa G, Zoppi A et al. Effects of manidipine/delapril versus olmesartan/ hydrochlorothiazide combination therapy in elderly hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus. *Hypertens. Res.* 2008; 31:43-50. (Fogari 2008 B)
- Franklin SS,** Neutel JM. Initial combination therapy for rapid and effective control of moderate and severe hypertension. *J. Hum. Hypertens* 2009; 23:4-11.
- Fukuzawa M,** Satoh J, Ohta S, Takahashi K, Miyaguchi S, Qiang X, Sakata Y, Nakazawa T, Takizawa Y, Toyota T: Modulation of tumor necrosis factor-alpha production with anti-hypertensive drugs. *Immunopharmacology* 2000; 48:65-74.
- Gansevoort RT,** Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1963-1974.

- Gerstein HC**, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-426.
- Giatras I**, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a metaanalysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127:337-345.
- Gojanovic B**, Feihl F, Liaudet L, Waeber B. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008; 9:1-9.
- Grassi G**, Giannattasio C, Failla M, Pesenti A, Peretti G, Marinoni E, Frascini N, Vailati S, Mancia G. Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension*. 1995; 26:348-354.
- Gupta AK**, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR; ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011; 29:2004-2013.
- Hallan S**, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:84-93.
- Haller H**, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364:907-917.
- Hansson L**, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point*. *Blood Press* 1992; 1:113-119.
- Hansson L**, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
- Hayashi M**, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T: The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells. *Hypertens Res* 2000; 23:521-525.
- Hayashi K**, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T: Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles- with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23:229-244.
- Hayashi K**, Wakino S, Homma K, Sugano N, Saruta T: Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: role of T-type Ca²⁺ channels in renal microcirculation. *J Pharmacol Sci* 2005; 99:221-227.

- Hayashi K**, Wakino S, Sugano N et al. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ. Res* 2007; 100:342-353.
- Hayashi K**, Saruta T, Goto Y, Ishii M; JATOS Study Group. Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res*. 2010; 33:1211-1220.
- Hayes AJ**, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56:1925-1933.
- Hebert LA**, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS y cols. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Effects of Blood Pressure Control on Progressive Renal Disease in Blacks and Whites. *Hypertension* 1997; 30:428-435.
- Hemmelder MH**, De Zeeuw D, Gansevoort RT, De Jong PE. Blood pressure reduction initiates the antiproteinuric effect of ACE inhibition. *Kidney Int* 1996; 49: 174-180.
- Hirakata H**, Iino K, Ishida I et al. Effects of a new calcium antagonist, manidipine, on the renal hemodynamics and the vasoactive humoral factors in patients with diabetes mellitus. *Blood Press* 1992; Suppl. 3:124-129.
- HOPE**. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
- Ibsen H**, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005; 45:198-202.
- Ibsen H**, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diabetes. *J Nephrol*. 2008; 21:566-569.
- Jafar TH**, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group: angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
- Jager A**, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19:617-624.

- Jamerson KA**, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17:793-801.
- Jamerson K**, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359:2417-2428.
- Jensen JS**, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898-903.
- JNC 7**. The Seventh Report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- Julius S**, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363:2022-2031.
- KDIGO**. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
- Klahr S**, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884.
- Klingbeil AU**, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41-46.
- Krause T**, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011; 343:d4891.
- Kshirsagar AV**, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:695-707.
- Lagerstedt SA**, O'Kane DJ, Singh RJ. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2004; 50:603-611.
- Landsberg L**, Molitch M. Diabetes and hypertension: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin. Exp. Hypertens* 2004; 26:621-628.

- Lewis EJ**, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329:1456-1462.
- Lewis EJ**, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; 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; 345:851-860.
- Limura O**, Shimamoto K: Efficacy and mode of action of manidipine: a new calcium antagonist. *Am Heart J* 1993; 125:635-641.
- Lindholm LH**, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563-1574.
- Lv J**, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185:949-957.
- Mancia G**, De Baker 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; 25:1105-1187. (Mancia 2007 A)
- Mancia G**, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25:1751-1762. (Mancia 2007 B)
- 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; 27:2121-2158.
- Mancia G**, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; List of authors Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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.* 2013; 31:1281-1357.

- Mann JF**, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-553.
- Martínez Martín FJ**. Manidipine (but not amlodipine) increases insulin sensitivity and raises plasma adiponectin in hypertensive non-diabetic patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *Diabetologia* 2005; 48 (Supl. 1):A374-A375.
- Martínez Martín FJ**. Calcium channelblockers for managing metabolic syndrome-associated hypertension. Trials with manidipine. *Nefrologia* 2007; 27:26-35.
- Martínez Martín FJ**, Sáiz-Satjés M. Add-on manidipine versus amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the AMANDHA study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6:1347-1355.
- Martínez Martín FJ**. Manidipine in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARIMBA study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7:863-869.
- Martínez Martín FJ**. On behalf of the Marcador Study Group. Manidipine raises adiponectin and reduces the risk of new onset diabetes in hypertensive patients with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2011; 29:e387, pp.26.318 (abstract).
- Martínez Martín FJ**, Macias-Batista A, Rodriguez-Rosas H, Lopez-Fernandez J. Switching from renin-angiotensin system blocker monotherapy to a fixed delapril/manidipine combination improved mood and quality of life in type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2012, Vol 30, e-Supplement A, PP.28.419 (abstract).
- Matsuda H**, Hayashi K, Arakawa K, Naitoh M, Kubota E, Honda M, Matsumoto A, Suzuki H, Yamamoto T, Kajiya F, Saruta T. Zonal heterogeneity in action of angiotensin-converting enzyme inhibitor on renal microcirculation: role of intrarenal bradykinin. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:2272-2282.
- Matsushita K**, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-2081.
- Matsushita K**, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941-1951.
- Mazza A**, Zamboni S, Tikhonoff V et al. Pulse hypertension: a new component of the metabolic syndrome in elderly women? *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21:934-941.
- McInnes GT**. Antihypertensive drugs in combination: additive or greater than additive? *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21:914-916.
- McKeage K**, Scott LJ: Manidipine: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2004; 64:1923-1940.

- McLean DL**, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Treatment and blood pressure control in 47,964 people with diabetes and hypertension: a systematic review of observational studies. *Can. J. Cardiol* 2006; 22: 855-860.
- Medrano MJ**, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med. Clin. (Barc)* 2005; 124:606-612.
- Menne J**, Chatzilykrou C, Haller H. Microalbuminuria as risk factor: the influence of rennin-angiotensin system blockade. *J Hypertens* 2010; 28:1983-1994.
- Menne J**, Izzo JL Jr, Ito S, Januszewicz A, Katayama S, Chatzykirkou C, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, Haller H; ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens.* 2012; 30:811-818.
- Messerli FH**. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4:479-482.
- Mizuno Y**, Jacob RF, Mason RP. Effects of calcium channel and renin-angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mechanisms of hypertensive vascular disease. *Am J Hypertens* 2008; 21:1076-1085.
- Moe S**, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-1953.
- Mogensen CE**. Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28:183-193.
- Mogensen CE**. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N.Engl.J.Med.* 1984; 310:356-360.
- Molitch ME**, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:S94-98.
- Mugellini A**, Preti P, Zoppi A et al. Effect of delapril-manidipine combination vs irbesartan-hydrochlorothiazide combination on fibrinolytic function in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18:687-691.
- Mulè G**, Nardi E, Cottone S et al. Relationship of metabolic syndrome with pulse pressure in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20:197-203.
- Muntner P**, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 2000; 58:293-301.

- Neal B**, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356:1955-1964.
- Nelson RG**, Pettit DJ, Carraber MJ, et al. Effects of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:1499-1504.
- Ninomiya T**, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813-1821.
- Ochodnický P**, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:S151-S162; discussion S72-S76.
- Ogden LG**, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000; 35:539-543.
- Oliveras A**, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-del-Rey R, Vazquez S, Larrousse M, Sans L, Roca-Cusachs A, de la Sierra A. Urinary Albumin Excretion at Follow-Up Predicts Cardiovascular Outcomes in Subjects With Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1148-1154.
- Oshimura H**, Nakami T: Manidipine has a marked non-haemodynamic nephroprotective action; partly dependent on PPAR-gamma activation, and synergistic with angiotensin receptor blockade. *J Hypertens* 2007; 25 (Supl. 2):S8.
- Ostergren J**, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008; 26:2103-2111.
- Otero ML**, Claros NM; Study Investigators Group. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and Type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, 24-week study. *Clin. Ther.* 2005; 27:166-173.
- Padwal R**, Laupacis A: Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004; 27:247-255.
- Pahor M**, Psaty BM, Furberg CD: Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998; 351:689-690.
- Parving HH**. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682-1683.

- Parving HH**, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; 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; 345:870-878.
- Patel A**, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. 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; 370:829-840.
- Patel BM**, Mehta AA. Choice of anti-hypertensive agents in diabetic subjects. *Diab Vasc Res* 2013; 10:385-396.
- Payeras AC**, Sladek K, Lembo G, Alberici M. Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic hypertension: MAISH study. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27:623-632.
- Peng RD**, Dominici F, Zeger SL. Reproducible epidemiologic research. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163:783-789.
- Pettinger WA**, Lee HC, Reisch J, Mitchell HC: Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 1989; 13:766-772.
- Pollare T**, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarfner A, Ljunghall S: Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7:551-559.
- Psaty BM**, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW: The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620-625.
- Rahman M**, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172-180.
- Reboldi G**, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011; 29:1253-1269.
- Richard S**. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs* 2005; 65:1-10.
- Richy FF**, Laurent S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: a meta-analysis of head-to-head trials. *Blood Press.* 2011; 20:54-59.

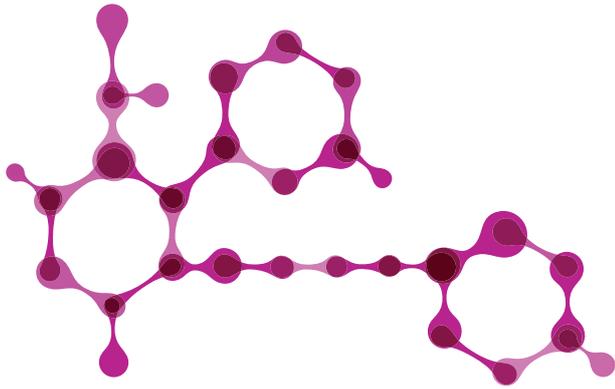
- Robles NR**, Ocón J, Gómez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren. Fail* 2005; 27:73-80.
- Robles NR**. Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3:709-725.
- Robles NR**. Control de la presión arterial y progresión de la enfermedad renal. *Nefrología* 2007; 27:18-21.
- Roca-Cusachs A**, Schmieder RE, Triposkiadis F et al. MORE Study Group. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes. *J. Hypertens.* 2008; 26:813-818.
- Rodman DM**, Reese K, Harral J, Fouty B, Wu S, West J, Hoedt- Miller M, Tada Y, Li KX, Cool C, Fagan K, Cribbs L: Low-voltage- activated (T-type) calcium channels control proliferation of human pulmonary artery myocytes. *Circ Res* 2005; 96:864-872.
- Rosansky SJ**, Hoover DR, King L, Gibson J: The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 1990; 150:2073-2076.
- Roth M**, Keul R, Emmons LR, Horl WH, Block LH: Manidipine regulates the transcription of cytokine genes. *Proc Natl Acad Sci* 1992; USA. 89:4071-4075.
- Ruggenenti P**, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351:1941-1951.
- Ruggenenti P**, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M y cols., for the REIN 2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939-946.
- Ruggenenti P**, Lauria G, Iliev IP, Fassi A, Ilieva AP, Rota S, et al.; DEMAND Study Investigators. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 2011; 58:776-783. (Ruggenenti 2011 A)
- Ruggenenti P**, Fassi A, Ilieva A, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N, Gherardi G, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Cravedi P, Bossi A, Trevisan R, Motterlini N, Remuzzi G; BENEDICT-B Study Investigators. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens.* 2011; 29:207-216. (Ruggenenti 2011 B)
- Ruilope LM**, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962-967.

- Ruilope LM**, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-225.
- Sakamaki Y**, Sasamura H, Ikeda S et al. Comparison of health costs associated with treatment of hypertension with a calcium channel blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in the United States and Japan. *Hypertens. Res* 2006; 29:333-338.
- Schrier RW**, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097.
- Segura J**, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635-1639.
- Shlipak MG**, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB: Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137:555-562.
- Shlipak MG**, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:237-246.
- Siewert-Delle A**, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J Effects of intensified blood pressure reduction on renal function and albumin excretion in primary hypertension. Addition of felodipine or ramipril to long-term treatment with beta-blockade. *Am J Hypertens* 1995; 8:113-123.
- Sleight P**, Redón J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al.; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360-9. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
- Smith DH**. Fixed-dose combination antihypertensives and reduction in target organ damage: are they all the same? *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2007; 7: 413-422.
- Soriguer F**, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55:88-93.
- Stevens LA**, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483.
- Stratton IM**, Cull CA, Adler AI et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in Type 2 diabetes: a prospective observational study.(UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; 49:1761-1769.

- Stuveling EM**, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. Creactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63:654-661.
- Sugiura T**, Imai E, Moriyama T, Horio M, Hori M: Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron* 2000; 85:71-80.
- Supak-Smolcic V**, Bilic-Zulle L, Fisic E. Validation of methods performance for routine biochemistry analytes at Cobas 6000 analyzer series module c501. *Biochemia Medica* 2001; 21:182-190.
- Suzuki S**, Ohtomo M, Satoh Y, Kawasaki H, Hirai M, Hirai A, Hirai S, Onoda M, Hinokio Y, Akai H, Toyota T: Effect of manidipino and delapril on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33:43-51.
- The Navigator study Group**. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Eng J Med* 2010; 362:1477-1490.
- Toba H**, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R, Asayama J, Kobara M, Nakata T: Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005; 28: 689-700.
- Toba H**, Shimizu T, Miki S, Inoue R, Yoshimura A, Tsukamoto R, Sawai N, Kobara M, Nakata T: Calcium channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells. *Hypertens Res* 2006; 29:105-116.
- Tobe SW**, McFarlane PA, Naimark DM. Microalbuminuria in diabetes mellitus. *Can. Med. Assoc. J.* 2002; 167: 499-503.
- Tuomilehto J**, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340:677-684.
- Turnbull F**. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1527-1535.
- UKPDS 1990**. UK Prospective Diabetes Study Group. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 1990; 13:1-11.

- UKPDS 1998.** 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; 317:713-720.
- USRDS.** The United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1-230.
- Vejakama P,** Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2012; 55:566-578.
- Viverti GC,** Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A, MahmudU, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:1430-1432.
- Wachtell K,** Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
- Wagner C,** Kramer BK, Hinder M, Kieninger M, Kurtz A: T-type and L-type calcium channel blockers exert opposite effects on renin secretion and renin gene expression in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1998; 124:579-585.
- Wallace TM,** Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 2002; 19:527-534.
- Watanabe H.** Block of T-type calcium channel by dihydropyridine calcium antagonists. *Teikyo Med J* 2003; 26:425-433.
- Weber MA,** Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:77-85
- Weir MR.** Microalbuminuria in Type 2 diabetics: an important, overlooked cardiovascular risk factor. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6:134-141.
- Wild S,** Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes; estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 21:1047-1053.
- Williams B,** Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225.
- Wirta OR,** Pasternack AI, Mustonen JT, Koivula TA, Harmoinen A. Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11:449-456.

- Wright JT Jr**, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; 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; 288:2421-2431.
- Wright JT**, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE y cols.: for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril. *JAMA* 2005; 293:1595-1608.
- Wu HY**, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 24; 347:f6008.
- Wühl E**, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639-1650.
- Yildiz G**, Mağden K, Abdulkerim Y, Ozcicek F, Hür E, Candan F. Glomerular filtration rate: which method should we measure in daily clinical practice? *Minerva Med*. 2013; 104:613-623.
- Yoshiyama M**, Takeuchi K, Kim S, Hanatani A, Omura T, Toda I, Akioka K, Teragaki M, Iwao H, Yoshikawa J: Effect of manidipino hydrochloride, a calcium antagonist, on isoproterenol-induced left ventricular hypertrophy. *Jpn Circ J* 1998; 62:47-52.
- Zanchetti A**, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149-1159. (Zanchetti 2001 A)
- Zanchetti A**, Omboni S, La Commare P, De Cesaris R, Palatini P. Efficacy, tolerability, and impact on quality of life of long-term treatment with manidipine or amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38:642-650. (Zanchetti 2001 B)
- Zanchetti A**, Ruilope LM: Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099-2110.
- Zhang Y**, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32:1500-1508.
- Zheng L**, Sun Z, Li J, Zhang R, Zhang X, Liu S, Li J, Xu C, Hu D, Sun Y. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke*. 2008; 39:1932-1937



10. ANEXO 1

AMANDHA: HOJA DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

AMANDHA (Amlodipino vs. MANidipino en Diabetes tipo2, Hipertensión y Albuminuria)

Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, con validación ciega de objetivos, para comparar la eficacia de la adición de Manidipino 20 mg vs. Amlodipino 10 mg, al tratamiento bloqueante del sistema renina-angiotensina, en la reducción de la albuminuria en pacientes hipertensos, diabéticos tipo 2, insuficientemente controlados.

Introducción:

Antes de que acceda a participar en este estudio es importante que lea y comprenda la siguiente información acerca del estudio y de los procedimientos que supone. Si tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de sus derechos como participante, no dude en formularla antes de tomar su decisión en cuanto a participar.

En este documento se describe el objetivo, los procedimientos, los riesgos y las alternativas, que implica el estudio. Describe también sus derechos como participante. No pueden garantizársele beneficios concretos derivados de su participación en el estudio.

La participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria, pudiendo negarse a tomar parte en él, o retirarse del estudio en el momento en el que lo desee sin que ello afecte su atención médica futura. Es importante que lea este documento de consentimiento antes de tomar una decisión acerca de su participación. Su médico desea que comprenda lo que podrá suponer su participación en el estudio, por lo que, por favor, efectúe todas las preguntas que desee.

Información sobre los antecedentes y objetivos del estudio:

Se le ha invitado a participar en este estudio de investigación clínica porque usted, siendo diabético, tiene la presión arterial excesivamente elevada a pesar de estar recibiendo tratamiento con el fármaco que actualmente se considera el más adecuado para ello. Además usted ha sido diagnosticado de microalbuminuria persistente. Esto quiere decir que sus riñones eliminan una cantidad de proteínas superior a la normal. Esto se considera como un factor de riesgo que pronostica una mayor probabilidad de deterioro futuro de la función de sus riñones, además de un mayor riesgo de complicaciones de su hipertensión como infarto de miocardio, trombosis, etc.

En esta circunstancia, es esencial mejorar el control de su presión arterial y a la vez reducir la eliminación de proteínas por sus riñones. Por este motivo es necesario añadir un fármaco adicional al que ya está recibiendo para el tratamiento de su hipertensión.

Para ello existen varias posibilidades actualmente recomendadas por las sociedades científicas nacionales e internacionales y aprobadas por las autoridades sanitarias españolas. Entre ellas se han elegido para los participantes en este estudio dos fármacos de la misma familia terapéutica, llamados manidipino y amlodipino, cuya eficacia y seguridad han sido demostradas, por lo que su uso es actualmente parte del tratamiento rutinario en pacientes como usted.

Ambos fármacos han demostrado una eficacia semejante para reducir la presión arterial en estudios previos. Sin embargo, en la actualidad no se sabe con seguridad si su efectividad para reducir la eliminación de proteínas por sus riñones es o no equivalente. Para ello a los participantes del estudio se les va a asignar uno u otro de los fármacos al azar, puesto que esta es la mejor manera de poder comparar sus efectos, evitando sesgos debidos a la elección dirigida de los fármacos.

Riesgos del estudio

Toda medicación tiene riesgos, pero pese a ello se recomienda su uso cuando los beneficios esperados son superiores a los riesgos y no existe otra alternativa claramente superior. Este es el caso de ambas medicaciones propuestas en este estudio. Por otra parte, aunque el objetivo de la medicación es controlar su presión arterial y reducir la eliminación de proteínas por sus riñones, estos resultados no pueden garantizarse de antemano con estos fármacos ni con ningún otro.

Los dos fármacos incluidos en el estudio pertenecen al mismo grupo terapéutico y sus riesgos son similares. Con ambos las reacciones adversas graves son muy infrecuentes, sin embargo se presentan con frecuencia efectos adversos de menor gravedad que a veces obligan a reducir la dosis o a suspender el tratamiento.

Son frecuentes (más de 1 en 20 pacientes) los edemas maleolares (hinchazón de los tobillos). Algo menos frecuentes (menos de 1 en 20 pacientes): palpitaciones, mareos, fatiga, dolor de cabeza, taquicardia, enrojecimiento, sensación de calor, náusea, dolor de estómago o somnolencia. Son infrecuentes (menos de 1 en 1000 pacientes): impotencia, ginecomastia, insomnio, depresión, hipertrofia (crecimiento) de las encías.

Son efectos potencialmente graves, pero muy infrecuentes (menos de 1 en 10.000 pacientes): hepatitis, ictericia, angioedema, temblor y alteraciones de la piel como angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke y fotosensibilidad.

Se consideran contraindicaciones (absolutas o relativas) para su uso: embarazo y lactancia, enfermedades hepáticas, estenosis aórtica, enfermedad coronaria con obstrucción severa, angina inestable, shock cardiogénico, hipotensión con presión sistólica < 90 mmHg e hipersensibilidad conocida al fármaco.

Existen otras medicaciones que pueden interactuar con los fármacos incluidos en el estudio: como la digoxina y los anticoagulantes orales (Sintrom), los inhibidores del enzima CYP 3A4, como antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina, así como con inductores de CYP 3A4, como fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y rifampicina. Además, puede existir interacción con el alcohol, el zumo de pomelo y el zumo de granada, que pueden aumentar el efecto hipotensor de manidipino y de amlodipino.

Procedimientos del estudio

Su participación en el estudio tendrá unos 6 meses de duración.

Si, tras la lectura de este documento, estuviera de acuerdo en participar, se le someterá a los siguientes procedimientos del estudio:

- Cuando se le hayan contestado todas sus preguntas, se le pedirá que escriba su nombre y el del médico responsable, firme y feche este documento de consentimiento.

- Se elegirá al azar el fármaco antihipertensivo que le corresponde: manidipino o amlodipino, que se añadirá al tratamiento previo de su hipertensión.
- Seguirá sus visitas con controles de presión arterial, peso y análisis de sangre y orina.
- Además se valorará su nivel de cumplimiento de la medicación y los posibles efectos adversos mediante unos breves cuestionarios.
- En caso de presentar efectos adversos significativos, o de que su presión arterial se mantenga inaceptablemente elevada, su médico decidirá interrumpir el estudio y continuar su tratamiento del modo que considere más adecuado.

Alternativas al estudio

Si, tras considerar los beneficios y riesgos potenciales, no desea participar en este estudio, su médico elegirá la forma de tratamiento que considere más oportuna, que puede incluir alguno de los dos fármacos del estudio, aunque no se le asignaría al azar.

Confidencialidad de la información

Su identidad, sus registros hospitalarios y la información obtenida en este ensayo tienen carácter confidencial, y no se revelarán sin su consentimiento expreso por escrito, a persona alguna, excepto a las autoridades sanitarias españolas, el comité ético de investigación clínica y las autoridades judiciales si así lo requiriesen. Si se publicaran los resultados de este estudio, su identidad se mantendrá confidencial. Al firmar este documento usted está autorizando a su médico a facilitar sus registros médicos relacionados con su participación en el estudio, a las autoridades sanitarias pertinentes y al comité ético, y a publicar los resultados del estudio en congresos y revistas científicas de forma anónima para usted.

Usted puede tener acceso directo a los datos y puede solicitar su revisión en función de la legislación y procedimientos locales (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal) de medidas de seguridad de los ficheros automatizados de protección de datos.

Voluntariedad de la participación

La participación en este estudio de investigación es voluntaria. Tiene derecho a negarse a participar en el estudio o, si participa, a retirarse de él en cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica futura. Además, su médico podría retirarle del estudio sin necesidad de consentimiento, de acuerdo con el protocolo del estudio por razones tales como, entre otras, un efecto adverso que pudiera colocarle en riesgo de complicaciones adicionales o un control inaceptable de su presión arterial.

Obtención de información

En cualquier momento podrá formular las preguntas que desee acerca del estudio. Si durante o después del estudio, desea discutir su participación en el mismo, o si tuviera alguna pregunta acerca de los sujetos de la investigación, sus derechos y/o los riesgos relacionados con el estudio, podrá ponerse en contacto con su médico investigador responsable del estudio

AMANDHA: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES

Yo, (nombre y apellidos).....

DNI.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con (nombre del médico investigador.....)
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta de ninguna manera en mis cuidados médicos futuros

- Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio

Firma del paciente..... Fecha

Firma del investigador..... Fecha

