



# Efecto de dos combinaciones antihipertensivas sobre la presión arterial, albuminuria y control glucémico en pacientes con nefropatía diabética tipo 2: un estudio aleatorizado

I. Goicolea\*, R. Fernández González\*\*, J. Piniés\*, J. Garrido\*\*, J. M. Martínez\*, S. Armenteros\*\* y E. Moreno Carretero\*\*

Servicio de Endocrinología. Hospital de Cruces. Bilbao\*. Departamento Médico, Laboratorios Knoll. Madrid\*\*.

## RESUMEN

Los pacientes diabéticos tipo 2 con albuminuria presentan un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares; el intenso tratamiento antihipertensivo que precisan con frecuencia el uso de combinaciones. El objetivo del presente estudio fue comparar el efecto de dos diferentes combinaciones, basadas en el bloqueo del sistema renina-angiotensina, sobre la PA, albuminuria y control glucémico. El diseño fue prospectivo, aleatorizado, de ramas paralelas, controlado y llevado a cabo en un único Servicio de Endocrinología, en España. Se incluyeron 77 diabéticos tipo 2 con albuminuria estable entre 30 y 1.000 mg/día. Tras un período de pre-inclusión de dos semanas, las pacientes fueron aleatorizados a verapamil SR/trandolapril 180/2 (VT) o losartan/hidroclorotiazida (LH) 20/12,5 mg/día. La duración del tratamiento fue un año. Los parámetros evaluados fueron los cambios en la presión arterial, excreción urinaria de albúmina (24 horas), hemoglobina glicosilada y urea plasmática. La PA global descendió significativamente de  $161,6 \pm 18,7 / 83,6 \pm 10,2$  mmHg a  $137,2 \pm 15,7 / 70,9 \pm 8,3$  mmHg ( $p < 0,0005$ ). Por tratamientos, los valores fueron: Para VT,  $164,3 \pm 18,5 / 87,2 \pm 10,7$  mmHg inicial y  $135,0 \pm 15,1 / 71,3 \pm 8,4$  mmHg final. Para LH,  $158,8 \pm 17,4 / 80,1 \pm 8,4$  mmHg inicial y  $139,3 \pm 16,1 / 70,5 \pm 8,2$  mmHg final. La albuminuria se redujo significativamente de  $308,2 \pm 544,7$  mg/día a  $198,0 \pm 285,3$  mg/día; en ambos parámetros sin diferencias significativas entre tratamientos. La hemoglobina glicosilada descendió de  $7,59 \pm 1,30\%$  a  $7,14 \pm 1,20\%$  en el grupo VT y de  $7,96 \pm 1,29\%$  a  $7,84 \pm 1,62\%$  en el grupo LH (ANOVA,  $p = 0,022$ ). Los cambios ajustados por los valores basales alcanzaron diferencias casi significativas entre tratamientos ( $p = 0,092$ ). La urea plasmática pasó de  $39,8 \pm 12,7$  mg/dL a  $40,5 \pm 11,1$  mg/dL en el grupo TV y de  $43,4 \pm 12,0$  mg/dL a  $52,4 \pm 19,4$  mg/dL en el grupo LH (ANOVA,  $p = 0,028$ ). En conclusión, en

Recibido: 5-IV-2001.

En versión definitiva: 22-XI-2001.

Aceptado: 26-XI-2001.

**Correspondencia:** Dr. I. Goicolea  
Servicio de Endocrinología  
Hospital de Cruces  
48903 Baracaldo - Vizcaya

*pacientes diabéticos tipo 2 con albuminuria estable, ambos tratamientos reducen la presión arterial y la albuminuria de forma similar. La combinación verapamil/trandolapril contribuye mejor al control metabólico hidrocarbonado que losartan/hidroclorotiazida.*

*Palabras clave: Tratamiento antihipertensivo. Diabetes tipo 2. Albuminuria.*

### EFFECT OF TWO DIFFERENT ANTIHYPERTENSIVE DRUG COMBINATIONS OVER BLOOD PRESSURE, ALBUMINURIA AND GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY TYPE II

#### SUMMARY

*Type II diabetic patients with albuminuria are at high risk for cardiovascular complications; the intense antihypertensive treatment required often involves using drug combinations. The aim of the present study was to compare the effect of two different, renin-angiotensin blocking combinations, over Blood Pressure (BP), albuminuria and glycemic control. Its design was prospective, randomised, controlled, of parallel branches, and performed in one Endocrinology Department, in Spain. 77 type-II diabetic patients, with stable albuminuria (30 - 1,000 mg/day) were included. After a pre-inclusion time of 2 weeks, patients were randomised to verapamil SR/trandolapril 180/2 (VT) or losartan/hydrochlorothiazide (LH) 20/12.5 mg/day. Duration of treatment was 1 year. The evaluated parameters were changes in blood pressure, urinary albumin excretion for 24 hours, glycosylated hemoglobin and plasmatic urea. Overall BP significantly decreased from  $161.6 \pm 18.7 / 83.6 \pm 10.2$  mmHg to  $137.2 \pm 15.7 / 70.9 \pm 8.3$  mmHg ( $p < 0.0005$ ). Values, by treatment, were: For VT,  $164.3 \pm 18.5 / 87.2 \pm 10.7$  mmHg at baseline and  $135.0 \pm 15.1 / 71.3 \pm 8.4$  mmHg at conclusion. For LH,  $158.8 \pm 17.4 / 80.1 \pm 8.4$  mmHg at baseline and  $139.3 \pm 16.1 / 70.5 \pm 8.2$  mmHg at conclusion. Albuminuria significantly decreased from  $308.2 \pm 544.7$  mg/day to  $198.0 \pm 285.3$  mg/day. Both parameters showed no significant difference between treatments. Glycosylated hemoglobin decreased from  $7.59 \pm 1.3\%$  to  $7.14 \pm 1.2\%$  in the VT group, and from  $7.96 \pm 1.29\%$  to  $7.84 \pm 1.62\%$  in the LH group (ANOVA,  $p = 0.022$ ). Changes adjusted for baseline values showed a trend to the difference between both treatments ( $p = 0.092$ ). Plasmatic urea increased from  $39.8 \pm 12.7$  to  $40.5 \pm 11.1$  mg/dL in the TV group and from  $43.4 \pm 12.0$  mg/dL to  $52.4 \pm 19.4$  mg/dL in the LH group (ANOVA,  $p = 0.028$ ). In conclusion, both treatments reduce blood pressure and albuminuria in a similar way in type II diabetic patients. The verapamil/trandolapril combination contributes to a better hydrocarbon metabolism than losartan/hydrochlorothiazide.*

*Key words: Antihypertensive treatment. Diabetes type 2. Albuminuria.*

#### INTRODUCCIÓN

La diabetes es un conocido factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica y representa la causa más importante de insuficiencia

renal terminal que requiere diálisis en Estados Unidos (34% de los casos) y Europa (17%)<sup>1</sup>. La microalbuminuria es un fuerte predictor de morbi-mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2<sup>2,3</sup>, condicionando la progresión hacia enferme-

dad renal terminal. El grado de hiperglucemia y los trastornos metabólicos asociados, la presencia de hipertensión y la duración de la diabetes son factores de riesgo para la frecuencia, severidad y progresión de la nefropatía diabética<sup>4</sup>. La hiperglucemia crónica exacerba la enfermedad vascular asociada a la diabetes<sup>5</sup> y acelera la formación de productos avanzados de la glicosilación no enzimática<sup>6</sup>. En un estudio poblacional en diabéticos ancianos, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue el factor de riesgo más importante asociado a cardiopatía isquémica y mortalidad<sup>7</sup>. Está demostrado que el buen control metabólico se asocia a disminución de la albuminuria, al menos al inicio de la enfermedad<sup>8</sup>. El control de presión arterial es un factor muy importante para frenar la progresión de la nefropatía diabética, tanto en la diabetes tipo 1 como en la 2<sup>9,10</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) parecen superiores a la mayoría de los fármacos antihipertensivos para enlentecer y prevenir la progresión de la nefropatía diabética. En dos recientes meta-análisis, los efectos beneficiosos a largo plazo de los antihipertensivos sobre la proteinuria fueron proporcionales a la reducción de presión arterial (PA) y los IECA y posiblemente los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (AC No-DHP) mostraron efectos beneficiosos adicionales más allá de lo atribuible al descenso de la PA<sup>11,12</sup>. Diferentes estudios con AC no-DHP en nefropatía diabética han demostrado que su efecto sobre la tasa de empeoramiento de la función renal es comparable al de los IECA<sup>13,14</sup>. Recientemente, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) han demostrado tener efecto antiproteinúrico en pacientes hipertensos o diabéticos<sup>15,16</sup>.

El control adecuado de la PA, la albuminuria y los parámetros metabólicos pueden modificar favorablemente la evolución de la nefropatía diabética. Apenas hay estudios sobre el impacto del control metabólico sobre la prevención primaria o secundaria de la nefropatía diabética en diabetes tipo 2. Los IECA son probablemente los fármacos de elección para la monoterapia inicial en los pacientes con proteinuria<sup>17</sup>. Por otro lado, en pacientes hipertensos, los ARA reducen la proteinuria y mantienen el filtrado glomerular de forma similar a la de los IECA<sup>18</sup>. Sin embargo, para lograr un adecuado control tensional, con frecuencia es necesario utilizar varios antihipertensivos<sup>19</sup>. La adición de un diurético o un AC no-DHP parece ser la elección más adecuada<sup>20</sup>. El propósito del presente estudio fue comparar dos de las asociaciones antihipertensivas más fre-

cuentemente utilizadas en diabéticos tipo 2 hipertensos con daño renal establecido. Cuando se diseñó el estudio, la eficacia y seguridad de la asociación ARA con diurético a dosis bajas habían sido escasamente estudiadas en pacientes con nefropatía diabética. Por tanto, hemos llevado a cabo un estudio cuyo objetivo es comparar la asociación Verapamilo SR 180 mg + Trandolapril 2 mg con Losartan 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2 y albuminuria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, monocéntrico, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos y de etiqueta abierta, de un año de duración, desarrollado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertensos o no hipertensos y con albuminuria entre 30 y 1.000 mg/24 h, para comparar la combinación Verapamil/trandolapril 180/2 mg, Tarka<sup>®</sup>, (VT) con la combinación Losartan/hidroclorotiazida 50/12,5 mg (LH) en cuanto a la capacidad para reducir la excreción urinaria de albúmina (EUA) de 24 h después de un año de tratamiento. Secundariamente, se han comparado los efectos de ambas combinaciones sobre la tensión arterial y el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 40 y 75 años, con DM y que presentasen una EUA entre 30 y 1.000 mg/día en dos medidas independientes antes del inicio del estudio. Todos los pacientes dieron previamente su consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: comienzo de la DM antes de los 40 años o insulinización en un lapso menor de un año desde el diagnóstico; pacientes con insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica > 3 mg/dL) o enfermedad renal de causa no diabética; IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>; angina inestable, IAM, ACVA o TIA en los 3 últimos meses, intolerancia a los IECA o a los ARA, y trastornos psiquiátricos severos o neoplasias.

## Diseño del estudio

Se realizaron 2 visitas en los 15 días previos a la aleatorización que tenían por objeto preseleccionar los pacientes y comprobar en dos ocasiones que las cifras de albuminuria estaban dentro del rango 30 - 1.000 mg/24 horas e iniciar un periodo de lavado de para fármacos antihipertensivos.

En la visita 0, basal, los pacientes asignados aleatoriamente a una de las dos ramas del estudio, VT o LH. A todos los pacientes se les instruyó en el seguimiento de una dieta pobre en sodio e hidratos de carbono.

Durante los 12 meses de tratamiento activo del estudio se realizaron 6 visitas. Las 3 primeras se efectuaron a los 2, 3 y 4 meses de la asignación del tratamiento. En aquellos pacientes que en la visita 1 no alcanzaron los criterios de control de presión arterial establecidos en el protocolo (PAS < 135 y PAD < 85 mmHg), se intensificó el tratamiento antihipertensivo, primero doblando la posología (visita 1) y en caso necesario añadiendo en visitas posteriores doxazosina entre 1 y 16 mg/día (visitas 2 y 3). Las visitas 4, 5 y 6 se realizaron a los 6, 8 y 12 meses. En las visitas 3, 4, 5 y 6 se obtuvieron muestras de orina de 24 horas para la determinación de la EUA, y en las visitas 4, 5 y 6 muestras de sangre para la determinación de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac), perfil lipídico y demás parámetros bioquímicos.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, salvo en los casos especificados. Los objetivos del estudio fueron analizados en la muestra por intención de tratamiento, definida como todos aquellos pacientes aleatorizados en los que al menos se disponía de un media de eficacia durante el seguimiento. Las características basales de ambos grupos de tratamiento se compararon por medio de la prueba *t* de Student, chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondiese.

La distribución de los valores de albuminuria presentó asimetría positiva, por lo que antes de analizar su evolución se realizó su transformación logarítmica. Para el análisis se utilizó el ANOVA de medidas repetidas. Para las comparaciones múltiples se utilizó el ajuste de Bonferroni. Se realizaron análisis no paramétricos utilizando las pruebas de Wilcoxon y Mann-Whitney para los análisis longitudinal y transversal, respectivamente. Las determinaciones iniciales y finales de albuminuria se clasificaron como no-albuminuria (< 30 mg/día), microalbuminuria (30 - 300 mg/día), macroalbuminuria (> 300 mg/día), examinando los cambios producidos a lo largo del estudio por medio de la prueba de McNemar (para la comparación entre pares de categorías).

La evolución de la PAS/PAD y HbA1c fueron ana-

**Tabla I.** Características basales de los pacientes.

Grupo N	VT 38	LH 39	p <sup>a</sup>
<b>características demográficas</b>			
Edad (años)	61,2 $\pm$ 9,4	63,8 $\pm$ 7,2	0,169
Sexo	Varón	26 (68,4%)	12 (71,8%)
	Mujer	28 (31,6%)	11 (28,2%)
Peso (kg)	76,9 $\pm$ 12,1	78,7 $\pm$ 11,0	0,499
Talla (m)	1,65 $\pm$ 0,08	1,63 $\pm$ 0,10	0,622
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,3 $\pm$ 3,6	29,5 $\pm$ 3,6	0,176
Diagnóstico HTA (años)	3,5 $\pm$ 2,8	4,5 $\pm$ 4,1	0,227
Albuminuria (mg/día)	360,2 $\pm$ 646,1	256,1 $\pm$ 422,4	0,409
PAS (mmHg)	164,3 $\pm$ 18,5	158,8 $\pm$ 17,4	0,184
PAD (mmHg)	87,2 $\pm$ 10,7	80,1 $\pm$ 8,4	0,002
HbA1c (%)	7,59 $\pm$ 1,30	7,93 $\pm$ 1,29	0,257
Hemoglobina (g/dL)	14,4 $\pm$ 1,4	14,7 $\pm$ 1,2	0,372
Hematocrito (%)	41,3 $\pm$ 6,6	44,1 $\pm$ 4,5	0,059
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,5 $\pm$ 1,7	7,5 $\pm$ 1,9	0,869
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	206,7 $\pm$ 41,5	192,7 $\pm$ 53,8	0,284
Ac. Úrico (mg/dL)	6,2 $\pm$ 1,3	6,3 $\pm$ 1,5	0,949
Colesterol (mg/dL)	231,2 $\pm$ 39,0	221,6 $\pm$ 36,2	0,264
Creatinina (mg/dL)	1,00 $\pm$ 0,24	1,05 $\pm$ 0,20	0,370
Glucosa (mg/dL)	164,2 $\pm$ 56,3	174,3 $\pm$ 78,1	0,524
GOT (U/L)	19,8 $\pm$ 9,0	21,1 $\pm$ 8,8	0,536
GPT (U/L)	25,8 $\pm$ 14,6	25,4 $\pm$ 11,3	0,873
Triglicéridos (mg/dL)	169,6 $\pm$ 111,6	139,4 $\pm$ 69,2	0,160
Urea (mg/dL)	39,9 $\pm$ 12,5	42,9 $\pm$ 12,0	0,302

a: T de Student o chi cuadrado, según corresponda. VT verapamil/trandolapril. LH: losartan/hidroclorotiazida. IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

lizadas por medio de un ANOVA de medidas repetidas. Basándose en las cifras de presión arterial iniciales y finales, los controlados (PAS  $\geq$  135 o PAD  $\geq$  85 mmHg), examinando los cambios producidos a lo largo del estudio por medio de la prueba de McNemar.

Para los parámetros de albuminuria, PAS, PAD y HbA1c se calcularon los decrementos a lo largo del estudio ajustados por los valores basales por medio del análisis de covarianza (ANCOVA). En todos los casos se utilizaron contrastes bilaterales, considerando significativos valores de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

## I. GOICOLEA y cols.

**Tabla II.** Evolución de la albuminuria y la PA y comparación entre tratamientos (ANOVA de medidas repetidas) en la muestra por intención de tratamiento (ITT).

Momento	Inicial		Final		ANOVA * p**
	VT (n = 36)	LH (n = 38)	VT (n = 36)	LH (n = 38)	
Albuminuria (mg/día)	360,2 ± 646,1	268,1 ± 431,0	237,6 ± 305,3	156,1 ± 260,2	0,314
PAS (mmHg)	164,3 ± 18,5	158,8 ± 17,4	135,0 ± 15,1	139,3 ± 16,1	0,154
PAD (mmHg)	87,2 ± 10,7	80,1 ± 8,4	71,3 ± 8,4	70,5 ± 8,2	0,003
HbA1c (%)	7,59 ± 1,30	7,96 ± 1,29	7,14 ± 1,20	7,84 ± 1,62	0,022

\* En la tabla se presentan los valores iniciales y finales. Los obtenidos en las evaluaciones intermedias se han incluido en el ANOVA de medidas repetidas.

\*\* Efecto interacción *Tiempo X Tratamiento* en un modelo ANOVA de medidas repetidas con un factor intrasujetos con tantos niveles como determinaciones se realizaron a lo largo del estudio.

VT, LH, PAS, PAD y HbA1c: como en la tabla I.

### Población del estudio

Se seleccionaron 77 pacientes, todos ellos incluidos en el estudio tras las dos semanas de run-in. Treinta y ocho fueron asignados al grupo VT y 39 al grupo LH. La edad media fue de  $62,5 \pm 8,4$  años; 54 varones [70,1%] y 23 mujeres [29,9%]. El índice de masa corporal (IMC) fue de  $28,9 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>. La antigüedad media del diagnóstico de hipertensión fue de  $4,0 \pm 3,5$  años (0,17 - 20 años). Las características basales por grupos de tratamientos y la comparación entre ellos se presenta en la tabla I. Ningún paciente presentaba historia familiar de cardiopatía isquémica. Cuarenta y cuatro pacientes (59,5%) nunca habían fumado; si se añade el conjunto de los ex-fumadores, en el momento de iniciar el estudio 54 pacientes (70,1%) no eran fumadores. Había antecedentes personales de cardiopatía en 7 pacientes: 6 presentaban angina estable (en un caso con historia de IAM y en otro con procedimiento de revascularización) y el séptimo IAM. Con respecto al metabolismo lipídico, 50 pacientes (65%), presentaban hipercolesterolemia, dislipemia mixta o, en solo 2 casos, hipertrigliceridemia. 73 pacientes finalizaron el estudio.

Basalmente, la albuminuria era  $308,2 \pm 544,7$  mg/día, sin significación entre los dos grupos de tratamiento. Las presiones arteriales fueron: PAS:

$161,6 \pm 18,1$  mmHg; PAD:  $83,6 \pm 10,2$  mmHg. La PAD basal fue mayor en el grupo de VT (VT:  $87,2 \pm 10,7$  mmHg; LH:  $80,1 \pm 8,4$  mmHg;  $p = 0,002$ ). Un paciente asignado a VT y dos a LH, presentaban inicialmente cifras de PAS/PAD < 135/85mmHg. La HbA1c media basal fue de  $7,76 \pm 1,29\%$ , sin diferencias entre grupos de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en los valores hematológicos ni bioquímicos basales.

Se produjeron los siguientes cambios en la medicación antihipertensiva. En la visita 1 se dobló la dosis en 14 pacientes del grupo VT y 12 del grupo LH ( $p = 0,573$ ). En la visita 2 se añadió doxazosina a 6 y 10 pacientes respectivamente ( $p = 0,287$ ) y en la visita 3 se incrementó la dosis de doxazosina en 5 y 7 pacientes respectivamente ( $p = 0,562$ ).

A lo largo del estudio se produjeron 4 abandonos, 2 en cada grupo de tratamiento: 2 por pérdida de seguimiento (1 en cada grupo), 1 por incumplimiento terapéutico (LH), 1 por acontecimientos adversos (VT) (síncope).

### Albuminuria

La albuminuria descendió significativamente a lo largo del estudio, desde  $315,4 \pm 550,3$  mg/día inicial a  $198,0 \pm 285,3$  mg/día al año ( $p < 0,0005$ ), encontrándose diferencias significativas entre la visita basal y todas las visitas posteriores (ajuste de Bonferroni,  $p < 0,0005$  en todos los casos). No se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento ( $p = 0,314$ ) (tabla II). Los decrementos de albuminuria a lo largo del estudio, ajustados por la albuminuria basal, fueron: VT:  $88,8$  mg/día (IC 95%: 7,2 - 170,4 mg/día); LH:  $147,7$  mg/día (IC 95%: 63,8 - 231,5) sin diferencias significativas entre la visita basal y el resto de las visitas; la prueba de Mann-Whitney no encontró diferencias significativas entre tratamientos en ningún momento del estudio.

Respecto a la albuminuria, los pacientes fueron clasificados en No albuminuria, microalbuminuria y macro-albuminuria, y sus frecuentes basales fueron: No albuminuria: 1 paciente en LH; Micro-albuminuria: 30 pacientes en VT y 28 pacientes en LH y Macroalbuminuria: 8 pacientes en VT y pacientes en LH. Las frecuencias finales fueron: No albuminuria: 11 pacientes en VT y 14 pacientes en LH; Micro-albuminuria: 15 pacientes en VT y 15 pacientes en LH y Macro-albuminuria: 12 pacientes en VT 7 pacientes en VH. Tanto en VT como para LH se detectó una negativización significativa de

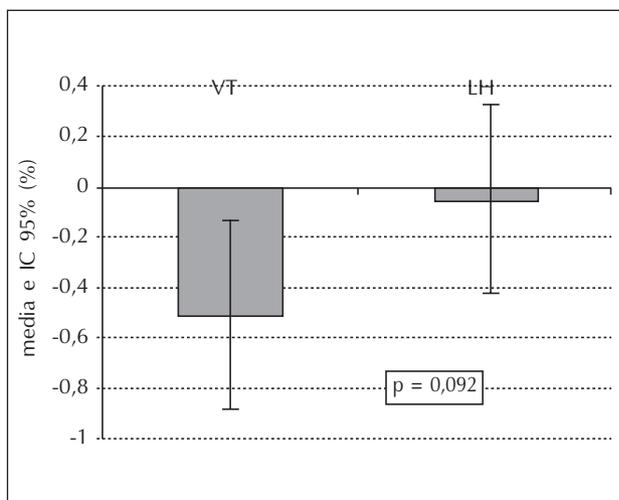


Fig. 1.—Cambios en la hemoglobina glicosilada, ajustados por los valores basales, después del tratamiento con verapamil/trandolapril o losartan/hidroclorotiazida durante 1 año. VT: verapamil/trandolapril. LH: losartan/hidroclorotiazida.

la micro-albuminuria a lo largo del tratamiento (McNemar,  $p = 0,001$  y  $p < 0,0005$ , respectivamente), mientras que en los grupos de pacientes que pasaron de macro- a micro-albuminuria fueron contrarrestados por los que pasaron de micro- a macroalbuminuria ( $p = 0,219$  y  $p = 1,000$  respectivamente).

### Presión arterial

La PAS media global descendió significativamente de  $161,6 \pm 18,7$  mmHg basalmente a  $137,2 \pm 15,7$  mmHg al año de tratamiento ( $p < 0,0005$ ), sin diferencias significativas entre grupos de tratamiento (tabla II,  $p = 0,154$ ). Los decrementos a lo largo del estudio ajustados por la PAS basal fueron: VT:  $27,1$  mmHg (IC 95%:  $22,1 - 32,1$  mmHg); LH  $21,7$  mmHg (IC 95%:  $16,8 - 26,7$  mmHg) sin diferencias entre grupos de tratamiento ( $p = 0,135$ ). Con respecto a la PAD, se produjo un descenso de media global de  $83,6 \pm 10,2$  mmHg en la visita 0 hasta  $70,9 \pm 8,3$  mmHg en la visita 6 ( $p < 0,0005$ ) con diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (tabla II,  $p = 0,003$ ). Sin embargo, los decrementos a lo largo del estudio ajustados por la PAD basal no difirieron significativamente ( $p = 0,548$ ) siendo:  $13,3$  mmHg (IC 95%:  $10,3 - 16,3$  mmHg) para VT y  $12,0$  mmHg (IC 95%:  $9,0 - 14,9$  mmHg) para LH. Tanto para VT como para LH se

produjo un aumento significativo del número de pacientes que controlaron sus cifras de presión arterial a lo largo del estudio (McNemar,  $p < 0,005$  en ambos casos); al año de tratamiento, 13 pacientes en VT (34,2%) y 14 pacientes en LH (35,9%) tenían la PA controlada.

### Control metabólico

La HbA1c evolucionó de diferente manera según el tratamiento. En el grupo VT se pasó de  $7,59 \pm 1,30\%$  en visita 0 a  $7,14\% \pm 1,20\%$  en la visita 6; en el grupo LH se pasó de  $7,96 \pm 1,29\%$  en la visita 0 a  $7,84 \pm 1,62\%$  en la visita 6 (tabla II; ANOVA,  $p = 0,022$ ). Los cambios a lo largo del estudio, ajustados por los valores basales fueron: VT:  $0,51\%$  (IC 95%:  $0,14 - 0,88\%$ ); LH:  $0,06\%$  (IC 95%:  $-0,32 - 0,43\%$ ) con diferencias casi significativas entre ellos ( $p = 0,092$ ). Los descensos estimados por el ANCOVA y sus IC 95% se representan en la figura 1.

### Parámetros bioquímicos y hematológicos

No hubo diferencias entre tratamientos (tabla III), salvo en la urea: mientras en el grupo VT pasó de  $39,8 \pm 12,7$  mg/dL en la visita basal a  $52,4 \pm 19,4$  mg/dL (ANOVA,  $p = 0,028$ ).

### Análisis de seguridad

Seis pacientes del grupo VT y 5 del grupo LH comunicaron un total de 27 acontecimientos adversos (18 en el grupo VT y 9 en el grupo LH), entre ellos, 4 episodios de hipotensión ortostática y 3 de tos no productiva en un paciente del grupo VT. Tan sólo un paciente del grupo VT fue separado del estudio debido a acontecimientos adversos (síncope).

### DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio muestran que, en pacientes diabéticos tipo 2 con albuminuria, la eficacia antihipertensiva y antialbuminúrica a largo plazo de la combinación fija verapamilo SR 180 mg + trandolapril 2 mg son similares a la de losartan 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg. Sin embargo, la combinación verapamilo + trandolapril parece lograr un mejor control metabólico, factor a considerar en el tratamiento prolongado de la ne-

I. GOICOLEA y cols.

**Tabla III.** Parámetros hematológicos y bioquímicos con VT y LH y comparación entre tratamientos (ANOVA de medidas repetidas).

Momento Tratamiento	Inicial		Final		ANOVA* p**
	VT	LH	VT	LH	
<b>Hematología</b>					
Hemoglobina (g/dL)	14,5 ± 1,4	14,7 ± 1,2	14,2 ± 1,3	14,2 ± 1,5	0,474
Hematocrito (%)	41,6 ± 6,8	43,9 ± 3,5	42,0 ± 3,9	42,4 ± 4,6	0,078
Leucos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,6 ± 1,6	7,5 ± 1,4	7,7 ± 1,9	7,7 ± 2,1	0,442
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm)	207 ± 42	194 ± 55	223 ± 58	226 ± 67	0,356
<b>Bioquímica</b>					
Creatinina (mg/dL)	1,01 ± 0,24	1,05 ± 0,20	1,02 ± 0,24	1,06 ± 0,25	0,632
Ac. Úrico (mg/dL)	6,23 ± 1,31	6,15 ± 1,53	6,45 ± 1,67	6,30 ± 1,82	0,579
Colesterol (mg/dL)	232 ± 40	222 ± 37	209 ± 28	198 ± 37	0,799
Glucosa (mg/dL)	166 ± 5,7	172 ± 78	145 ± 39	154 ± 50	0,747
GOT (U/L)	19,3 ± 8,5	20,1 ± 7,7	20,0 ± 10,4	18,9 ± 9,3	0,439
GPT (U/L)	25,9 ± 15,0	24,2 ± 10,5	25,3 ± 13,9	22,5 ± 10,5	0,553
Triglicéridos (mg/dL)	166 ± 113	140 ± 70	18 <sup>o</sup> ± 152	142 ± 66	0,714
Urea (mg/dL)	39,8 ± 12,7	43,4 ± 12,0 <sup>i</sup>	40,5 ± 11,1	52,4 ± 19,4	0,022

\* y \*\* y abreviaturas como en la tabla II.

fropatía diabética, y probablemente preservar mejor la función renal, evaluada por los niveles de urea plasmática, aunque esta elevación podría ser meramente funcional. Ambas combinaciones mostraron seguridad y tolerancia similares.

El estudio presenta cierta limitación metodológica relacionada con la asignación de los tratamientos: la aleatorización era abierta y por tanto el posible tratamiento era conocido por los investigadores antes de incluir a los pacientes. La heterogeneidad entre grupos de tratamiento, observada en la presión arterial diastólica basal, evidencia que los beneficios de la aleatorización no se alcanzaron plenamente.

Para corregir la diferencia de los valores basales de EUA se analizó esta tanto por procedimientos paramétricos, ANOVA y ANCOVA, como, después de clasificar dicha variable en las categorías clínicas más habituales, por procedimientos no paramétricos (prueba de McNemar). Los resultados de ambos análisis son coincidentes, encontrándose en ambos grupos de tratamiento una marcada reducción de la EUA. Hubo una negativización significativa de la EUA en los pacientes con microalbuminuria fue similar al de pacientes en que progresó de micro a macroalbuminuria.

En un reciente estudio multicéntrico de similar tamaño y duración, llevado a cabo con 103 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, tratados durante un año con losartan o enalapril<sup>21</sup>, la reduc-

ción de la EUA y la evolución de la tasa de filtrado glomerular fueron similares con ambos tratamientos. En el presente estudio, realizado con un único Centro, los resultados fueron parecidos en lo que a la EUA se refiere; sin embargo, la marcada tendencia a favor de VT en cuanto a los cambios de la HbA1c merece ser comentada: la pequeña diferencia en el número de pacientes incluido en uno y otro estudio (103 *versus* 77) quizá haya sido decisiva para no alcanzar la plena significación estadística.

El tratamiento intensivo y el adecuado control glucémico retrasan el comienzo y enlentecen la progresión de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas en pacientes diabéticos, reduciendo de la HbA1c, el riesgo de mortalidad por cualquier causa, de infarto de miocardio y de ictus descendiendo en un 17%, 18% y 15% respectivamente<sup>24</sup>.

El principal resultado del estudio HOT fue demostrar el efecto beneficioso del descenso de la presión arterial sobre la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos. Esta disminución del riesgo fue particularmente notable en los pacientes diabéticos, con una reducción del 51% en los episodios cardiovasculares mayores. Para conseguirlo fue necesario utilizar varios fármacos en la gran mayoría de los pacientes<sup>25</sup>. La mayor parte de los pacientes con nefropatía diabética también precisan más de un fármaco para lograr un control adecuado de la PA, como se confirma en el presente estudio. La elección del tratamiento antihipertensivo puede modificar el riesgo de diabetes asociada a la hipertensión, debido a sus efectos metabólicos e impacto sobre el riesgo cardiovascular<sup>26</sup>. Los diuréticos, al menos dosis altas, se asocian a intolerancia a la glucosa<sup>27</sup>, en el caso de las tiazidas está relacionada con el desarrollo de intolerancia a la insulina<sup>28</sup>. El efecto adverso de los diuréticos sobre el control glucémico se refleja en el ascenso de la glucemia y la hemoglobina glicosilada<sup>29</sup>. El verapamil mejora la tolerancia oral a la glucosa en diabéticos tipo 2<sup>30</sup>, sin afectar a la liberación de insulina<sup>31</sup>. Estudios en ratas sugieren que el verapamil inhibe el efecto de estimulación del glucagón a nivel hepatocitario<sup>32</sup>. Los diabéticos tipo 2 presentan cierta hiper glucagonemia absoluta o relativa, por lo que sugiere que el verapamil bloquea el efecto de este predominio del glucagón y así atenúa la respuesta a la ingesta de glucosa<sup>33</sup>. La combinación del trandolapril + verapamil reduce la albuminuria más que cada uno de por separado<sup>34</sup> y disminuye la HbA1c más que la asociación atenolol más clortalidona, mostrando un perfil más favorable sobre

el control glucémico<sup>35</sup>. Estos datos, junto con los del presente estudio, hacen de la asociación verapamilo-tran-dolapril una opción muy atractiva para el tratamiento de los pacientes con nefropatía diabética.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha realizado gracias en parte a una ayuda de Laboratorios Knoll, S.A.

## BIBLIOGRAFÍA

- Raine AR: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 non insulin diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 36: 1099-104, 1993.
- Mattock MB, Marrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-41, 1992.
- Dinnen S, Gerstein H: The association of microalbuminuria and mortality insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157: 1413-8, 1997.
- Bretzel RG: Prevention and slowing down the progression of the diabetic nephropathy through antihypertensive therapy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2: 112-22, 1997.
- Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S: Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 6: 260S-270S, 1993.
- Vlassara H: Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J Lab Clin Med* 124: 19-30, 1994.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 43: 960-7, 1994.
- Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, Frier BM. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabet Med* 7: 902-8, 1990.
- Mogensen CE: Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Be Med J* 285: 685-8, 1982.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition of plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 118: 577-81, 1993.
- Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155: 1073-80, 1995.
- Weidmann P, Schneider M, Böhlen L: Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 9): 39-45, 1995.
- Parving HH, Tarnow L, Rossing P: Renal protection in diabetics: an emerging role for calcium antagonists. *J Hypertens* 14: S21-S25, 1996.
- Slataper R, Vicknair N, Sadler R y cols.: Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 153: 973-80, 1995.
- Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen H, Mogensen CE. Losartan reduces albuminuria in patients with hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 12 (Supl. 2): 19-23, 1997.
- Chan J, Critchley J, Tomlison B, Chan T, Cockram C: Antihypertensive and antialbuminuric effects of losartan potassium and felodipine in chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 17: 72-80, 1997.
- The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 23: 145-58, 1994.
- Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE: Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 12: S37-S42, 1994.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Efficacy of atenolol or captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-20, 1998.
- Cziraky M, Mehra I, Wilson MD, Bakris GL: Current issues in treating the hypertensive patient with diabetes: focus on diabetic nephropathy. *The Annals of Pharmacotherapy* 30: 791-801, 1996.
- Lacourcière Y, Belanger A, Chantal G, Hallé JP, Ross S, Wright N y cols.: Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney International* 58: 762-9, 2000.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
- Gaster B, Hirsch IB: The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 158: 134-40, 1998.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 352: 837-53, 1998.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S y cols.: Effects on intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.
- Sowers L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlof B, 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: 1755-62, 1998.
- Kaplan NM: Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. *Hypertension* 19: 116-8, 1992.
- Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 321: 868-73, 1989.
- Donahue R, Abbot R, Wilson P: Effect of diuretic use on the development of diabetes mellitus: the Framingham study. *Horm Metab Res* 22: 46-8, 1990.
- Röjdmarm S, Andersson DEH: Influence of verapamil on glucose tolerance. *Acta Medica* 215 (Supl. 681): 37-42, 1984.
- Palmieri M, Caffau S, Borgioni L y cols.: The influence of orally given verapamil as an antihypertensive patients with impaired glucose tolerance. En: Zanchetti A, ed. Posters sessions of International Symposium on Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy. *Florence* 141-3, 1980.
- Kimura S, Matsumoto T, Tada R, Ogata E, Abe K: Inhibition by

## I. GOICOLEA y cols.

- calcium channel blockers of the glycogenolytic effect of glucagon in perfused rat liver. *Acta Endocrinol* 99: 559-66, 1982.
33. Lefebvre PJ, Luycks AS: Glucagon and diabetes: a reappraisal. *Diabetologia* 16: 347-54, 1979.
  34. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney International* 54: 1283-89, 1998.
  35. Holzgreve H, Nakov HU, Janka HU: The effect of antihypertensive combination therapy with verapamilSR plus transolapril vs. Atenolol plus chlorthalidone on glycemic control in hypertensive NIDDM patients. *J Hypertens* 18 (Supl. 2): S83, 2000.