

## Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular en el año 2004

Vicente Bertomeu Martínez<sup>a</sup>, Pedro Morillas Blasco<sup>a</sup>, Federico Soria Arcos<sup>b</sup>, Pilar Mazón Ramos<sup>c</sup>, José R. González-Juanatey<sup>c</sup> y José L. Palma Gámiz<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan. Alicante. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

En la presente revisión se analizan los avances más relevantes publicados durante el último año en el campo de la hipertensión arterial (HTA), prestando un especial interés a los últimos ensayos clínicos que vienen a confirmar un concepto clásico ya conocido, en el que lo más importante en el tratamiento del paciente hipertenso es conseguir el control de las cifras de presión arterial y que, únicamente cuando ello se ha alcanzado, se ponen de manifiesto los efectos beneficiosos adicionales de determinados grupos terapéuticos antihipertensivos, como son los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona.

Asimismo, se analiza la información pronóstica que nos aporta un procedimiento tan sencillo e incruento como es el índice tobillo-brazo en la valoración cardiovascular de los pacientes, sin olvidar la importancia creciente del hiperaldosteronismo primario como etiología de la HTA. Finalmente, se remarcan los aspectos más novedosos publicados respecto de la asociación entre la diabetes y la HTA y los efectos potenciales del bloqueo del receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma en la prevención cardiovascular.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial sistémica. Diabetes mellitus. Factores de riesgo coronario.

### Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk in 2004

We review the latest and most relevant papers published this year about hypertension, focusing special interest in the clinical trials. All these studies reaffirm the classic topic that the main objective in a hypertensive patient is to achieve an accurate control of blood pressure. Anti hypertensive treatment with ACEIs or ARB, acting through the renin-angiotensin-aldosterone pathway shows beneficial effect only after lowering blood pressure.

We also analyze the prognostic information provided by the ankle brachial index for cardiovascular assessment and the growing interest in the primary aldosteronism as a cause of hypertension. Finally, we remark the latest issues regarding the association between diabetes mellitus and hypertension and the effects of PPAR- $\gamma$  blockers for the prevention of cardiovascular disease.

**Key words:** Systemic arterial hypertension. Diabetes mellitus. Coronary risk factors.

## INTRODUCCIÓN

Tras la publicación el año pasado de las guías de hipertensión arterial (HTA) de las principales sociedades científicas, se ha presentado un importante número de trabajos centrados en los aspectos diagnósticos y terapéuticos del paciente hipertenso que pueden modificar nuestra práctica diaria en los próximos meses. A continuación realizamos una revisión de las novedades más relevantes publicadas en el campo de la apro-

ximación terapéutica, el diagnóstico y el tratamiento del paciente hipertenso.

### NUEVOS MARCADORES DE ATEROSCLEROSIS: ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

En este último año hemos sido testigos de la publicación de numerosos e interesantes trabajos centrados en la búsqueda de nuevos marcadores y técnicas diagnósticas de aterosclerosis<sup>1,2</sup>. Así, se ha revitalizado el interés científico por una mejor predicción del riesgo cardiovascular (CVC) de nuestros pacientes y por un diagnóstico incruento y precoz de la enfermedad arterial asintomática (ya sea coronaria, cerebral o periférica), con el fin de iniciar y monitorizar terapias dirigidas a mejorar la morbimortalidad de los individuos

Correspondencia: Dr. V. Bertomeu Martínez.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan.  
Ctra. Alicante-Valencia, s/n. 03203 San Juan. Alicante. España.  
Correo electrónico: bertomeu\_vic@gva.es

**ABREVIATURAS**

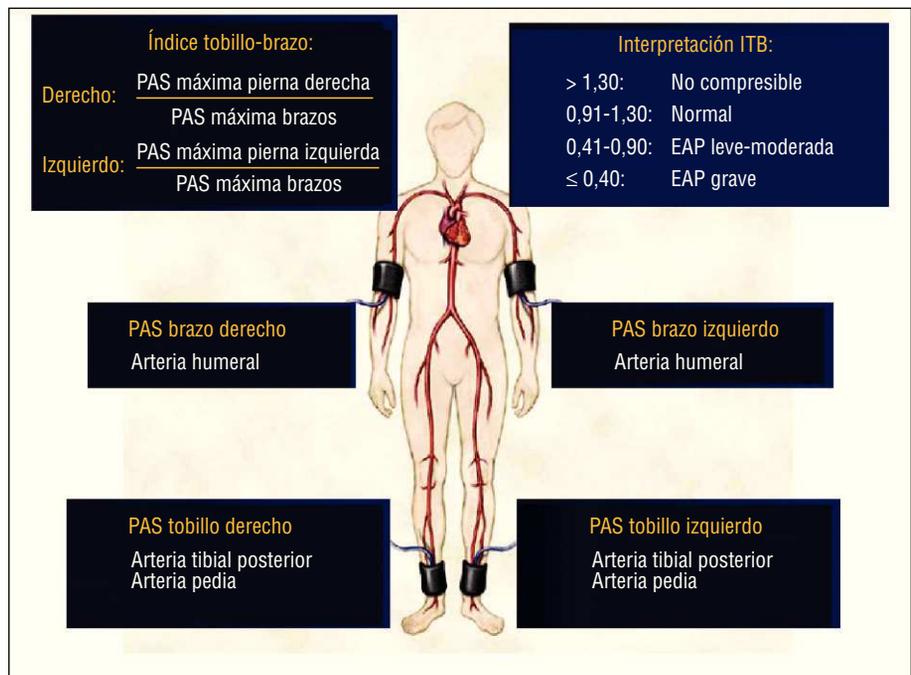
- ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
- ALDO/ARP: aldosterona/actividad de la renina plasmática.
- CVC: cardiovascular.
- DM2: diabetes mellitus tipo 2.
- EAP: enfermedad arterial periférica.
- HAP: hiperaldosteronismo primario.
- HTA: hipertensión arterial.
- IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
- ITB: índice tobillo-brazo.
- PA: presión arterial.

con factores de riesgo, entre los que la HTA ocupa un lugar muy destacado<sup>3</sup>. Una de estas técnicas no invasivas es el índice tobillo-brazo (ITB), determinado con sonda Doppler, que representa un procedimiento sencillo e incruento, de escaso coste y con una gran reproducibilidad, que nos permitirá establecer la presencia y la severidad de enfermedad arterial periférica (EAP) con una alta fiabilidad<sup>4</sup> (fig. 1). Un valor  $\leq 0,90$  tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad próxima al 100% para detectar la obstrucción significativa de las arterias de los miembros inferiores en la arteriografía<sup>5,6</sup>. El uso del ITB es particularmente importante en la práctica clínica, dado que la mayoría de los pacientes con EAP obstructiva no refieren síntomas de claudicación y la palpación de los pulsos tiene grandes li-

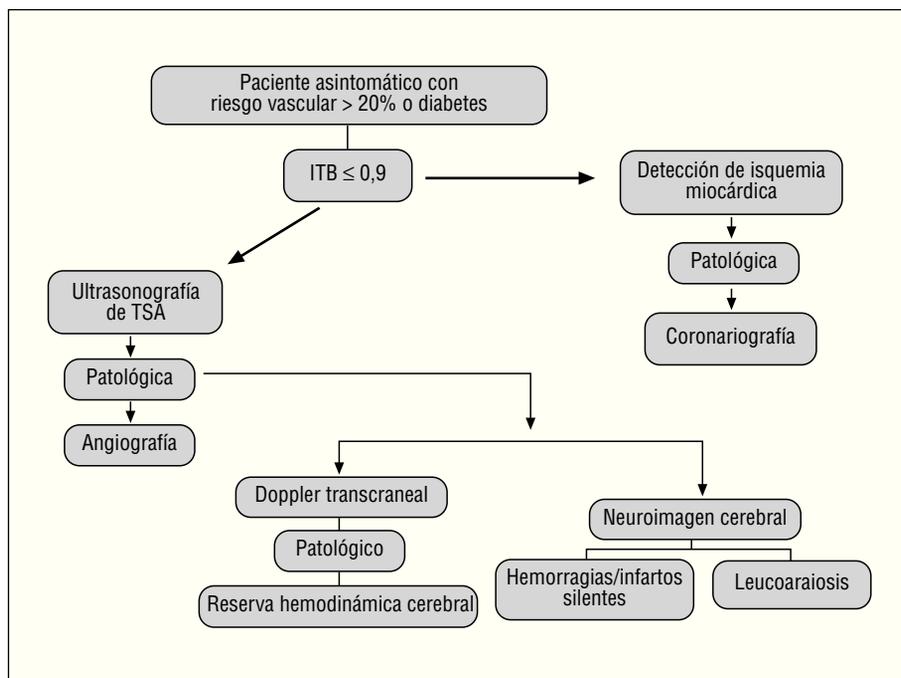
mitaciones<sup>6</sup>. En los pacientes diabéticos, con arterias calcificadas y poco compresibles, el ITB puede subestimar la severidad de la enfermedad arterial, por lo que se debe sospechar la calcificación del árbol vascular cuando su valor es  $\geq 1,50$ .

Lamentablemente la EAP, cuya prevalencia puede alcanzar el 20-25% según la población analizada<sup>6,7</sup>, está infradiagnosticada e infratratada respecto de la modificación de los factores de riesgo, el uso de fármacos antiplaquetarios y el tratamiento de los síntomas<sup>8</sup>. Por ello el diagnóstico temprano de EAP asintomática mediante esta sencilla técnica puede ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente e interrumpir su evolución hacia la cirugía de *bypass* aortofemoral o la amputación del miembro afectado, con las implicaciones socio-sanitarias que ello conlleva.

Pero además de establecer el diagnóstico de EAP, el cálculo de este índice tiene gran importancia dado que, al ser un indicador de aterosclerosis generalizada<sup>9</sup>, nos permitirá identificar pacientes con alto riesgo de presentar eventos CVC, lo que mejorará de manera sustancial el valor de predicción del riesgo obtenido con los factores clásicos (puntuación en la escala de Framingham)<sup>3</sup>. Los sujetos con ITB bajo presentan un mayor número de lesiones ateromatosas diseminadas, una mayor prevalencia de estenosis carotídea<sup>9</sup> y mayores extensión y gravedad de arteriopatía coronaria<sup>10</sup>. En estudios prospectivos, ya sea en población general o en poblaciones de alto riesgo, un ITB bajo (generalmente menor de 0,90) se asocia a un mayor riesgo de mortalidad total, a expensas de la mortalidad de origen CVC, una mayor incidencia de complicaciones coronarias y una mayor incidencia de ictus<sup>1</sup>, si bien su va-



**Fig. 1.** Medida del índice tobillo-brazo (ITB). Interpretación de su valor. EAP: enfermedad arterial periférica; PAS: presión arterial sistólica. Modificado de Hiatt<sup>8</sup>.



**Fig. 2.** Estrategia de búsqueda de enfermedad coronaria y cerebrovascular asintomática en pacientes con índice tobillo-brazo (ITB)  $\leq 0,9$ . TSA: troncos supraaórticos. Modificada de Mostaza et al<sup>4</sup>.

lor predictivo para las complicaciones cerebrovasculares puede ser inferior<sup>11</sup>. Recientemente un estudio norteamericano ha identificado también un ITB  $> 1,40$  como predictor independiente de mortalidad CVC<sup>2</sup>.

Por todo ello, los médicos que atendemos a pacientes con factores de riesgo tradicionales debemos integrar dentro de la valoración global del riesgo CVC la realización del ITB si queremos ofrecer lo mejor a nuestros pacientes. Su realización estaría indicada en sujetos mayores de 50 años con: 1) riesgo CVC intermedio (el 10-20% según la ecuación de Framingham), con el fin de mejorar la estimación global del riesgo, y 2) un alto riesgo vascular ( $> 20\%$ ) y en pacientes diabéticos que no presenten enfermedad vascular sintomática en ningún territorio<sup>4</sup>. En estos casos, un ITB alterado nos conduciría a la necesidad de adoptar medidas preventivas más radicales (incluida, probablemente, la antiagregación, si el paciente no la recibía) y la búsqueda activa de arteriosclerosis coronaria o cerebrovascular mediante procedimientos específicos (fig. 2).

### HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO SUBCLÍNICO: ¿MITO O REALIDAD?

La hipertensión esencial incluye un grupo heterogéneo de pacientes en los que no es posible encontrar una causa que justifique la situación de elevación crónica de la presión arterial (PA). Clásicamente, por encima del 92-95% de los hipertensos son clasificados de esenciales. Aunque en los últimos años se han descrito formas de HTA monogénica que obedecen a un defecto genético conocido, tal como el GRA, AME o

el síndrome Liddle<sup>12</sup>, ello no había supuesto —por su exigua frecuencia— que un mayor número de hipertensos encontraran un diagnóstico etiológico tras un estudio etiológico sistematizado. Entre las formas secundarias, en tan sólo el 1% aproximadamente era posible establecer la presencia de un hiperaldosteronismo primario (HAP), tal y como era entendido clásicamente en sus formas más floridas de expresión clínica, es decir, cursando con supresión de renina, aldosterona elevada y no supresible e hipopotasemia.

Uno de los acontecimientos más sorprendentes acaecidos en los últimos años en el campo de la HTA ha sido el reconocimiento generalizado por parte de los investigadores procedentes de todas las latitudes<sup>13</sup> de la elevada prevalencia de formas «menores» de HAP en las que el rasgo característico es el balance anormal aldosterona/actividad de renina plasmática (ALDO/ ARP). Sorprendentemente, puede ocurrir en presencia de valores absolutos normales de aldosterona (aunque «inapropiadamente» altos para la situación de ingesta salina y los valores de ARP) y con frecuencia en ausencia de hipopotasemia (sólo el 9-37% de los casos según Mulatero et al<sup>13</sup>), un dato analítico que hasta el momento se consideraba fundamental para sospechar el diagnóstico de HAP.

El uso sistemático del índice ALDO/ARP como prueba inicial de cribado ha puesto de manifiesto una elevada prevalencia de HAP, tanto en series hospitalarias<sup>14</sup> como en atención primaria<sup>15</sup>, sobre la base del hallazgo de índices ALDO/ARP por encima de los valores de corte establecidos como normales, que además muestra, en un significativo porcentaje de ellos, ausencia de supresibilidad de aldosterona tras las prue-

bas de infusión salina o fludrocortisona, lo que constituye un criterio diagnóstico fundamental para la presencia de HAP.

Valorado de esta forma, su prevalencia es en conjunto elevada, aunque está en relación con la severidad de la HTA. Según Mosso et al<sup>16</sup> la prevalencia de HAP fue del 2% en la población con HTA en estadio I, mientras que aumenta hasta el 13% en el subgrupo de pacientes con HTA en estadio III. Pero el subgrupo de hipertensos en que el HAP es particularmente más frecuente es en los que presentan HTA refractaria. La prevalencia de refractariedad en diversos estudios recientes realizados en gran número de pacientes y con un seguimiento entre 3 y 5 años varió entre el 34% del ALLHAT, el 33% del estudio CONVINCENCE o el 46% del estudio LIFE. Se ha estimado que hasta el 17-20% de ellos podría ser catalogado de HAP por la valoración del índice ALDO/ARP. En este tipo de pacientes refractarios la adición de espironolactona al régimen antihipertensivo previo con frecuencia proporciona una significativa reducción extra de PA no alcanzable con otros fármacos, no sólo en pacientes con un desequilibrio documentado de ALDO/ARP, sino también en muchos de los que no lo tienen, lo que para algunos autores sugiere que el papel de la aldosterona en esta situación de hipertensión refractaria puede ir más allá de lo que hasta el momento se sospechaba. Además, la prevalencia de HTA refractaria está aumentando y lo hará aún más en los años venideros debido al envejecimiento de la población, el aumento de la prevalencia de obesidad y el creciente sedentarismo de nuestra sociedad, entre otros factores.

Sin embargo, existen problemas con la interpretación del índice ALDO/ARP. Para algunos autores, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de la prueba para la identificación de HAP son bajos<sup>17</sup>, mientras que para otros la reproducibilidad de los resultados dista mucho de ser adecuada y depende de multitud de factores, entre los que destacan la postura en el momento de la determinación y el uso reciente de diuréticos y otros fármacos que interfieren en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), sobre todo bloqueadores beta<sup>17</sup>. Además, algunos autores sostienen que las pruebas de supresión (con solución salina o fludrocortisona) a las dosis actualmente utilizadas adolecen de escasa exactitud diagnóstica, por lo que sugieren ingresos más prolongados y dosis más elevadas de agentes frenadores para inducir una supresión suficiente<sup>18</sup>. Existe aún, por tanto, alguna confusión en lo relativo al protocolo de realización de estas pruebas diagnósticas que será preciso abordar mediante el consenso en los próximos años, para evitar diferencias en el diagnóstico de esta entidad<sup>19</sup>.

Los mecanismos implicados en esta situación hasta el momento no se han aclarado. Lim et al<sup>20</sup>, en un artículo reciente, argumentan que estas formas de HAP puedan ser adquiridas en sujetos susceptibles. Según

los autores, en un primer estadio un estímulo crónico y mantenido de angiotensina II (por una excesiva actividad simpática u otros mecanismos no bien aclarados) generaría un crecimiento y con éste un aumento de la sensibilidad a la acción de la angiotensina II de las células adrenales encargadas de la producción de aldosterona, que con el tiempo acaban por funcionar autónomamente autopropagando el síndrome hipertensivo. En una segunda etapa, se produciría la supresión secundaria por autorregulación negativa de la actividad de la renina plasmática, que alcanzaría concentraciones muy bajas, con el consiguiente incremento del índice ALDO/ARP, lo que constituye la pista analítica fundamental para detectar el problema. Sin embargo, esta teoría adolece de ciertas incongruencias que a la luz de los conocimientos actuales no tienen una explicación fácil<sup>21</sup>.

Se ha propuesto también que la evolución desde la HTA con una renina normal-alta pasando por la HTA con una renina baja hasta llegar al HAP pudiera formar parte de un *continuum*<sup>20</sup> en el que la velocidad de transición estuviera mediada por una determinada susceptibilidad genética, en que la presencia de ciertos polimorfismos del gen de la aldosterona sintasa predispondría al sujeto para que esa transición ocurriese con mayor rapidez<sup>20,22</sup>. Sin embargo, no existen hoy por hoy datos longitudinales que apoyen esta conjetura.

## ¿CUÁNDO INVESTIGAR LA PRESENCIA DE HIPERALDOSTERONISMO?

En la situación actual de euforia y de incremento desmesurado en el número de diagnósticos positivos de estas formas menores de HAP, diversos grupos han pretendido sugerir la necesidad de realizar a todo hipertenso un perfil de ALDO/ARP a modo de cribado. Sin embargo, no han tardado en aparecer voces críticas que tachan esta actitud de demasiado ambiciosa y carente de sentido<sup>23</sup>. La observación escrupulosa de un protocolo sistematizado de estudio mediante este método llevaría a un elevado número de estudios de supresibilidad de aldosterona, y con ello a un alto porcentaje de estudios de imagen (tomografía computarizada [TC]) y determinación de aldosterona en las venas renales, para llegar finalmente a un diagnóstico de adenoma unilateral curable mediante cirugía en el 1-2% de los casos. En un porcentaje elevado de casos la TC resulta normal (más frecuente) o detecta hiperplasia bilateral. En ambos casos la única opción sigue siendo el tratamiento médico con antialdosterónicos<sup>24</sup>. Determinados casos con mala tolerancia a la espironolactona producida por la aparición de los síntomas por su efecto progestagénico y antiandrogénico (ginecomastia dolorosa, trastornos menstruales) pueden responder a la amilorida. Aunque la eficacia de los nuevos antagonistas selectivos de la aldosterona (epleronona) no ha sido aún ampliamente probada en este contexto, es posible aventurar que su

mejor tolerabilidad, en comparación con su antecesor —la espirolactona—, junto con su eficacia ya ampliamente demostrada en el campo de la HTA esencial<sup>25</sup> harán de esta molécula un referente fundamental en el tratamiento de la mayoría de las formas de HAP.

## **EN HIPERTENSIÓN LO IMPORTANTE ES REDUCIR LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Al inicio del siglo XXI se mantiene con toda su fuerza una de las principales premisas del tratamiento de las enfermedades CVC; al plantear el tratamiento de la HTA en todo su espectro de riesgo vascular y renal (bajo, medio, alto-muy alto; con lesión de órgano diana o enfermedad CVC clínica o sin ella), el principal objetivo debe ser lograr la normalización de las cifras de PA. En las recientes guías de práctica clínica en HTA este valor varía en función de la enfermedad asociada a la HTA; en los diabéticos en especial con nefropatía y en los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal la recomendación de reducción de las cifras de PA es más estricta<sup>26-28</sup>.

## **¿CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL O FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?**

Desde el año 1999 disponemos del resultado de diferentes ensayos clínicos en HTA, tanto sistólica-diafólica como en la sistólica aislada del adulto, y la mayoría de ellos nos indica que, más allá del fármaco antihipertensivo elegido para iniciar el tratamiento, para una igualdad del efecto hipotensor se observa una prevención de las complicaciones CVC similar. En el Captopril Prevention Project (CAPPP) se aleatorizó a más de 10.000 hipertensos a iniciar el tratamiento con captopril o bloqueadores beta con o sin adición de un diurético tiazídico. Con un control de presión similar y tras más de 6 años de seguimiento medio no se observaron diferencias significativas en los principales objetivos del estudio<sup>29</sup>. En esta misma línea se inscriben los resultados del Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (STOP-2), donde una estrategia basada en bloqueadores beta o diuréticos tiazídicos se acompañó de una protección CVC similar a la lograda por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del calcio<sup>30</sup>. En el estudio Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) tampoco se observaron diferencias significativas en los diferentes objetivos CVC del estudio entre una estrategia terapéutica basada en un antagonista del calcio dihidropiridínico de liberación sostenida (nifedipino GITS) o en una combinación de 2 diuréticos (tiacida más amilorida). Al igual que en los 2 estudios previos no se observaron diferencias signifi-

cativas en el control de la PA entre ambas modalidades de tratamiento, aunque merece destacarse el importante efecto hipotensor logrado en monoterapia en ambos brazos de tratamiento, significativamente mayor al observado en los 2 estudios previos. Esto nos indica que con independencia del valor de la PA inicial y final, la protección CVC del hipertenso depende de la eficacia hipotensora<sup>31</sup>.

Los resultados del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) confirmaron recientemente, en una gran población de hipertensos de alto riesgo CVC, que el beneficio de la terapéutica es, en cierta medida, independiente del fármaco seleccionado para iniciar el tratamiento. En este estudio se aleatorizó a los hipertensos a iniciar el tratamiento con un diurético (clortalidona), un antagonista del calcio dihidropiridínico (amlodipino), un IECA (lisinopril) o un bloqueador alfa (doxazosina); en los casos de inadecuado control de la presión solía emplearse un bloqueador beta como terapia combinada. El Comité de Dirección del estudio decidió suspender la rama de doxazosina por un exceso de complicaciones CVC (en particular, casos de insuficiencia cardíaca) frente al tratamiento diurético y, desde entonces, las diferentes guías de práctica clínica no se refieren de forma específica a este tipo de compuestos o muestran reticencias para emplearlos en monoterapia y los reservan para terapia combinada, como tercera o cuarta línea de tratamiento<sup>32,33</sup>. Al finalizar el seguimiento, la incidencia del objetivo primario (mortalidad coronaria e infarto de miocardio no fatal) fue similar entre las ramas diurético, antagonista del calcio o IECA; las diferencias en los objetivos secundarios a favor del tratamiento diurético podrían justificarse por las diferencias de presión entre las distintas ramas de tratamiento. Teniendo en cuenta que el grupo asignado al IECA mostró un peor control de la presión durante el seguimiento, cabe la posibilidad de que frente al riesgo de enfermedad coronaria los IECA tengan una eficacia superior a los diuréticos y antagonistas del calcio dihidropiridínicos<sup>32,33</sup>. Los resultados del Segundo Estudio Australiano de HTA en el Anciano (ANBP2) son, en cierta medida, concordantes con los del ALLHAT. Para el mismo grado de control de presión, el grupo de hipertensos que recibió una terapia basada en un IECA (enalapril) mostró una incidencia de complicaciones CVC durante el seguimiento (en particular, infarto de miocardio en varones) significativamente menor que el asignado al diurético<sup>34</sup>. Sin embargo, los resultados del Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) no confirmaron estos resultados con un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (candesartán), aunque la protección frente al ictus fue mayor en el grupo tratado con el ARA-II. Las diferencias en los valores de PA inicial y final entre estos estudios podrían desempeñar un cierto papel en los resultados<sup>35</sup>.

Los resultados del estudio LIFE (Losartan Intervention Evaluation) son los primeros en demostrar que, para un similar control de presión (al menos casual), una estrategia antihipertensiva basada en un ARA-II (losartán 100 mg) es superior al tratamiento clásico con bloqueadores beta en la protección CVC de hipertensos de alto riesgo (con hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma). El beneficio se concentró en la prevención del riesgo de ictus, que alcanzó una reducción del 25%<sup>36</sup>. Debe mencionarse que en sentido estricto, el LIFE es un estudio que compara una estrategia basada en losartán más una tiacida frente a bloqueadores beta más tiacida, ya que estas combinaciones las recibía el 90% de los pacientes incluidos en el estudio. La justificación de estos resultados se presta a la especulación. Es posible que un menor efecto protector de los bloqueadores beta frente al ictus pueda tener cierto papel aunque, como comentamos, la mayoría de los pacientes recibía también un diurético tiacídico de probado beneficio frente a esta complicación vascular. Por otro lado, una menor incidencia de fibrilación auricular en el grupo de pacientes tratados con losartán podría influir en los resultados.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) que confirman la importancia del control de la presión en hipertensos de alto riesgo. Se aleatorizó a más de 15.000 pacientes a recibir un antagonista del calcio (amlodipino) o un ARA-II (valsartán), y se asoció un diurético tiacídico para lograr el control de la presión. No se observaron diferencias significativas en la incidencia del objetivo primario (primera complicación cardíaca) entre ambas modalidades de tratamiento<sup>37</sup>. Sin embargo, la incidencia de infarto de miocardio e ictus fue mayor en el grupo tratado con el ARA-II, sin diferencias en la mortalidad total. Estas diferencias se establecieron durante los primeros meses de seguimiento, y se mantuvieron durante el resto del estudio. Este hecho coincidió con un mejor control de la presión (tanto sistólica como diastólica) en el grupo amlodipino durante ese período. Desde nuestro punto de vista estos resultados tienen importantes implicaciones clínicas: *a*) en hipertensos con alto riesgo de complicaciones CVC (en particular, infarto de miocardio) es necesario lograr lo antes posible y mantener a largo plazo un buen control de la presión; *b*) 5 mg de amlodipino posee una eficacia antihipertensiva superior a 80 mg de valsartán, que probablemente es una dosis insuficiente en la mayoría de los pacientes, y *c*) los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de vida media prolongada o liberación sostenida son eficaces en la prevención del infarto de miocardio en hipertensos de alto riesgo.

Podríamos concluir que en hipertensos de diferentes grados de riesgo CVC, más que la elección del fármaco, es el control de las cifras de la PA lo que debe presidir nuestra actuación. Teniendo en cuenta que en la

práctica una gran proporción de pacientes necesita terapia combinada para la normalización de sus cifras de PA, los fármacos que bloquean el sistema RAA (con IECA o ARA-II) y los antagonistas del calcio deberían incluirse en su estrategia terapéutica, en particular en pacientes con indicaciones obligadas o de especial riesgo de experimentar diabetes, como más adelante comentaremos. Por otro lado, son precisos nuevos estudios que confirmen el hipotético beneficio de los ARA-II frente a las enfermedades cerebrovasculares.

## CONTROL DE LA PRESIÓN EN HIPERTENSOS CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La HTA es el principal determinante aislado de enfermedad CVC en España y su control, tanto en prevención primaria como secundaria, dista mucho de lo que podría considerarse adecuado<sup>38</sup>. Los resultados de estudios recientes enfatizan la importancia de un adecuado control de las cifras de PA en este grupo de pacientes y, en concreto, en los diagnosticados de cardiopatía isquémica. Los datos disponibles en la actualidad en pacientes con cardiopatía isquémica refuerzan los resultados del estudio PROGRESS en pacientes que han presentado un ictus, donde un control intensivo de la PA (en particular de la sistólica) reduce de forma muy significativa el riesgo de experimentar un nuevo ictus<sup>39</sup>. Sin embargo, los resultados del estudio INVEST, y de forma más reciente, del estudio ACTION en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, plantean la posibilidad de la existencia de un efecto J o U para la relación entre las cifras de presión y el riesgo de complicaciones CVC que podría tener importantes implicaciones clínicas a la hora de plantear la estrategia de prevención secundaria de este tipo de pacientes.

El 80% de los pacientes incluidos en el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) tenían historia previa de cardiopatía isquémica y en ellos el tratamiento con ramipril se acompañó de una significativa reducción de la incidencia de los componentes del objetivo primario (muerte CVC, infarto de miocardio e ictus). Al igual que en el conjunto del estudio HOPE, el beneficio no puede explicarse tan sólo por la reducción de las cifras de presión<sup>40</sup>.

La extensión en abierto del estudio (HOPE-TOO) durante un seguimiento medio adicional de 2,6 años (seguimiento total de más de 7 años), y en el que más del 60% de los pacientes aleatorizados a placebo recibían ramipril en abierto, mantuvo los beneficios en el objetivo primario, la reducción del riesgo de infarto y la prevención de nuevos casos de diabetes.

Los resultados del estudio EUROPA son, en cierta medida, complementarios de los del HOPE en una población con cardiopatía isquémica crónica de bajo riesgo, con un óptimo tratamiento previo. La adición de perindopril al tratamiento habitual reducía de forma

significativa el riesgo de complicaciones CVC durante el seguimiento. El beneficio se observó tanto en el grupo de hipertensos como en los no hipertensos y durante el seguimiento se observó una reducción media de la PA de 5/2 mmHg, que probablemente desempeñe cierto papel en los resultados observados<sup>41</sup>.

Los resultados del estudio INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), llevado a cabo en más de 20.000 hipertensos con cardiopatía isquémica crónica, son una gran base de datos de la que se obtienen conclusiones de relevancia clínica. En este estudio se compararon 2 estrategias terapéuticas basadas en un antagonista del calcio (verapamilo de liberación sostenida) o un bloqueador beta, sin que se observaran diferencias significativas en la incidencia de complicaciones CVC, ni en el control tensional durante el seguimiento<sup>42</sup>. Para lograr las cifras de PA < 140/90 mmHg se empleó trandolapril como segundo fármaco en el grupo verapamilo, e hidroclorotiazida en el grupo del bloqueador beta con posibilidad de emplear un IECA como tercer fármaco. Se ha comunicado un análisis de los datos de este estudio en el que se observa un efecto J para la relación entre las complicaciones CVC y las cifras de PA. Las cifras de PA diastólica menores de 80 mmHg se acompañan de un aumento en el riesgo CVC. Teniendo en cuenta lo incompleto de la presentación de los datos, este fenómeno podría deberse a que los pacientes con presiones diastólicas más bajas presentasen valores elevados de presión sistólica y, por tanto, gran presión de pulso. Por tanto, en hipertensos con cardiopatía isquémica crónica para un control de la presión similar el verapamilo es una buena alternativa terapéutica a los bloqueadores beta, aunque debe tenerse en cuenta que el grupo de antagonistas del calcio recibió una mayor proporción de IECA, lo que podría influir en los resultados.

Finalmente, la reciente publicación de los resultados del estudio ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) aporta una nueva información para el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica. En el ACTION se incluyó a pacientes con angina crónica estable aleatorizados a nifedipino GITS o placebo, asociados a su tratamiento habitual. No se observaron diferencias significativas en el objetivo primario (muerte, infarto agudo, angina refractaria, nueva insuficiencia cardíaca, ictus incapacitante y necesidad de revascularización arterial periférica), mientras que hubo menos necesidad de procedimientos de revascularización en el grupo tratado con nifedipino<sup>43</sup>. En el subgrupo de pacientes con una PA basal > 140/90 mmHg, el tratamiento con nifedipino se acompañó de un beneficio significativo (objetivo primario) a expensas de una tendencia hacia una peor evolución clínica en el grupo no hipertenso. Estos resultados confirman la utilidad del nifedipino en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica y aportan nuevas evidencias a favor de

una posible curva en J en la relación entre la PA y el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica.

Podemos concluir que en hipertensos de alto riesgo CVC el control de la PA debe constituir una de las principales guías clínicas para su manejo, aunque, a la espera de nuevos datos, debemos evitar descensos importantes (en particular, de la presión diastólica), al menos en pacientes con cardiopatía isquémica.

## **MÁS ALLÁ DEL CONTROL DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO. FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE DESARROLLO DE DIABETES**

Asistimos a un continuo incremento en la incidencia y la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en relación, sobre todo, con 3 factores: envejecimiento de la población, sedentarismo y sobrepeso. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la DM2 se asocian a un incremento del riesgo CVC y renal y, en particular, de cardiopatía isquémica<sup>44</sup>. Las estrategias destinadas a su prevención constituyen uno de los pilares en los que se sustenta la prevención de las enfermedades CVC en general. Teniendo en cuenta que los hipertensos y, en su conjunto, todos los pacientes con patologías CVC precisan un tratamiento crónico, se debate en la actualidad la influencia de los fármacos CVC en la prevención o el riesgo de desarrollo de DM2<sup>45</sup>.

En la tabla 1 se observan las reducciones en el riesgo de nuevos casos de DM2 en estudios CVC que emplean fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II) o antagonistas del calcio. Existen datos que indican que estos compuestos podrían mejorar la sensibilidad a la insulina; sin embargo, debe tenerse en cuenta que se comparan con diuréticos y bloqueadores beta que sabemos ejercen un efecto deletéreo en el metabolismo hidrocarbonado<sup>48</sup>.

Teniendo en cuenta que existen grupos de pacientes con riesgo incrementado de experimentar DM2 (pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, ictus previo, raza negra, índice de masa corporal incrementado, bajos valores plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad, picos posprandiales de glucosa, PA sistólica elevada, edad avanzada, sexo femenino e historia de tratamiento antihipertensivo), debe tenerse en cuenta la influencia de los fármacos en ese riesgo a la hora de decidir la estrategia terapéutica más apropiada.

## **DIABETES MELLITUS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

La coexistencia de DM2 con otras enfermedades CVC o su asociación con otros factores de riesgo CVC no sólo es muy frecuente, sino que además ensombre-

TABLA 1. Nuevos casos de diabetes en estudios de HTA

Estudio	Tratamientos	Duración (años)	Nueva diabetes (%)	p
CAAP <sup>29</sup>	IECA frente a BB/diurético	6,1	6,5 frente a 7,3	< 0,05
NORDIL <sup>46</sup>	CCB frente a BB/diurético	4,5	4,3 frente a 4,9	0,14
INSIGHT <sup>31</sup>	CCB frente a diurético	3,5	5,4 frente a 7,0	< 0,05
HOPE <sup>40</sup>	IECA frente a placebo	4,5	3,6 frente a 5,4	< 0,00
LIFE <sup>36</sup>	ARA-II frente a BB*	4,8	6,0 frente a 8,0	0,001
SCOPE <sup>35</sup>	ARA-II frente a diurético	3,7	4,9 frente a 6,0	0,09
ALLHAT <sup>33</sup>	IECA frente a CCB frente a diurético	4,9	8,1 frente 9,8 frente a 11,6	< 0,05
ALPINE <sup>47</sup>	ARA-II frente a diurético	1,0	0,5 frente a 4,1	< 0,05
INVEST <sup>42</sup>	IECA/BBC frente a BB/D	2,7	7,0 frente a 8,2	< 0,01

\*> 80% con diuréticos (HCTZ). ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; CCB: antagonistas del calcio. DE: desviación estándar; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

ce el pronóstico a corto y medio plazo, y en ocasiones hace extremadamente difícil una correcta respuesta a los tratamientos habitualmente utilizados<sup>49</sup>.

Una de las asociaciones más habituales de la DM2 es con la HTA; la prevalencia de esta asociación varía, de acuerdo con las distintas series, del 50 al 90%<sup>50,51</sup>, lo que incrementa de forma exponencial el riesgo que por separado tiene cada una de estas 2 comorbilidades. Es un dato conocido, extraído a partir de numerosas y detalladas encuestas, que los clínicos no están excesivamente familiarizados con la importancia que representa la coexistencia de estas 2 enfermedades, lo que posteriormente se traduce en una incorrecta práctica clínica. Así, no es infrecuente observar cómo en bastantes pacientes diabéticos, la HTA asociada suele ser tratada con diuréticos tiacídicos o bloqueadores beta de primera generación, cuyas deletéreas influencias en el metabolismo hidrocarbonado son conocidas desde antiguo<sup>52</sup>. Tampoco es un dato del todo bien conocido cómo en el transcurso de los procesos una enfermedad complica o involucra a la otra, sin que hasta ahora se hayan proporcionado razones etiopatogénicas suficientemente claras que expliquen los mecanismos por los cuales la DM2 y la HTA se asocian tan frecuentemente y, además, se potencien entre sí. Menos claros aún son los mecanismos por los cuales una DM2 en curso facilita el desarrollo de HTA, o por qué un hipertenso no convenientemente tratado desarrolla intolerancia hidrocarbonada y posteriormente DM2 en el transcurso de la enfermedad hipertensiva.

En este sentido ha resultado de interés el artículo que Verdecchia et al<sup>48</sup> han publicado recientemente, en el que investigaron, prospectivamente, en un amplio grupo de pacientes con HTA no complicada algunos aspectos clave de la enfermedad. En primer lugar, determinaron los valores basales de glucemia y el empleo de diuréticos a lo largo de un período de observación de 6 años, y en segundo lugar, y mucho más interesante, encontraron que los pacientes hipertensos que desarrollaron DM2 en el transcurso del período de seguimiento mostraron unos valores de riesgo CVC

equiparables a aquellos hipertensos que en el momento del primer diagnóstico de la HTA eran ya diabéticos. Paralelamente, ambos grupos, es decir, los hipertensos que ya eran diabéticos en el primer diagnóstico como los que desarrollaron DM2 en el período de observación, mostraron no sólo un riesgo CVC estadísticamente similar, sino que además este riesgo fue mucho más elevado que en los hipertensos que no desarrollaron DM2.

El trabajo de Verdecchia et al no sólo es esclarecedor en los términos que acabamos de describir, sino que además ayuda a comprender otras tesis y otros datos de investigación clínica que han sido publicados también recientemente<sup>53,54</sup>. Es un hecho universalmente reconocido que la insulinoresistencia es un estadio metabólico que no sólo predispone de manera evidente a la DM2, sino que por sí sólo incrementa el riesgo CVC. Existen conclusiones basadas en datos de alto significado estadístico que indican claramente que determinados diuréticos y bloqueadores beta administrados con fines antihipertensivos facilitan incuestionablemente el desarrollo de DM2. Los resultados presentados por Verdecchia et al confirman las conclusiones que previamente habían expuesto otros investigadores. En amplios ensayos clínicos, de adecuado diseño y rigor estadístico, como el LIFE, el CAPPP, el INSIGHT y el ALLHAT, por citar sólo algunos, se puso claramente de relieve que el empleo de diuréticos solos o en combinación con bloqueadores beta, o incluso en asociación con otros agentes cardioprotectores como IECA o ARA-II, incrementa notablemente el riesgo de desarrollar DM2, y aumenta al mismo tiempo el riesgo CVC. Por el contrario, otros ensayos, como el CONVINCE publicado el año pasado<sup>55</sup>, mostraron una menor tendencia al desarrollo de DM2 en los hipertensos aleatorizados a verapamilo frente a los que fueron asignados a un tratamiento antihipertensivo convencional con diuréticos o bloqueadores beta. Un ensayo similar (INVEST), también publicado el pasado año, arrojó conclusiones en términos parecidos<sup>42</sup>.

Parece claro, además, que la enfermedad macro y microvascular, ligadas indefectiblemente al desarrollo de DM2 o de HTA, inician su desarrollo anatomopatológico mucho antes de que podamos detectar con las herramientas habituales sus manifestaciones clínicas. Por ello, el clínico debe de evitar el uso de fármacos inadecuados que precipiten de manera prematura el proceso, y retrasar, en la medida de lo posible, el desarrollo de aterosclerosis en la DM2 que aparece en el transcurso de la enfermedad hipertensiva.

La tendencia general hoy en día, basada en detallados datos de observación médica, es administrar diuréticos y bloqueadores beta cuando estén absolutamente indicados (angina o disfunción ventricular congestiva asociada) y siempre que la glucemia basal esté por debajo de 100 mg/dl o en los que el índice de masa corporal esté por debajo de 30. Por el contrario, estudios ya publicados y otros de inminente aparición, señalan que otros agentes antihipertensivos como los IECA, los ARA-II o algunos bloqueadores de los canales de calcio, como el verapamilo no sólo ejercen un efecto hemodinámico equiparable a los diuréticos o bloqueadores beta, sino que además están dotados de ciertos efectos vasculoprotectores por lo que evitan, o al menos retrasan, la aparición de la DM2 esperada en pacientes hipertensos.

### **ACTIVACIÓN DE RECEPTORES PPAR- $\gamma$ EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR**

La naturaleza multifactorial de la enfermedad CVC exige un enfoque preventivo y terapéutico global. En los últimos años se han identificado unos receptores nucleares (receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma [PPAR- $\gamma$ ]) cuya activación puede ejercer un efecto beneficioso actuando en los diferentes aspectos de su patogenia, fundamentalmente en los diferentes componentes del síndrome metabólico.

Los receptores PPAR- $\gamma$  en humanos se encuentran distribuidos en los tejidos en los que la insulina ejerce de forma preferente su acción (tejido adiposo, hígado y tejido muscular esquelético). También están presentes en el endotelio, los macrófagos y el músculo liso vascular. Su activación regula la transcripción de genes implicados en la respuesta a la insulina encargados de la producción, el transporte y la utilización de la glucosa; además, regula la transcripción de diferentes genes implicados en el metabolismo de los ácidos grasos. Los activadores PPAR- $\gamma$  tienen efectos en el miocardio y en las células de la pared vascular que incluyen las células endoteliales, los monocitos, los macrófagos y los miocitos que forman parte de la musculatura lisa de la pared, por lo que la activación de los PPAR- $\gamma$  podría tener una acción antiaterosclerótica.

Los activadores PPAR- $\gamma$  utilizados actualmente en la clínica son las glitazonas, fármacos antidiabéticos que actúan mejorando la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Esta mejoría de la sensibilidad a la

insulina se traduce en una mayor capacidad de utilización de glucosa por parte del hígado y de los tejidos periféricos, especialmente por el tejido muscular esquelético y el tejido adiposo, lo que provoca un mejor control glucémico sin que se produzca un incremento de la insulinemia. Las glitazonas mejoran el perfil lipídico: el aumento de colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad, la disminución de los triglicéridos y la menor oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Un hallazgo muy interesante es que el tratamiento con glitazonas provoca un descenso de la PA que se relaciona con la mejor sensibilidad a la insulina y con una acción directa en los vasos, a pesar de los efectos secundarios descritos de aumento de peso y retención hidrosalina.

Recientemente se ha publicado un trabajo que evalúa el efecto de la rosiglitazona en la PA y la resistencia a la insulina en diabéticos tipo 2 hipertensos<sup>56</sup>. Es un estudio con pocos pacientes, pero que demuestra que al añadir al tratamiento previo 4 mg diarios de rosiglitazona durante 26 semanas se consigue un descenso significativo de la PA sistólica y diastólica durante las 24 h del día, relacionado directamente con una mejoría en la sensibilidad a la insulina. También se encontraron reducciones significativas de la glucemia y la insulina en ayunas y de la hemoglobina glucosilada, y no se observaron cambios en los valores de lípidos.

En el mismo número del *Journal of Hypertension* en que se publica ese artículo, hay un editorial titulado «PPAR- $\gamma$ : ¿matando dos pájaros de un tiro?» que plantea la necesidad de confirmar estos hallazgos en un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y a largo plazo, pues los activadores PPAR- $\gamma$  constituirían un grupo farmacológico muy atractivo en la prevención de la enfermedad CVC por su acción en los diferentes componentes del síndrome metabólico<sup>57</sup>.

También resultan muy prometedores los datos publicados en este último año sobre la acción agonista parcial de los PPAR- $\gamma$ , ejercida por el telmisartán, fármaco antagonista de los ARA-II<sup>58</sup>. Este compuesto posee una estructura química muy semejante a la pioglitazona. Experimentalmente, en cultivos celulares, se ha demostrado que el telmisartán ejerce una acción agonista parcial de los PPAR- $\gamma$ , y actúa como un modulador selectivo de esos receptores, con un efecto algo diferente del de los activadores completos, como la rosiglitazona. En animales de experimentación alimentados con una dieta con alto contenido en grasas y carbohidratos, la administración oral de telmisartán redujo los valores de glucemia, insulina y triglicéridos, y también atenuó la ganancia de peso. Parece que estas propiedades no son compartidas por otros ARA-II que poseen una estructura química diferente. El desarrollo de nuevos fármacos ARA-II que mejoren la resistencia a la insulina y la dislipemia, así como la HTA, proporcionaría una prevención más eficaz de la lesión de órgano diana y de la enfermedad CVC en pacientes de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nahano T, Ohkuma H, Suzuki S. Measurement of ankle brachial index for assessment of atherosclerosis in patients with stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:212-7.
2. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
3. Feinstein S, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002;89 Suppl C:31-44.
4. Mostaza JM, Vicente I, Cairóls M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL, et al. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:68-73.
5. Redberg R, Vogel R, Criqui M, Herrington D, Lima J, Roman M. Task force #3 – what is the spectrum of current and emerging techniques for the non-invasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1886-98.
6. Belch J, Topol E, Agnelli G, Bertrand M, Califa R, Clement G, et al. Critical issues in peripheral arterial disease. Detection and management. *Arch Intern Med*. 2003;163:884-92.
7. Murabito J, Evans J, Larson M, Nieto K, Levy D, Wilson P. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease and death. *Arch Intern Med*. 2003;163:1939-42.
8. Hiatt W. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-21.
9. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambles LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131:115-25.
10. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:615-8.
11. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke. The Rotterdam study. *Stroke*. 2003;34:2367-73.
12. Ferrari P. Genetics of the mineralocorticoid system in primary hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4:18-24.
13. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in five centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1045-80.
14. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertensive clinic population. *J Hum Hypertens*. 2000;14:311-5.
15. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet*. 1999;353:40.
16. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42:161-5.
17. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:877-82.
18. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after non-selective screening of hypertensive patients. *J Hypertension*. 2003;21:2149-57.
19. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2004;22:251-5.
20. Lim PO, Struthers AD, MacDonald TM. The neurohormonal history of essential hypertension: towards primary or tertiary aldosteronism. *J Hypertension*. 2002;20:11-5.
21. Stowasser M. Hyperaldosteronism: primary versus tertiary [editorial]. *J Hypertension*. 2002;20:17-9.
22. Mulatero P, Schiavone D, Fallo F, Rabbia F, Pilon C, Chiandussi L, et al. CYP11B2 gene polymorphisms in idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension*. 2000;35:694-8.
23. Kaplan NM. Current epidemic of aldosteronism. *J Hypertens*. 2004;22:863-9.
24. Lim PO, Yung RT, MacDonald TM. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension? Aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J Hum Hypertens*. 2002;16:153-8.
25. Weinberger MH, Ronijer B, Krause SL. Eplerone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:709-16.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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;289:2560-72.
27. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
28. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez Padiá L, Bertomeu V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:487-97.
29. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
30. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
31. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
32. 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*. 2002;288:2981-97.
33. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-75.
34. Wing L, Reid C, Ryan P, Beilin JL, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
35. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
36. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. 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.
37. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
38. González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García-Acuña JM, González-Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.

39. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
40. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001;104:522-6.
41. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Arterial disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
42. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
43. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849-57.
44. González-Juanatey JR, Alegría E, García Acuña JM, González Maqueda I, Vicente Lozano J. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:686-91.
45. Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM. Cardiovascular therapies and risk of development of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:509-12.
46. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
47. 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;21:1563-74.
48. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni G, Gattobigio R, Filipucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
49. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S80-S2.
50. Pell S, D'Alonzo CA. Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA*. 1967;202:104-10.
51. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
52. Sowers RJ, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342:969-70.
53. Lewis PJ, Kohner EM, Petrie A, Dollery CT. Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. *Lancet*. 1976;1:564-6.
54. Furman BL. Impairment of glucose tolerance produced by diuretics and other drugs. *Pharmacol Ther*. 1981;12:613-49.
55. Black HR, Elliot WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA*. 2003;289:2073-82.
56. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pagkalos EM, Hitoglou-Makedou AD, Pliakos CI, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with insulin sensitivity increase. *J Hypertens*. 2004;22:1769-77.
57. Ritz E. PPAR- $\gamma$  agonista: killing two birds with one stone? *J Hypertens*. 2004;22:1673-4.
58. Benson SC, Pershadsingh HA, HO CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR- $\gamma$  modulating activity. *Hypertension*. 2004;43:993-1002.