

Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial

José Ramón González-Juanatey, Pilar Mazón Ramos, Federico Soria Arcos, Vivencio Barrios Alonso, Luis Rodríguez Padial y Vicente Bertomeu Martínez

Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España.

Desde la elaboración de las guías de práctica clínica en hipertensión arterial en enero del año 2000 se han producido nuevas evidencias científicas que hay que tener en cuenta en el ámbito de la práctica clínica. Es necesario realizar la evaluación clínica del hipertenso mediante la estratificación de su riesgo cardiovascular global, en la que los datos aportados por el electrocardiograma (ECG) y el análisis de orina (detección de excreción urinaria de albúmina) son de especial relevancia. Hasta la actualidad, los resultados de múltiples estudios disponibles indican que en la hipertensión arterial lo más importante es normalizar los valores de la presión arterial, con un control más estricto en los hipertensos de mayor riesgo (diabéticos, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular asociada). La individualización del tratamiento constituye la base de la elección de fármacos antihipertensivos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los hipertensos con ciertas enfermedades asociadas obtienen un mayor beneficio de determinados grupos farmacológicos. Los hipertensos diabéticos o con hipertrofia ventricular izquierda parecen beneficiarse del bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina y los pacientes con insuficiencia cardíaca deben recibir tratamiento combinado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores beta.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular. Actualización del tratamiento.

2003 Update of the Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on High Blood Pressure

Since publication of the Spanish Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines on High Blood Pressure in January 2000, a new body of scientific evidence has been obtained that needs to be taken into account in clinical practice. A complete clinical evaluation by assessment of the global cardiovascular risk score should be done in patients with hypertension. In this connection, ECG findings and urine albumin excretion are of particular value. Up to now, the results of most important clinical trials indicate that the aim should be to normalize blood pressure, with stricter control in patients at higher risk (diabetes, target organ damage or left ventricular hypertrophy). Antihypertensive therapy should be selected on an individual basis, taking in account that patients with certain associated pathologies will benefit more from particular groups of drugs. Those with diabetes or left ventricular hypertrophy seem to benefit from pharmacological block of the renin-angiotensin system, and patients with heart failure from combined therapy with ACE inhibitors plus beta-blockers.

Key words: High Blood Pressure. Cardiovascular risk. Treatment update.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El control de la hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los pilares de la prevención de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, su situación dista de lo que podríamos considerar adecuado tanto en el ámbito de la prevención primaria como secundaria,

como se demuestra en los resultados del estudio CARDIOTENS, de donde se extrae que menos del 20% de los hipertensos con enfermedad cardíaca asociada cumple los objetivos de control de los valores de presión arterial¹.

En esta actualización se incorporan las novedades más relevantes para la práctica clínica en pacientes con HTA y enfermedad cardiovascular asociada, teniendo en cuenta las evidencias acumuladas desde la publicación de las guías previas en enero del año 2000 en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA². En algunos apartados se ha añadido texto, por lo que se indica la página en que aparecieron publicados, y se han incorporado otros apartados con aspectos que no se contemplaron entonces. Aunque no se ha eliminado ningún párrafo del texto an-

Correspondencia: J.R. González-Juanatey
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Travesía A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

Recibido el 11 de junio de 2002.
Aceptado para su publicación por el Comité Ejecutivo de la SEC
el 13 de marzo de 2003.

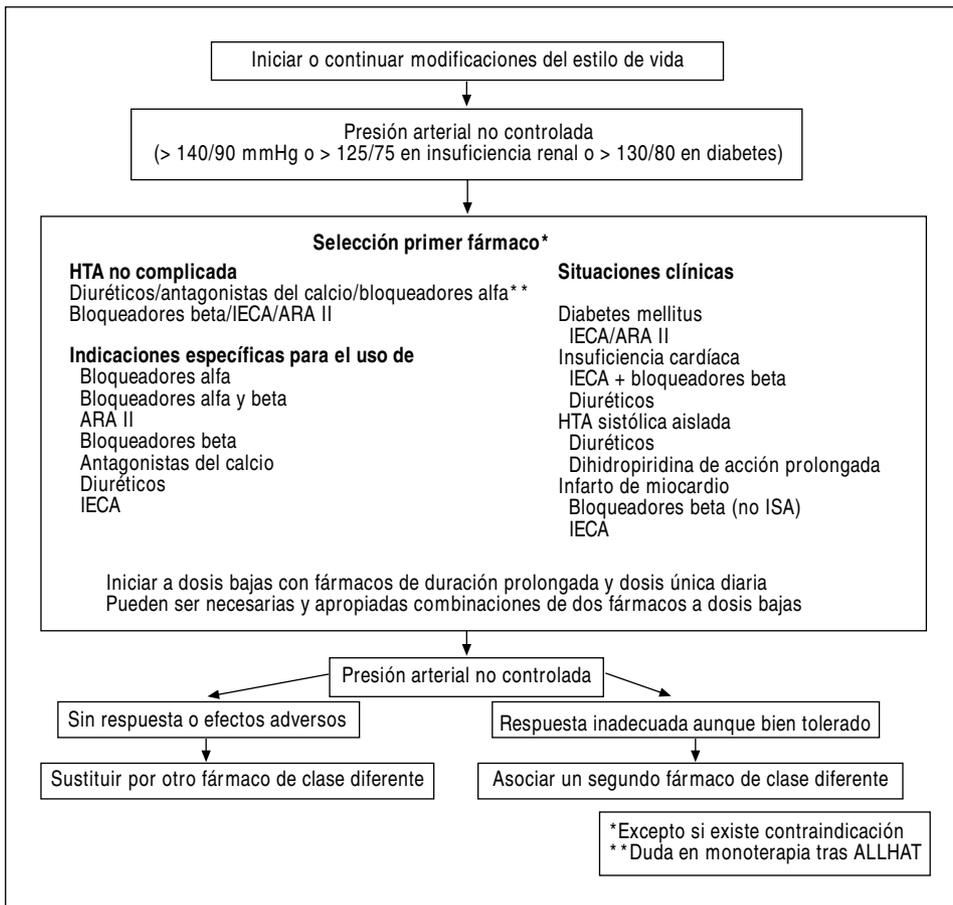


Fig. 1b. Esquema del tratamiento de la hipertensión arterial basado en las directrices del VI Informe del JNC. HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: bloqueadores de los receptores de la angiotensina; ISA: actividad simpaticomimética intrínseca.

terior, en ocasiones se sobrentiende que el nuevo texto sustituye al antiguo. Por último, se han modificado las tablas 5 y 7; esta última incluye también la tabla 14 de las guías previas, que se ha eliminado, y se ha añadido una tabla (2b) y una figura (1b).

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Diagnóstico de hipertensión arterial (pág. 67) (texto nuevo)

Debe tenerse en cuenta que una importante proporción de individuos a los que se les determina la presión arterial presentan una elevación transitoria conocida como reacción de alerta o fenómeno de «bata blanca». Este fenómeno se produce con menor frecuencia cuando las mediciones de la presión arterial las realiza el personal de enfermería, y tiende a atenuarse en mediciones sucesivas³. Se estima que entre un 20 y un 25% de sujetos muestran una reacción de alerta que determina hipertensión aislada en la consulta. Este hecho puede tener importantes implicaciones clínicas y terapéuticas, por lo que es necesario minimizar esta proporción mediante una correcta metodología para determinar los valores de presión arterial⁴.

Recientemente se ha propuesto una presión arterial domiciliar de 125/80 mmHg, que se corresponde con una presión arterial en la consulta de 130/85 mmHg (límite superior de la normalidad) y de 115/75 mmHg, correspondiente a 120/80 mmHg en la consulta (valor de presión arterial óptima)⁵. En la última Conferencia Internacional de Consenso sobre MAPA se propone un valor inferior al normal para el período diurno (< 130/80 mmHg)⁶.

Pruebas complementarias (pág. 68) (texto nuevo)

Analíticas

En la medida de lo posible, a todo hipertenso se le debería realizar una determinación de microalbuminuria, obligada en hipertensos con diabetes mellitus.

El electrocardiograma (ECG) debe incluirse en la estrategia de evaluación clínica del hipertenso, ya que ofrece una importante información tanto en el seguimiento clínico como en la estratificación del riesgo: presencia de criterios de hipertrofia ventricular izquierda, trastornos del ritmo (fibrilación auricular) y de la conducción (bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama izquierda) y signos sugestivos de cardio-

TABLA 2b. Criterios de hipertrofia ventricular izquierda

Criterio	Hallazgos en el ECG
Sokolow-Lyon	$S(V1) + R(V5-6) > 3,5 \text{ mV}$
Wilson	$S(V1) \geq 2,4 \text{ mV}$
Romhilt-Estes	≥ 5 puntos
Gubner	$R(I) + S(III) \geq 2,5 \text{ mV}$
Cornell	$R(aVL) + S(V3) > 2,8 \text{ mV (V) o } 2,0 \text{ (M)}$
Perugia	Romhilt ≥ 5 o sobrecarga VI o Cornell $\geq 2,4 \text{ mV (V) o } 2,0 \text{ (M)}$

Modificado de Schillaci et al⁵⁸. V: varones; M: mujeres; VI: ventrículo izquierdo.

patía isquémica (alteraciones del segmento ST-T). Los hipertensos que durante el seguimiento experimentan una reducción del voltaje del QRS, o en los que desaparecen o no se presentan los signos basales de HVI, tienen un mejor pronóstico^{7,8}. En la tabla 2b se recogen los criterios electrocardiográficos de HVI más empleados en la práctica clínica.

La consideración de todos estos factores determinará el pronóstico individual de cada paciente, la estratificación del riesgo y la actitud terapéutica, como se especifica en la tabla 5 (modificada).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Elección del tratamiento inicial (pág. 67) (texto nuevo)

Diversos estudios han puesto de manifiesto el beneficio, en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal, del tratamiento de la HTA, aunque en los últimos años disponemos de nuevas evi-

dencias que nos obligan a modificar la estrategia terapéutica en algunos casos. Un metaanálisis de 17 estudios de tratamiento antihipertensivo que incluyó a un total de 47.653 hipertensos ilustra el beneficio que se puede obtener con la reducción de los valores de presión arterial. Se comprobó que una reducción media de la presión arterial sistólica (PAS) de 10-12 mmHg y de la presión arterial diastólica (PAD) de 5-6 mmHg, en comparación con grupos control, se acompañó de una reducción del 38% en accidentes cerebrovasculares, del 16% en infarto de miocardio y del 21% de la mortalidad cardiovascular. Mientras que la reducción en el riesgo de ictus se observó tras pocos años de tratamiento, para la reducción del riesgo de coronariopatía es necesario un tratamiento más prolongado⁹. Merece destacarse que el beneficio fue independiente del valor inicial de presión arterial, así como del tipo de fármaco empleado. Además, el beneficio real del tratamiento podría haberse infraestimado por el corto período de seguimiento que en ninguno de los estudios superó los 5 años.

Otro metaanálisis muy reciente de 61 estudios observacionales prospectivos, que incluyó a un millón de sujetos sin enfermedad cardiovascular previa basalmente ha confirmado que en los sujetos de más de 40 años los valores de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, están directamente relacionados con la mortalidad vascular y total, sin evidencias de que exista un límite inferior, al menos hasta valores de 115/75 mmHg. Esto indica que las elevaciones de la presión arterial, incluso aunque estén dentro del rango de la normalidad, pueden aumentar el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes de edad media y avanzada, sin que existan evidencias de un umbral de seguridad, al menos hasta valores muy bajos de presión arterial¹⁰.

TABLA 5. Estratificación del riesgo y tratamiento (modificada)

	A	B	C	D
Presión arterial (mmHg)	Sin FR/sin AOD sin ECV	1-2 FR/sin AOD sin ECV	3 FR/DM con AOD	Con ECV
PA normal-alta (130-139/85-89)	Riesgo bajo Modificación del estilo de vida	Riesgo bajo Modificación del estilo de vida	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico
HTA leve (140-159/90-99) grado 1	Riesgo bajo Modificación de estilo de vida	Riesgo medio Modificación del estilo de vida	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico
HTA moderada (160-179/100-109) grado 2	Riesgo medio Tratamiento farmacológico	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico
HTA grave (≥ 180 o ≥ 110) grado 3	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico

FR: factor de riesgo; AOD: afección de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, retinopatía hipertensiva); DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular crónica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular aórtica y periférica); PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial. Riesgo bajo: < 15% de episodios cardiovasculares graves en 10 años. Riesgo medio: 15-20% de episodios cardiovasculares graves en 10 años. Riesgo alto: 20-30% de episodios cardiovasculares graves en 10 años. Riesgo muy alto: > 30% de episodios cardiovasculares graves en 10 años.

TABLA 7. Indicaciones de tratamiento específico (modificada)

	Indicación I Evidencia eficacia	Indicación IIa A favor de eficacia	Indicación IIb Relativa contraindicación	Indicación III Contraindicación ineficacia
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca HTA sistólica aislada Edad avanzada	Diabetes Osteoporosis	Dislipemia Varón activo sexual Insuficiencia renal	Gota
Bloqueadores beta	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Taquiarritmia Temblor esencial	Migraña Hipertiroidismo Fibrilación auricular Dislipemia	Arteriopatía periférica Deportistas Actividad física Depresión	Asma bronquial EPOC Bloqueo auriculoventricular 2.º, 3.º
Antagonistas del calcio	HTA sistólica aislada Edad avanzada Cardiopatía isquémica	Arteriopatía periférica Fibrilación auricular HTA × ciclosporina HTA × tacrolimus	Insuficiencia cardíaca	Bloqueo auriculoventricular 2.º-3.º
IECA	Insuficiencia cardíaca Post-IAM Nefropatía DM tipo 1 tipo 2 Ictus (P. secundaria)	Prev. secundaria cv Proteinuria Insuficiencia renal no DM		Embarazo Estenosis bilateral de arteria renal Hipertansión
ARA II	Nefropatía DM2 HVI Intolerancia a IECA	Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal Proteinuria	Edema angioneurótico por IECA	Embarazo Estenosis bilateral de arteria renal Hipertansión
Bloqueadores alfa*	HB Próstata	Dislipemia	Hipotensión arterial ortostática	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IAM: infarto agudo de miocardio; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; HB: hipertrofia benigna de próstata. *Duda en monoterapia tras ALLHAT. P. secundaria: prevención de pacientes que han sufrido ictus. Prev secundaria cv: prevención secundaria cardiovascular.

El beneficio del tratamiento antihipertensivo se observa tanto en jóvenes como en pacientes de edad avanzada. En este sentido, el estudio STOP demostró que una estrategia terapéutica basada en diuréticos y bloqueadores beta durante 25 meses en pacientes de entre 70 y 84 años se acompañó de una reducción del 38% en el riesgo de ictus fatal y no fatal e infarto de miocardio y, en concreto, del 45% en la morbimortalidad por ictus. La reducción de la mortalidad fue del 43%, lo que resalta la importancia de un adecuado control de los valores de presión en hipertensos de edad avanzada. En términos absolutos, el tratamiento de hipertensos ancianos previene más complicaciones cardiovasculares que un tratamiento similar en pacientes más jóvenes¹¹.

¿EJERCEN LOS NUEVOS ANTIHIPERTENSIVOS UNA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR SUPERIOR A LOS CLÁSICOS? (apartado nuevo)

El JNC-VI indica que en la HTA no complicada la medicación de elección inicial son los diuréticos o los bloqueadores beta, debido al gran número de estudios que demuestran que con estos compuestos se logra una reducción de la morbimortalidad cardiovascular¹² (fig. 1b). Sin embargo, el Informe OMS-SIH no establece preferencias en este sentido, e indica que las combina-

ciones a dosis fijas son más apropiadas que excesivos incrementos de la dosis de uno de los compuestos¹³.

En este caso es de gran trascendencia clínica saber si los nuevos fármacos (antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y bloqueadores de los receptores de la angiotensina [ARA II]) son capaces de mejorar el pronóstico de los hipertensos en mayor medida que los diuréticos y los bloqueadores beta. Podríamos preguntarnos si los nuevos antihipertensivos ejercen una protección más allá de la derivada de su efecto hipotensor. Diversos estudios han comparado en los últimos años el efecto del tratamiento antihipertensivo con diuréticos y/o bloqueadores beta frente a una estrategia basada en antagonistas del calcio e IECA. Los estudios CAPPP (IECA frente a bloqueador beta/diurético)¹⁴, INSIGHT (nifedipino GITS frente a hidroclorotiazida más amilorida)¹⁵, NORDIL (diltiazem frente a bloqueador beta/diurético)¹⁶ y STOP-2 (IECA frente a antagonista del calcio dihidropiridínico frente a bloqueador beta/diurético)¹⁷ son los principales que han analizado la influencia pronóstica de estas distintas intervenciones terapéuticas. En general no se observaron diferencias significativas en los objetivos principales de los estudios (mortalidad y complicaciones cardiovasculares mayores) y se sugiere que en la HTA lo importante es que disminuya la presión arterial y no tanto el antihipertensivo empleado. Por otro lado, teniendo

en cuenta que en todos los estudios una proporción significativa de los hipertensos tratados mantenía, durante el seguimiento, valores de presión arterial en el rango de la HTA, podría sugerirse también que cuando la presión está elevada lo más importante es reducirla, y se especula que con valores de presión arterial cercanos a la normotensión o en hipertensos de alto riesgo (diabéticos o con lesión de órgano diana) algún grupo terapéutico podría ejercer una mayor protección cardiovascular, en particular los grupos farmacológicos que bloquean el sistema renina-angiotensina, como sugieren los resultados de los estudios HOPE¹⁸, MICRO-HOPE¹⁸, IDNT¹⁹, IRMA II²⁰, RENAL²¹ y LIFE²² que, aunque no todos son estudios de HTA, ofrecen una sólida base para la recomendación en la práctica clínica.

La posible capacidad de los antihipertensivos de ofrecer una protección cardiovascular más allá de su efecto hipotensor ha sido analizada en diversos metaanálisis^{9,23}. De forma global, no se observan diferencias significativas entre los antihipertensivos más nuevos (IECA y antagonistas del calcio) frente a los más clásicos (diuréticos y bloqueadores beta) y destaca la importancia de llevar a cabo un control adecuado de los valores de presión arterial; el mayor grado de reducción de las complicaciones cardiovasculares se asoció a una más intensiva reducción de la presión. En uno de ellos se analizan los resultados de diferentes estudios aleatorizados que incluyeron a 62.605 hipertensos, donde se observa que todos los fármacos ofrecen una protección cardiovascular similar, e indican que respecto a los diuréticos y los bloqueadores beta los antagonistas del calcio se acompañan de una mayor reducción del riesgo de ictus (13,5%; IC del 95%, 1,3-24,2; $p = 0,03$) y una menor reducción del riesgo de infarto de miocardio (19,2%; IC del 95%, 3,5-37,3, $p = 0,01$), lo que ofrece un beneficio cardiovascular global similar²⁴. Las diferencias en el control de la PAS (2-3 mmHg) podría contribuir a justificar el alto riesgo de complicaciones cardiovasculares (en especial insuficiencia cardíaca) en un estudio con doxazosina²⁵ y el alto riesgo de ictus en pacientes tratados con captopril en otro estudio¹⁷.

Por lo tanto, en la práctica clínica la normalización de los valores de presión arterial debe presidir la estrategia terapéutica en la HTA sin demasiada influencia del fármaco empleado en primer lugar. De todos modos, éste es un tema de importancia relativa si tenemos en cuenta que en la gran mayoría de hipertensos es necesaria la combinación de fármacos.

Se modifica la tabla 7 sobre las indicaciones de tratamiento específico.

DIURÉTICOS (pág. 76) (texto nuevo)

Indicaciones

El informe del JNC-VI, en ausencia de indicación electiva para la utilización de otros agentes, recomienda el empleo de diuréticos como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, ya que han demostrado ampliamente su eficacia en la prevención de complicaciones cardiovasculares.

La eficacia antihipertensiva en el control de la hipertensión sistólica del anciano es superior a la de los demás agentes (junto con los antagonistas del calcio) si bien probablemente no controlen más de un 25-35% de los casos, debiendo recurrir a tratamiento combinado en el resto.

Los diuréticos son la mejor opción para utilizar en segundo lugar en asociación con IECA, ARA II y bloqueadores beta y alfa. Cuando el propio diurético es la base del tratamiento en monoterapia, las asociaciones preferidas son bloqueadores beta, IECA y ARA II.

Los resultados del estudio ALLHAT revitalizan el papel de los diuréticos como uno de los compuestos básicos del tratamiento de la HTA, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado.

Datos recientes del estudio ARIC no atribuyen a los diuréticos un incremento significativo del riesgo de diabetes de nueva aparición ($RR = 0,95$; $p = ns$) a diferencia de los bloqueadores beta ($RR = 1,26$; $p < 0,05$)²⁶.

BLOQUEADORES ALFA (pág. 78) (texto nuevo)

En la actualidad, los más utilizados son la terazosina y, sobre todo, la doxazosina.

Hasta el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial) asumíamos que la doxazosina era un fármaco válido para uso en monoterapia. Su efecto hipotensor es comparable al del resto de agentes hipotensores. Sin embargo, el empleo de bloqueadores alfa como tratamiento antihipertensivo de primera elección es en la actualidad controvertido tras la parada prematura del grupo de pacientes tratados con doxazosina en el estudio ALLHAT, por un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca que la observada en el grupo control tratado con clortalidona²⁵.

A pesar de estos interrogantes sigue siendo un fármaco utilizado en asociaciones múltiples, ya que, como se ha dicho, lo importante es reducir la presión arterial a valores normales y para ello con frecuencia se precisa la asociación de 3, 4 o más fármacos.

BLOQUEADORES BETA (pág. 78) (texto nuevo)

En hipertensos con cardiopatía isquémica (angina e infarto de miocardio), insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, taquicardia en reposo y excesiva taquicardia en situaciones de estrés físico o emocional, existe máxima evidencia para el empleo de bloqueadores beta.

La asociación de bloqueadores beta con IECA ha demostrado mejorar la calidad y cantidad de vida de pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática (CAPRICORN²⁷), en diferentes formas de presentación clínica de la insuficiencia cardíaca (MERIT-HF²⁸, CIBIS II²⁹ y COPERNICUS³⁰) y en pacientes con cardiopatía isquémica (en especial en pacientes postinfarto de miocardio con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular asintomática o localización anterior de la necrosis. Los resultados del estudio HOPE¹⁸ sugieren que esta asociación debería extenderse al conjunto de los pacientes con cardiopatía isquémica. Los resultados de los estudio ELITE II y Val-Heft indican que pacientes con insuficiencia cardíaca intolerantes a IECA deberían ser tratados con un ARA II y, probablemente, los hipertensos con insuficiencia cardíaca que no puedan recibir tratamiento con bloqueadores beta se les debería administrar una combinación de un IECA y un ARA II^{31,32}. Los resultados del estudio OPTIMAL³³, de reciente publicación, en pacientes con disfunción ventricular postinfarto, infarto de miocardio de localización anterior o reinfarto, indican que el tratamiento con losartán (50 mg/día) no es superior a captopril (150 mg/día), aunque es posible la combinación de ambos con bloqueadores beta sin que se aprecie una interacción negativa con ninguno de ellos.

Cuando iniciamos un tratamiento a largo plazo con un bloqueador beta hemos de sopesar un posible incremento del 25% en el riesgo de aparición de diabetes, efecto que no se observa con los diuréticos, antagonistas del calcio o IECA²⁶.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO (pág. 80) (texto nuevo)

Hay que destacar la eficacia de estos compuestos en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada o asociada a diabetes. Los resultados de diversos metaanálisis han cuestionado la seguridad de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos en el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares; sin embargo, una importante proporción de los estudios incluidos tenían defectos metodológicos (la mayoría de ellos eran estudios caso-control), se empleaban antagonistas del calcio de corta acción, incluían grupos de pacientes muy heterogéneos, etc. Estudios de reciente publicación llevados a cabo en hipertensos han demostrado que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de liberación sostenida (nifedipino en el estudio INSIGHT) y no dihi-

dropiridínicos (diltiazem en el estudio NORDIL) muestran una eficacia similar a los diuréticos y los bloqueadores beta en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los hipertensos^{15,16}. Datos recientes del estudio ALLHAT, en el que se comparó la eficacia de una estrategia terapéutica basada en amlodipino con otras basadas en clortalidona y lisinopril, muestran de nuevo la trascendencia clínica de lograr una adecuada reducción de presión arterial en la HTA de alto riesgo. Este estudio sugiere algunas ventajas importantes del tratamiento clásico con diuréticos (clortalidona) frente a los IECA o los antagonistas del calcio dihidropiridínicos en cuanto a la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o reducción de ictus³⁴.

En los últimos años han aparecido nuevas dihidropiridinas que han aportado ventajas notables en el tratamiento de la HTA, ya que presentan una eficacia similar al resto de los antihipertensivos, pero con un perfil de tolerancia mucho mejor, y evitan, por lo tanto, la limitación fundamental para el uso de antagonistas del calcio, que es la aparición de efectos adversos³⁵.

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (pág. 81) (texto nuevo)

Los resultados de diferentes estudios indican que los IECA ejercen una protección cardiovascular en el hipertenso al menos de la misma magnitud que los diuréticos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio. Además, deben incluirse, salvo contraindicaciones formales, en la estrategia terapéutica de hipertensos con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (en especial, en postinfarto de miocardio asociado a insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular y localización anterior de la necrosis). En hipertensos diabéticos representan, con los ARA II, la primera alternativa terapéutica. En este sentido, los resultados del estudio MICRO-HOPE¹⁸ han aportado una importante evidencia para el empleo de estos compuestos en hipertensos con diabetes tipo 2.

En pacientes con disfunción ventricular asintomática y en las diferentes formas de severidad de la insuficiencia cardíaca la asociación con bloqueadores beta ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones y prolongar su vida, por lo que deberían incluirse, salvo contraindicaciones, en la estrategia terapéutica de estos pacientes.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT₁ (pág. 82) (texto nuevo)

El primero de este grupo en introducirse en la práctica clínica fue el losartán, al que han seguido el valsartán, irbersartán, candesartán, telmisartán y recientemente el eprosartán.

Teniendo en cuenta los resultados de estudios re-

cientes, los ARA II han ido ganando terreno en el algoritmo de utilización de la medicación antihipertensiva. Además de la utilización casi automática de un ARA II en casos de intolerancia a los IECA van apareciendo otras nuevas indicaciones. Han demostrado su eficacia en la nefroprotección de pacientes con diabetes tipo 2. En cuanto a estos datos, la ADA (American Diabetes Association) ha incluido a estos compuestos como primera alternativa terapéutica en diabéticos tipo 2 con proteinuria o microalbuminuria¹⁹⁻²¹.

La publicación reciente del estudio LIFE ha demostrado que en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda una estrategia terapéutica basada en un ARA II (losartán) se acompañó de una protección cardiovascular mayor que la lograda por el tratamiento con un bloqueador beta (atenolol). La reducción del riesgo de ictus fue el principal determinante del mejor pronóstico del grupo de pacientes tratados con el ARA II²². Este estudio tiene una especial relevancia clínica porque es, hasta este momento, el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado la superioridad de un fármaco (losartán) representante de la familia de ARA II sobre el tratamiento clásico antihipertensivo (bloqueador beta o diurético) en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en HTA, algo que no se había observado previamente con otros fármacos como los antagonistas del calcio o los IECA hasta la reciente publicación del estudio ALLHAT³⁴. No obstante, para confirmar los beneficios de los ARA II en HTA habrá que esperar a conocer los resultados de otros estudios con ARA II aún en marcha, como el VALUE, que compara el valsartán con el amlodipino en HTA de alto riesgo, o de estudios ya finalizados pero pendientes de la publicación definitiva, como el SCOPE, que comparó el candesartán con placebo en ancianos con HTA leve o moderada^{16,36}.

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca indican una eficacia similar a los IECA y los resultados del estudio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) sugieren que la asociación de un IECA y un ARA II podría ser de utilidad al menos en pacientes no tratados con bloqueadores beta³². El análisis de subgrupos de pacientes en los estudios ELITE II y Val-HeFT había sugerido una posible interacción negativa entre ARA II y bloqueadores beta; sin embargo, los resultados del estudio OPTIMAAL indican que la asociación de ambos compuestos en pacientes postinfarto de miocardio se acompaña de un beneficio similar al obtenido con el empleo de IECA y bloqueadores beta^{31,33}.

OTROS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS (apartado nuevo)

Los inhibidores de la vasopectidasa constituyen una nueva familia de fármacos, aún no comercializada, cuyo primer representante es el omapatrilato. La inhibición

de la vasopectidasa es un nuevo concepto en la terapia cardiovascular, implica la inhibición simultánea de dos vías enzimáticas que participan en la regulación de la función cardiovascular, la endopeptidasa neutra (NEP) y la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Esta acción mixta de inhibición de NEP y ECA conlleva un aumento en la producción de péptidos natriuréticos y vasodilatadores, como el péptido natriurético auricular, el péptido natriurético cerebral de origen cardíaco y el péptido natriurético tipo C de origen endotelial, así como un aumento en la vida media de otros péptidos vasodilatadores, como la bradiquinina y la adrenomedulina. El omapatrilato, si bien ha demostrado tener una eficacia antihipertensiva superior a la de otros fármacos, incluidos los IECA, presenta una incidencia de efectos adversos, principalmente angioedema, que parece ser superior al de los IECA, según se ha demostrado recientemente en el estudio OCTAVE, lo que puede limitar notablemente su utilización generalizada en HTA³⁷.

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS (apartado nuevo)

El descenso de los valores de presión arterial en el hipertenso debe incluirse en la estrategia de reducción de su riesgo cardiovascular global. Para esto es necesario un abordaje conjunto de diferentes factores de riesgo a través de modificaciones del estilo de vida, antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes e hipoglucemiantes.

Tratamiento hipolipemiante

El empleo de hipolipemiantes, en especial estatinas, en hipertensos se ajustará a su riesgo cardiovascular. La asociación de HTA y dislipemia incrementa el riesgo, por lo que el tratamiento farmacológico hipolipemiante deberá ajustarse al riesgo. En hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular previa (en especial cardiopatía isquémica) se debería alcanzar un valor de colesterol LDL inferior a 100 mg/dl, en hipertensos sin otros factores de riesgo asociados se debería conseguir un valor de colesterol LDL inferior a 160 mg/dl, y en presencia de otros factores de riesgo asociados el objetivo terapéutico es lograr un valor de colesterol LDL inferior a 130 mg/dl.

Antiagregantes plaquetarios

Estos compuestos, en especial la aspirina a dosis bajas, han demostrado su beneficio en la prevención secundaria de pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Los hipertensos con diabetes tipo 2 deberían recibir, salvo contraindicaciones o intolerancia, una dosis baja (75-100 mg/día) de aspirina. Probablemente también deberían recibirla los hipertensos con riesgo cardiovascular alto o muy alto

siempre que su HTA esté bien controlada^{35,38,39}.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COEXISTENTE (pág. 83) (texto nuevo)

Pacientes con enfermedad cerebrovascular

Los resultados de los estudios HOPE y PROGRESS sugieren que los IECA deberían incluirse en la estrategia terapéutica de pacientes que han presentado un ictus^{18,40}. En el estudio HOPE se incluyó a un grupo de pacientes con ictus y, aunque el diseño del estudio no permite obtener conclusiones definitivas en este grupo de pacientes, sus resultados sugieren que el ramipril podría ser de utilidad en este grupo de pacientes. Los resultados del estudio PROGRESS indican que la combinación de un IECA (perindopril) y un diurético (indapamida) reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con ictus. Este beneficio parece muy dependiente del efecto antihipertensivo de la combinación.

Pacientes con enfermedad coronaria

Según los resultados del estudio HOPE, los hipertensos con cardiopatía isquémica tratados con bloqueadores beta que continúan con valores elevados de presión arterial deberían recibir un IECA; este tipo de compuestos probablemente beneficie al conjunto de pacientes con enfermedad coronaria. Por lo tanto, salvo contraindicaciones, un bloqueador beta y un IECA deberían constituir la base del tratamiento antihipertensivo de pacientes con cardiopatía isquémica (en especial postinfarto de miocardio). No obstante, datos publicados muy recientemente extraídos de la base de datos del estudio GISSI-3 respecto al uso de lisinopril en el infarto agudo de miocardio (IAM) sugieren que los IECA deben utilizarse con precaución en la fase aguda del infarto en sujetos con historia de HTA pero con una PAD baja durante la presentación del IAM⁴¹.

Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda

La posible mayor capacidad de los IECA para regresar la hipertrofia ventricular izquierda en la HTA se basa en resultados de diversos metaanálisis, aunque estudios comparativos recientes indican que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos e incluso los diuréticos logran una regresión de la hipertrofia de igual magnitud que los IECA⁴². Como ya hemos comentado, los resultados del estudio LIFE (Losartan For Endpoint reduction) indican que en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda una estrategia terapéutica basada en losartán se acompaña de una mayor protección cardiovascular que en el grupo de pacientes con un tratamiento basado en el atenolol, sin diferencias en el control de los valores de pre-

sión arterial. La reducción del riesgo de ictus fue el principal determinante del beneficio en el objetivo primario, y en los subgrupos de pacientes diabéticos y con hipertensión sistólica se observó un especial beneficio del tratamiento con el ARA II^{22,43,44}.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los IECA deben incluirse, salvo contraindicaciones formales, en la estrategia terapéutica de aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda y con los diferentes grados de severidad de la insuficiencia cardíaca. Según los resultados de los estudios ELITE II y Val-HeFT, los pacientes con contraindicaciones o efectos adversos a los IECA (en especial tos seca) deben ser tratados con un ARA II; la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide debe reservarse para el grupo de pacientes que no pueda recibir ni un IECA ni un ARA II^{31,32}. Los resultados de los estudios CAPRICORN, CIBIS II, MERIT-HF y COPERNICUS indican que los bloqueadores beta deben asociarse a IECA en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca²⁷⁻³⁰.

Los resultados del estudio Val-HeFT sugieren que los pacientes tratados con IECA en los que no es posible asociar un bloqueador beta deberían recibir un ARA II³². Por otro lado, los resultados del estudio RALES indican que los pacientes con insuficiencia cardíaca grave tratados con IECA deben recibir una dosis baja de espironolactona (25-50 mg/día)⁴⁵.

En los pacientes en los que el tratamiento con IECA y bloqueador beta no logra un adecuado control de los valores de presión arterial (< 130/85 mmHg) podría asociarse amlodipino o felodipino, ya que han demostrado un efecto neutro sobre la mortalidad.

Los hipertensos con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada representan una importante proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque hasta la actualidad no disponemos de estudios pronósticos que nos indiquen cómo tratarlos, optimizar el tratamiento diurético evitando la sobrediuresis, llevar a cabo un adecuado control de los valores de presión arterial (< 130/85 mmHg), mantener el ritmo sinusal, «bradicardizar» al paciente con bloqueadores beta o antagonistas del calcio «bradicardizantes» (verapamilo o diltiazem) y lograr la regresión de la hipertrofia-fibrosis miocárdica con IECA o ARA II constituyen las bases de su tratamiento. Estudios actualmente en curso aportarán una importante información para indicar el correcto tratamiento de estos pacientes⁴⁶⁻⁴⁹.

Pacientes con enfermedad arterial periférica

El empleo de antagonistas del calcio, IECA y bloqueadores alfa podría ser una buena alternativa para el control de los valores de presión arterial de este

grupo de pacientes. Ciertos cambios en el estilo de vida, como el abandono del tabaco en los fumadores y la realización de ejercicio físico regular, constituyen elementos básicos del tratamiento de estos pacientes.

Pacientes con fibrilación auricular

La fibrilación auricular representa una cardiopatía con un continuo incremento en su incidencia y prevalencia muy ligada a la HTA. Datos de reciente publicación en España (estudio CARDIOTENS) indican que cerca del 70% de los pacientes con fibrilación auricular presentan historia de HTA¹.

Intentar restaurar el ritmo sinusal y controlar la respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación auricular crónica son los principales elementos del tratamiento de estos pacientes. Bloqueadores beta o antagonistas del calcio «bradicardizantes» constituyen la mejor opción para limitar la respuesta ventricular en pacientes con taquicardia. La asociación de dosis bajas de diuréticos, IECA o ARA II son buenas alternativas de asociación para el control de los valores de presión arterial. Son interesantes los resultados de un estudio reciente con ARA II (irbesartán), en el que se demuestra que este fármaco es útil para preservar el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a cardioversión⁵⁰.

La anticoagulación crónica debe plantearse en todo paciente hipertenso con fibrilación auricular. Sería deseable un buen control de los valores de presión arterial antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.

HIPERTENSIÓN CON AFECCIÓN RENAL (pág. 84) (texto nuevo)

Los resultados del estudio MICRO-HOPE con ramipril y los estudios con ARA II (RENAAL, IDNT e IRMA II) ofrecen una extraordinaria evidencia para incluir un IECA o ARA II en la estrategia terapéutica de pacientes diabéticos con afección renal (microalbuminuria y proteinuria)¹⁸⁻²¹. Existen datos que demuestran la utilidad de la combinación IECA-ARA II en la protección renal^{51,52}. La eficacia de la combinación de ambos fármacos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en diferentes situaciones clínicas se está analizando actualmente en diversos estudios, algunos aún en curso, como el ON-TARGET, y otros recientemente finalizados, como el VALIANT. Se puede considerar que los diuréticos, los antagonistas del calcio e incluso los bloqueadores beta constituyen buenas alternativas de asociación⁵³.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES (pág. 85) (texto nuevo)

Los resultados del estudio INSIGHT indican que el tratamiento con un antagonista del calcio dihidropiridínico de liberación sostenida (nifedipino GITS) se acompañó de una menor proporción de casos nuevos de diabetes que el tratamiento diurético¹⁵. También los IECA (estudio HOPE)⁵⁴ y los ARA II (estudio LIFE)⁵⁴ han demostrado su capacidad de prevenir la aparición de diabetes de nuevo diagnóstico.

El reciente informe de la ADA ha reducido el objetivo de presión arterial en la diabetes, y lo ha establecido en < 130/80 mmHg para la población general de pacientes con diabetes.

Como ya hemos comentado, los resultados del estudio MICRO-HOPE con ramipril y los estudios con ARA II (RENAAL con losartán en diabéticos con nefropatía e IDNT e IRMA II con irbesartán en diabéticos con nefropatía y microalbuminuria, respectivamente) nos han aportado un conjunto de datos que sugieren que el tratamiento con uno de estos compuestos debería presidir la estrategia terapéutica de diabéticos en general y con HTA en particular¹⁸⁻²¹. Los estudios con ARA II han demostrado de forma concluyente que estos compuestos retrasan la evolución del deterioro renal de forma independiente a su efecto antihipertensivo. En este sentido, las recientes recomendaciones de la ADA establecen que los ARA II deberían considerarse la primera alternativa terapéutica para los hipertensos diabéticos tipo 2 con enfermedad renal (microalbuminuria y proteinuria). Este tratamiento debe englobarse dentro de un enfoque multifactorial del tratamiento del diabético, en el que el control glucémico y de los lípidos plasmáticos representan otros principales elementos terapéuticos.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO (pág. 86) (texto nuevo)

La publicación reciente de una extensión del seguimiento del estudio SYST-EUR indica que el tratamiento con antagonistas del calcio en ancianos con hipertensión sistólica se acompaña de una reducción muy significativa del deterioro cognoscitivo y del riesgo de demencia⁵⁵.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MUJER (pág. 87) (texto nuevo)

Terapia hormonal sustitutiva

La menopausia se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular debido a la edad y a la acumulación de factores de riesgo asociados a ambos procesos. Aumenta la prevalencia de HTA, dislip-

mia, diabetes y obesidad, además del desarrollo de la disfunción endotelial y hemostática, que incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Aunque la moderna terapia hormonal sustitutiva en mujeres con menopausia no se asocia a un significativo incremento de los valores de presión arterial y ejerce un papel favorable sobre alguno de los componentes del riesgo cardiovascular, la información de que disponemos actualmente, en particular los resultados del estudio HERS, contraindican su empleo rutinario para la reducción del riesgo cardiovascular en este grupo de población^{56,57}.

BIBLIOGRAFÍA

- González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterra Caro 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.
- Lombera Romero F, Barrios Alonso V, Soria Arcos F, Placer Peralta L, Cruz Fernández JM, Tomás Abadal L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:66-90.
- Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-15.
- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-8.
- Weisser B, Mengden T, Dusing R, Vetter H, Vetter W. Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines. *Am J Hypertens* 2000;13:940-3.
- Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H. Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. Hypertension Working Group. *Hypertension* 1999;34: 818-25.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
- Lip GY. Regression of left ventricular hypertrophy and improved prognosis: some hope now or hype? *Circulation* 2001;104: 1582-4.
- MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S5-14.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-5.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, 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.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358: 1305-15.
- Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised

- trial -the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
32. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
 33. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. Lancet* 2002;360:752-60.
 34. 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.
 35. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Eficacia de lercanidipino y su perfil de seguridad. Blood Press* 2002;11:95-100.
 36. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Rationale and design. Blood Press* 1998;7:176-83.
 37. Burnett JC Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S37-43.
 38. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.
 39. Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-74.
 40. Lip GY, Beevers DG. ACE inhibitors in vascular disease: some PROGRESS, more HOPE. *J Hum Hypertens* 2001;15:833-5.
 41. Avanzini F, Ferrario G, Santoro L, Peci P, Giani P, Santoro E, et al. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GIS-SI-3 database. *Am Heart J* 2002;144:1018-25.
 42. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597-604.
 43. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
 44. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
 45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 46. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-41.
 47. Sanderson JE. The PEP-CHF Study. *Eur J Heart Fail* 2000;2:117.
 48. Skali H, Pfeffer MA. Prospects for ARB in the next five years. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:215-8.
 49. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure -assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *Charm-Programme Investigators. J Card Fail* 1999;5:276-82.
 50. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
 51. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
 52. McCormack J, Levine M. Dual blockade of renin-angiotensin system. Data do not support claimed benefit of combination over single treatment. *BMJ* 2001;322:1183.
 53. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A-26A.
 54. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 55. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
 56. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA* 1998;280:605-13.
 57. Gambacciani M, Rosano GM, Monteleone P, Fini M, Genazzani AR. Clinical relevance of the HERS trial. *Lancet* 2002;360:641.
 58. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994;74:714-9.