



Combinaciones a dosis mínimas en el tratamiento de la hipertensión arterial ¿tienen sentido?

N. R. Robles

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

LA NECESIDAD DE ASOCIAR FÁRMACOS

En este momento existen numerosas clases de fármacos recomendadas para iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial (diuréticos, bloqueantes betaadrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina y bloqueantes de los canales del calcio), y algunos grupos de fármacos que, si bien no se consideran de primer uso, pueden ser utilizados en función de la respuesta a los primeros y de las situaciones específicas de cada paciente (bloqueantes alfaadrenérgicos, agentes centrales, vasodilatadores)¹. A pesar de los estudios realizados no parece haber grandes diferencias en los resultados obtenidos con cada una de estas clases de antihipertensivos en cuando a su efectividad terapéutica hipotensora dentro de la población hipertensa general. Incluso en poblaciones específicas raramente la recomendación de uno de estos tipos de fármacos se basa en su mayor reducción de la tensión arterial sino en efectos colaterales más allá de la presión arterial que mejoran problemas relacionados con la hipertensión. Un ejemplo de ello serían los efectos de los antagonistas de receptores de la angiotensina en la nefropatía diabética^{2,3}.

En las mejores estadísticas apenas un 60% de los pacientes con hipertensión arterial leve o moderada logran controlarse con un solo fármaco siempre que el objetivo seleccionado de presión arterial sea menos de 140/90 mmHg⁴. La estrategia sucesiva, es decir, el cambio de un tipo de monoterapia por otra raramente va a mejorar el resultado. La consecuencia es que un número importante de pacientes van a necesitar recibir al menos un segundo agente an-

tihipertensivo para alcanzar la PA deseada, más del 50% en la práctica clínica habitual^{2,3,5,6}.

Esto será más probable cuando el descenso necesario de los niveles de presión sanguínea sea más intenso, por ejemplo cuando se trate de pacientes con hipertensión arterial en estadios II-III (> 160/100) o si a condición asociada de población de alto riesgo (diabéticos o enfermedad renal, por ejemplo) obliga a extremar el control de la tensión arterial hasta límites inferiores a los recomendados para el resto de los pacientes con menor o ningún riesgo asociado (objetivo deseable < 130/80 mmHg según las guías actualizadas)^{1,7}.

Como regla general, se debería considerar el uso de una combinación de fármacos no sólo cuando no haya respuesta a un solo fármaco, sino ya desde el mismo inicio del tratamiento antihipertensivo cuando la PAS deseada sea inferior en 20 mmHg a la tensión arterial medida al enfermo o cuando la PAD buscada sea inferior en 10 mmHg respecto a los valores detectados en el sujeto a tratar⁷.

Ciertos factores asociados pueden obligar con más frecuencia al uso de varios agentes hipotensores en el tratamiento con independencia de los niveles de PA de inicio o del objetivo de tensión deseado. De esta manera, pueden ser necesaria la politerapia con más frecuencia en pacientes diabéticos, con enfermedad vascular periférica, con proteinuria y con hipertrofia de ventrículo izquierdo entre otras posibles complicaciones asociadas a la enfermedad hipertensiva⁸.

Una última razón para obligar a usar varios fármacos en el mismo paciente es la propia evolución de la enfermedad. Un número creciente de pacientes requieren que la intensidad del tratamiento antihipertensivo se incremente a medida que pasa el tiempo⁹. Las razones para ello son variables. Aunque la pérdida de eficacia de los fármacos en el tiempo es una cuestión poco estudiada no parece ser un factor esencial en esta cuestión¹⁰. Si que lo es la tendencia de la presión arterial a incrementarse cuando no es controlada adecuadamente, los

Correspondencia: Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez
Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Infanta Cristina
Ctra. Badajoz, s/n.
06011 Badajoz
E-mail: nrobles@senefro.org

cambios corporales que aparecen con la edad y con los efectos que los otros factores de riesgo vascular van induciendo en todas las personas, y la propia naturaleza evolutiva de la enfermedad hipertensiva, una condición frecuentemente olvidada¹¹⁻¹⁴.

VENTAJAS DEL USO DE COMBINACIONES

La creciente necesidad de asociar uno o más agentes hipotensores para alcanzar los objetivos aconsejados de presión arterial ha hecho que el uso de combinaciones de fármacos en la misma presentación galénica sea cada vez más frecuente. Las guías clínicas más usadas para orientar el diagnóstico y tratamiento del enfermo hipertenso (Guías Clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología-Sociedad Europea de Hipertensión —ESC-ESH—¹, VII Joint National Committee Report —VII-JNC—⁷, Guía de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial —SEH-LELHA—¹⁵, Guías Clínicas de la Organización Mundial de la Salud-Sociedad Internacional de Hipertensión —OMS-ISH¹⁶) en este momento recomiendan el uso de estas combinaciones basando en diversas razones que se detallarán a partir de ahora.

1. El tratamiento farmacológico combinado produce reducciones de la PA superiores a las obtenidas con cualquiera de los grupos de fármacos utilizados de forma aislada. Cuando la asociación tiene

un efecto potenciativo, la reducción de los niveles de presión puede ser el superior a la esperada por la suma de los efectos de cada fármaco administrado aisladamente. A este efecto es preciso recordar que la combinación de la mayor parte de los hipotensores de familias distintas consigue un efecto aditivo (aunque parezca una perogrullada, uno más uno son dos). Se excluye el caso específico de la asociación inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina + antagonista de receptores, que no consigue mejorar el efecto hipotensor aunque puede tener otros usos en ciertas complicaciones de la hipertensión arterial¹⁷. El uso de combinaciones de calcioantagonistas de familias diferentes (dihidropiridínico + verapamil o diltiazem) ha sido sugerido en alguna ocasión pero nunca se ha popularizado ni tampoco hay demostraciones claras de su efectividad¹⁸. Algunas asociaciones (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina + diurético, la más conocida y utilizada) no solo tiene efecto aditivo, sino también potenciativo (siguiendo con el ejemplo anterior, uno más uno pueden ser tres, como los matrimonios). Las combinaciones aditivas y potenciativas han sido reflejadas en la figura 1.

2. Las asociaciones podrían alargar la duración del efecto antihipertensivo y esto permitiría la utilización de dosis más reducidas que en monoterapia lo que minimizaría la incidencia de efectos secundarios. Esto sería particularmente interesante en fármacos de vida media corta, como el enalapril por poner un ejemplo, donde la asociación con un diu-

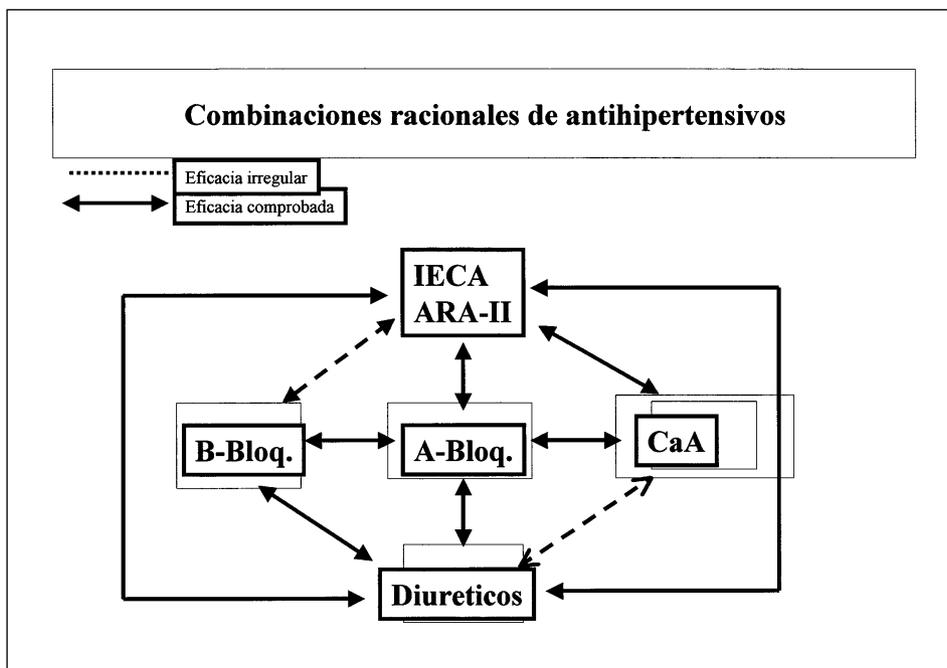


Fig. 1.—Combinaciones posibles de antihipertensivos. CA: calcioantagonistas B-Bloq: betabloqueantes A-Bloq: alfa-bloqueantes. IECAs: Inhibidores de la enzima de conversión. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

rético evitaría la necesidad de administrar el fármaco cada 12 horas.

3. En relación con lo anteriormente expuesto, las combinaciones de fármacos podrían colaborar a mejorar el cumplimiento terapéutico, uno de los grandes problemas del tratamiento de los factores de riesgo vascular, al conseguir una sola toma diaria de los medicamentos y reducir por tanto la frecuencia de la ingesta de medicación. Y aún más en los casos, cada vez más frecuentes por otra parte, en los que la combinación se presenta en un solo comprimido reduciendo el número de pastillas que debe ingerir el enfermo.

4. Un punto interesante a tener en cuenta es el hecho de que las combinaciones a dosis fijas podrían reducir el coste del medicamento, lo cual también está relacionado con su presentación en un comprimido único⁶. Curiosamente, las peculiaridades del Sistema de Salud español hacen que una combinación de fármacos hipotensores sea frecuentemente para el enfermo, no para el Estado, más costosa que adquirir los fármacos por separado al carecer del punto negro que reduce el coste de los tratamientos crónicos.

Comparativamente, los riesgos de utilizar una asociación son escasos, salvo la posibilidad de reacciones idiosincrásicas por uno de los dos agentes que no hubiera sido absolutamente necesario administrar, pero estas son muy infrecuentes. El VII JNC no obstante advierte que se tenga precaución en los pacientes con riesgo de sufrir hipotensión ortostática (diabéticos, ancianos y disfunción autonómica)⁷.

COMBINACIONES A BAJAS DOSIS

Hasta aquí toda la evidencia acumulada y todas las voces autorizada están de acuerdo en el interés, la necesidad y las ventajas de combinar fármacos en el tratamiento de la hipertensión arterial en las hipertensiones graves o resistentes a un solo agente. La pregunta siguiente es si pueden ser útiles también las combinaciones en pacientes con hipertensión arterial leve, esta vez a dosis bajas, es decir en dosis inferiores a las que habitualmente son utilizadas en la terapéutica antihipertensiva. Las razones de su uso son las mismas que para cualquier otra clase de combinación: comodidad de uso, reducción de efectos secundarios, plenitud de efecto terapéutico a dosis menores —en este caso teóricamente subterapéuticas en muchos enfermos— y, por último, pero no menos importante, la reducción del coste final del tratamiento.

Desde este punto de vista, este tipo de asociación podría ser utilizado de primera elección en cualquier

clase de enfermo, igual que un diurético, un bloqueante de los canales del calcio, un betabloqueante, un IECA o un antagonista de receptores a sus dosis habituales recomendadas. ¿Realmente su eficacia es similar a los fármacos reseñados? En un estudio recientemente publicado¹⁹, se comparó la asociación perindopril-indapamida a dosis bajas (2 y 0,625 mg respectivamente de cada fármaco) que podían incrementarse progresivamente según el control de PA (3/0,937 y 4/1,25 mg), con la terapia secuencial (inicio con un atenolol a dosis de 50 mg, sustitución por losartán 50 mg si no se lograba el control adecuado de la presión arterial y finalmente sustitución con amlodipino, 5 mg, si tampoco se alcanzaba la presión arterial objetivo). Una tercera rama del estudio comenzaba con valsartán (80 mg) que podía incrementarse a 160 mg y en un tercer paso ser complementado con hidroclorotiazida (12,5 mg). El porcentaje de pacientes que consiguió el control de la presión arterial fue mayor en el primer grupo (62%) que en los otros dos (49 y 47%, $p < 0,05$), lo cual demuestra la efectividad de la combinación a bajas dosis (el 60% de los pacientes la seguían tomando al final del estudio, pese a ser dosis muy reducidas, un porcentaje muy similar al esperado para la monoterapia a dosis completas como se señaló más arriba) y las ventajas de la asociación sobre la sustitución de fármacos o el aumento de dosis como estrategia terapéutica en la lucha contra la hipertensión arterial. Un detalle interesante es que la combinación también fue más efectiva para la reducir la presión arterial sistólica que las otras estrategias ensayadas, una propiedad interesante a la vista de la importancia pronóstica de este componente de la presión arterial en los estudios epidemiológicos^{20,21}.

Estudios previamente publicados avalan la efectividad de esta combinación a bajas dosis como primera línea de tratamiento antihipertensión^{22,23}. Otro estudio reciente también demostraba la mayor eficacia de una combinación a dosis bajas de antagonista de los receptores de la angiotensina y un calcioantagonista respecto al antagonista de receptores usado a dosis más elevada²⁴. Este tipo de combinaciones también sería más efectivo en pacientes hipertensos para reducir la hipertrofia de ventrículo izquierdo (medida por ecocardiografía) que un betabloqueante clásico, atenolol, a sus dosis habitual, 50 mg²⁵.

En este sentido tanto la Guía de la SEH-LELHA¹⁵ como la Guía Clínica de la SEC-SEH¹ han dado su apoyo al uso de combinaciones a dosis bajas como alternativa al inicio de tratamiento con monoterapia, sin esperar el segundo escalón de tratamiento de pacientes resistentes a un solo fármaco tal como puede verse en la figura 2.

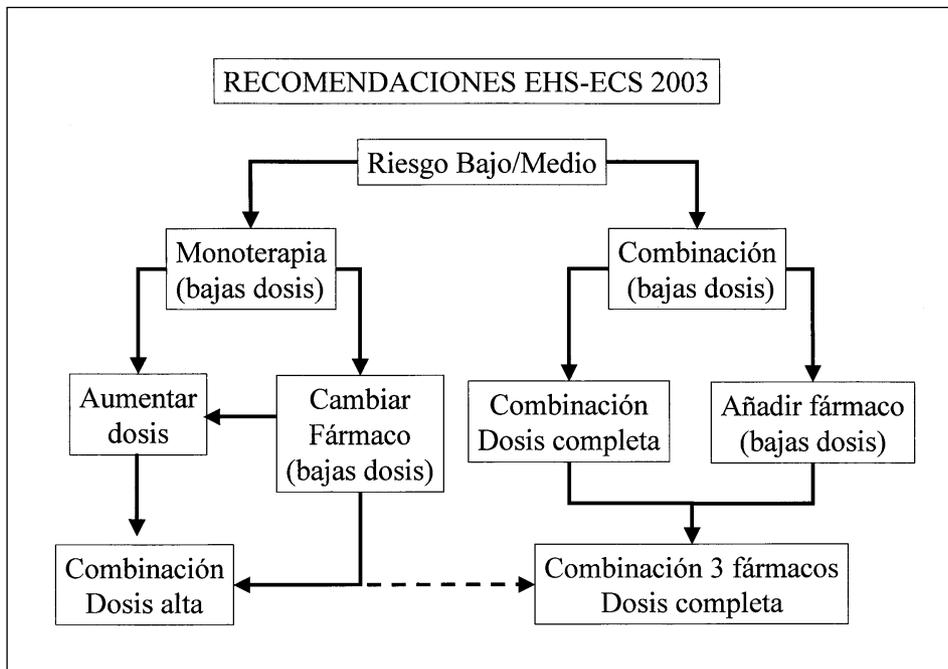


Fig. 2.—Recomendaciones para el uso de combinaciones de fármacos (Modificado de la Guía Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología-Sociedad Europea de Hipertensión).

INDICACIONES ESPECÍFICAS

Aunque el objetivo inicial del tratamiento hipotensor es la reducción de la presión arterial las condiciones clínicas del enfermo pueden aconsejar la selección de una clase de antihipertensivos respecto a otra en un momento determinado (por ejemplo, betabloqueantes o calcioantagonistas en pacientes que padecen angor pectoris). En este caso la pregunta planteada es: ¿Se pueden recomendar indicaciones específicas para una combinación a bajas dosis? Evidentemente, estas variarían en función del tipo de combinación que sea utilizada, pero en España, por el momento, solamente existe una presentación farmacéutica que reúna estas características, la combinación IECA + diurético a dosis muy bajas, por lo cual si podrían definirse algunas situaciones específicas donde podría estar indicada, siempre que el paciente presente hipertensión arterial leve o, según la clasificación de la Guía SEC-SEH, presión normal alta y riesgo cardiovascular elevado o muy elevado¹.

La más específica de estas posibilidades a considerar sería la prevención secundaria del ictus, donde la combinación IECA + diurético ha demostrado, a través del estudio PROGRESS, su efectividad frente a placebo (en este caso, la combinación perindopril-indapamida)²⁶. En este ensayo clínico se comparó la eficacia del tratamiento con perindopril (al que se podía asociar indapamida, n = 3.051) con placebo

(n = 3.054) para reducir las recurrencias de ictus después de un primer accidente vascular cerebral o accidente isquémico transitorio. La combinación de perindopril e indapamida redujo un 43% la incidencia de ictus frente a placebo (p < 0,0001), mientras que la monoterapia con perindopril solamente obtuvo una reducción del 5%, no significativo). De esta manera la combinación de ambos fármacos parece especialmente indicada en esta clase de pacientes. Hasta la publicación del estudio MOSES²⁷ esta combinación era la única medicación que había demostrado clínicamente capacidad para la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.

Existen otras situaciones en las cuales esta combinación, siempre en pacientes con hipertensión arterial leve, puede ayudar a tratar cuando exista indicación simultáneamente para cada uno de sus componentes. En el caso de los diuréticos tiazídicos estas son la menopausia, los enfermos ancianos, la hipertensión arterial sistólica aislada y los pacientes de raza negra, cada vez más frecuentes en nuestro suelo. Una indicación interesante son las mujeres postmenopáusicas, donde reducen la incidencia de osteoporosis y de fracturas secundarias por su efecto anticalcémico que también se usa con fines terapéuticos en la litiasis renal. En el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina las indicaciones específicas son la insuficiencia cardíaca congestiva, la disfunción de ventrículo izquierdo, el post-infarto de miocardio, la nefropatía

Tabla I. Indicaciones posibles en función de la comorbilidad que presente el paciente

	Menopausia	Ancianos	ICC	Hipercalcemia	Osteoporosis	HSA
ICC	X	X				X
PostIAM	X	X	X	X	X	X
Microalbuminuria	X	X	X	X	X	X
Disfunción VI	X	X	X	X	X	X
HVI	X	X	X	X	X	X

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. HSA: Hipertensión sistólica aislada. PostIAM: Después de infarto agudo de miocardio. VI: Ventrículo izquierdo.

no diabética y la nefropatía diabética en pacientes tipo I, así como la presencia de microalbuminuria. En todos aquellos pacientes donde se presenten simultáneamente estas condiciones patológicas podría estar indicado su uso. Incluso es posible valorar su uso en insuficiencia cardíaca congestiva, pero probablemente en este caso se necesiten dosis más elevadas de diurético.

Lo mismo ocurriría en la nefropatía diabética o en presencia de otras enfermedades renales que cursen con proteinuria donde la combinación sería eficaz en pacientes con presión arterial baja si la intensidad de la retención hidrosalina no exige el uso de diuréticos más potentes. En el caso particular de los pacientes con microalbuminuria, es bueno recordar que aunque el efecto de los agentes bloqueantes del eje renina-angiotensina sobre la microalbuminuria es muy probablemente dosis dependiente, en el estudio NESTOR la administración de indapamida de liberación retardada fue tan eficaz como el enalapril a dosis bajas para reducir la microalbuminuria (disminución 35%) en un grupo de 284 pacientes diabéticos tipo II con hipertensión²⁸. Más aún, con un diseño similar al anterior, el estudio PREMIER comparó enalapril en dosis crecientes con la combinación indapamida-perindopril a dosis bajas, que también se podían incrementar según el grado de control de la presión arterial. El resultado final fue una mayor reducción de la microalbuminuria en el grupo tratado con combinación de fármacos y aunque la reducción de la presión arterial en este grupo fue superior, la diferencia reducción se mantuvo después de ajustar los valores para los cambios de presión arterial²⁹.

En la tabla I pueden verse los casos específicos que pudieran aconsejar el uso de esta asociación.

CONCLUSIONES

Las combinaciones de hipotensores a dosis mínimas ofrecen buena efectividad para reducir la presión arterial y un bajo perfil de efectos secundarios.

Puesto que su efectividad es al menos tan buena como la de un solo fármaco hipotensor a dosis habituales pueden considerarse como una alternativa a la monoterapia en pacientes que padecen hipertensión arterial leve o precisan reducciones pequeñas de su presión arterial para alcanzar el objetivo terapéutico deseado. Su uso puede resultar útil en enfermos que presenten indicación simultáneamente para más de un fármaco y podría ser particularmente interesante en la miceroalbuminuria. Aunque en este momento existen pocas variantes en el mercado es previsible que su número se incremente en un futuro no muy lejano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines Committee of the 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003.
2. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols.: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
3. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Ponsma A, Lewis JB y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981-2997, 2002.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlo FB, Elmfeldt D, Julius S y cols.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
6. Materson BJ, Redda DJ, Preston RA, Cushman WC, Massie BM, Freis ED y cols.: Response to a second single antihypertensive agent used as monotherapy for hypertension after failure of the initial drug. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 155: 1757-1762, 1995.
7. The Seventh Report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-72, 2003.

8. Brown MJ, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, Ruilope LM: Influence of Diabetes and Type of Hypertension on Response to Antihypertensive Treatment. *Hypertension* 35: 1038-1042, 2000.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
10. Meredith PA, Reid JL: The use of pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles in drug development for planning individual therapy. En: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2.^a Ed. Raven Press Ltd. New York. pp. 23771-2783, 1995.
11. Calhoun Da, Oparil S: Hypertensive crisis since FDR-a partial victory. *N Engl J Med* 332: 1029-1030, 1995.
12. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB y cols.: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 287: 1003-1010, 2002.
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB y cols.: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 345: 1291-1297, 2001.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D: Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 358: 1682-1686, 2001.
15. Marin R, De la Sierra A, Armario P, Campos C, Banegas JR, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 125: 24-34, 2005.
16. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 21: 1983-1992, 2003.
17. Robles NR: Bloqueo combinado del eje renina-angiotensina. *Nefrología* 23: 497-503, 2003.
18. Materson BJ: Calcium channel blockers. Is it time to split the lump? *Am J Hypertens* 8: 325-329, 1995.
19. Mourada JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Durue G, Andrejak M on behalf of the investigators of the STRATHE trial: Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 22: 2379-2386, 2004.
20. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D: Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with age? *Framingham Heart Study Circ* 1103: 1245-1249, 2001.
21. Vlachopoulos C, O'Rourke M: Diastolic pressure, systolic pressure, or pulse pressure? *Current Hypertens Res* 2: 271-279, 2000.
22. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C: Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 18: 327-337, 2000.
23. Laurent S: Clinical benefit of very-low-dose prindopril-indapamide combination in hypertension. *J Hypertens* 19 (Supl. 4): 9-14, 2001.
24. Hasebe N, Kikuchi K, for the NICE Combi Study Group: Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *Journal of Hypertension* 23: 445-453, 2005.
25. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B y cols.: Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 17: 660-667, 2004.
26. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.
27. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J y cols.: Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36: 1218-1226, 2005.
28. Marre M, García Puig J, Kokot F, Fernández M, Jermendye G, Opie L y cols.: Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *Journal of Hypertension* 22: 1613-1622, 2004.
29. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G y cols.: Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 41: 1063-1071, 2003.