

# Revisión de la guía Europea de manejo de hipertensión: documento de la Sociedad europea de Hipertensión

Giuseppe Mancia<sup>a</sup>, Stéphane Laurent<sup>b</sup>, Enrico Agabiti-Rosei<sup>c</sup>, Ettore Ambrosioni<sup>d</sup>, Michel Burnier<sup>e</sup>, Mark J. Caulfield<sup>f</sup>, Renata Cifkova<sup>g</sup>, Denis Clément<sup>h</sup>, Antonio Coca<sup>i</sup>, Anna Dominiczak<sup>j</sup>, Serap Erdine<sup>k</sup>, Robert Fagard<sup>l</sup>, Csaba Farsang<sup>m</sup>, Guido Grassi<sup>n</sup>, Hermann Haller<sup>o</sup>, Anthony Heagerty<sup>p</sup>, Sverre E. Kjeldsen<sup>q</sup>, Wolfgang Kiowski<sup>r</sup>, Jean Michel Mallion<sup>s</sup>, Athanasios Manolis<sup>t</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>u</sup>, Peter Nilsson<sup>v</sup>, Michael H. Olsen<sup>w</sup>, Karl Heinz Rahn<sup>x</sup>, Josep Redon<sup>y</sup>, José Rodicio<sup>z</sup>, Luis Ruilope<sup>a1</sup>, Roland E. Schmieder<sup>a2</sup>, Harry A.J. Struijker-Boudier<sup>a3</sup>, Pieter A. van Zwieten<sup>a4</sup>, Margus Viigimaa<sup>a5</sup> and Alberto Zanchetti<sup>a6</sup>

**Traducción al español: Dr. Rafael Molina Díaz. MD, PhD.**

Journal of Hypertension 2009, 27:2121–2158

Keywords: antihypertensive treatment, cardiovascular risk, guidelines, hypertension, organ damage

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; ET, endothelin; IMT, carotid intima-media thickness; JNC, Joint National Committee; LVH, left ventricular hypertrophy; LVM, left ventricular mass; PDE-5, phosphodiesterase-5; PPAR-g, peroxisome proliferators-activated receptor-g; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; WHO, World Health Organization

<sup>a</sup>Clinica Medica, University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Milan, Italy, <sup>b</sup>Pharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France, <sup>c</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Clinic of Internal Medicine, University of Brescia, Brescia, <sup>d</sup>University of Bologna, Clinica Medica, Bologna, Italy, <sup>e</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Centre Hospitalier Universitaire, Vaudois, Lausanne, Switzerland, <sup>f</sup>William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, UK, <sup>g</sup>Department of Preventive Cardiology, Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic, <sup>h</sup>Department of Cardiology and Angiology, University of Ghent, Ghent, Belgium, <sup>i</sup>Hypertension Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>j</sup>BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK, <sup>k</sup>Istanbul University Cerrhpa, School of Medicine, Istanbul, Turkey, <sup>l</sup>Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Cardiovascular Diseases, University of Leuven, Leuven, Belgium, <sup>m</sup>Cardiometabolic Centre, St. Imre Hospital, Budapest, Hungary, <sup>n</sup>University of Milano-Bicocca, Department of Clinical Medicine and Prevention, San Gerardo Hospital, Milan, Italy, <sup>o</sup>Department of Nephrology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, <sup>p</sup>Manchester Royal Infirmary, University of Manchester, Manchester, UK, <sup>q</sup>Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway, <sup>r</sup>Cardiovascular Center Zuerich, Zuerich, Switzerland, <sup>s</sup>Cardiologie et Hypertension Arterielle, CHU de Grenoble, Grenoble, France, <sup>t</sup>Cardiology, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece, <sup>u</sup>Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland, <sup>v</sup>Department of Clinical Sciences Medicine, University Hospital, Malmö, Sweden, <sup>w</sup>Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark, <sup>x</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University of Münster, Münster, Germany, <sup>y</sup>Internal Medicine, Hospital Clinico, University of Valencia, Valencia, Spain, <sup>z</sup>Departement of Medicine, University Complutense, <sup>a1</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain, <sup>a2</sup>Medizinische Klinik, University Erlangen-Nuernberg, Erlangen, Germany, <sup>a3</sup>Department of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, <sup>a4</sup>University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, <sup>a5</sup>Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia and <sup>a6</sup>University of Milan and Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

Correspondence to Professor Giuseppe Mancia, Clinica Medica, University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Via Pergolesi 33, 20052 Monza, Milan, Italy  
Tel: +39 039 2333357; fax: +39 039 322274; e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Professor Stéphane Laurent, Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris Descartes University, 20 rue Leblanc 75015 Paris, France  
Tel: +33 1 56 09 39 91; fax: +33 1 56 09 39 92;  
e-mail: stephane.laurent@egp.ap-hop-paris.fr

Received 16 September 2009 Accepted 16 September 2009

## Introducción

A los dos años de la publicación de la Guía 2007 de ESH/ECS para el manejo de la hipertensión arterial (HTA) [1], la investigación en HTA ha publicado los resultados de nuevos estudios importantes (incluyendo algunos ensayos aleatorizados y amplios de terapia antihipertensiva). Algunos de estos estudios han reforzado las pruebas sobre las recomendaciones de 2007. Sin embargo, otros estudios han ampliado la información disponible en 2007, modificando algunos de los conceptos previos y sugiriendo que algunas de las recomendaciones nuevas basadas en la evidencia podrían ser apropiadas.

El objetivo de este documento es valorar algunos de los estudios sobre HTA publicados en los 2 últimos años para valorar su contribución al conocimiento de la HTA. Además, algunas aportaciones críticas de las actuales recomendaciones ESH/ESC, como ocurre con otras Guías, podrían servir como preparación de una tercera versión de las guías europeas en el futuro.

Las conclusiones más importantes están resumidas en cuadros. Los puntos que se discutirán se muestran en el cuadro 1.

## Cuadro 1 Temas

### Valoración de daño orgánico subclínico para estratificar el riesgo cardiovascular total

- (1) Corazón
- (2) Vasos sanguíneos
- (3) Riñón
- (4) Medidas adicionales
- (5) Daño orgánico subclínico como marcador de alto riesgo vascular
- (6) Valor pronóstico del tratamiento de los cambios inducidos en órganos diana
- (7) Conclusión

### Aproximación al tratamiento

- (1) Cuando iniciar tratamiento antihipertensivo
- (2) Objetivos de PA
- (3) Análisis Post hoc de ensayos y efectos en órganos diana
- (4) El fenómeno de la Curva J
- (5) Son las recomendaciones del 2007 aún aplicables?

### Estrategias de tratamiento

- (1) Elección de antihipertensivos
  - b-bloqueantes
  - Tiazidas
  - IECA y ARA II
  - Antagonistas del calcio
  - Nuevos antihipertensivos
- (2) Son los antihipertensivos utilizados o no en orden de elección en la práctica?
- (3) Fármacos preferidos
- (4) Monoterapia y terapia combinada
  - Descenso de PA con dos estrategias
  - Combinación de dos fármacos como primer escalón de tratamiento
  - Combinaciones de fármacos preferidas
  - Combinaciones a dosis fijas (pastilla única)
  - Conclusión

### Terapia en condiciones especiales

- (1) Anciano
- (2) Diabetes mellitus
- (3) Enfermedad renal
- (4) Enfermedad Cerebrovascular
- (5) Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca
- (6) Fibrilación auricular
- (7) Hipertensión en la mujer
- (8) Disfunción eréctil

### Tratamiento de los factores de riesgo asociados

- (1) Hipolipemiantes
- (2) Antiagregantes
- (3) Control glucosa
- (4) El tema de la polipíldora

### Nuevos ensayos necesarios

## Valoración de daño orgánico subclínico en la estratificación del riesgo vascular total

La guía de 2007 recomendaba la evaluación del riesgo vascular (RV) total de cada paciente para decidir sobre aspectos importantes del tratamiento: Los umbrales de presión arterial (PA) en los que comenzar a administrar fármacos, el objetivo de PA a conseguir con el tratamiento, el uso de combinaciones de fármacos como tratamiento inicial y posibilidad de añadir al tratamiento antihipertensivo, agentes hipolipemiantes y

antiagregantes [1]. Entre los criterios para valorar el riesgo total, la guía europea considera el daño orgánico subclínico un componente muy importante, debido a que las alteraciones asintomáticas del sistema cardiovascular y renal son estadios intermedios en el continuum de enfermedad que asocia factores de riesgo como HTA a eventos vasculares y muerte. Con base en algunos criterios (importancia pronóstica, prevalencia poblacional, disponibilidad y costes de valoración de procedimientos, etc.),

La guía de 2007 consideró la detección de daño orgánico como importante para el diagnóstico y evaluación pronóstica de los hipertensos. Posteriormente subdividieron el daño orgánico en (1) los que pueden ser identificados por procedimientos simples [ECG, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (FGe), y medida de proteínas en orina para determinar microalbuminuria o proteinuria, seguibles de forma rutinaria en la población hipertensa en general, y (2) los que requieren procedimientos más complejos o instrumentaciones (Ecocardiograma, doppler carotideo, velocidad de onda de pulso), en las que por esta razón solo están recomendadas en valoraciones más profundas del hipertenso. Desde entonces, otros estudios han añadido información sobre la importancia de detectar el daño orgánico subclínico en el hipertenso, fortaleciendo la recomendación de utilizar los procedimientos más disponibles y de menor costo en el examen rutinario de los individuos con HTA.

### **Corazón**

Unos pocos documentos han reavivado el interés en el poder del ECG para predecir el riesgo de eventos vasculares. En un estudio prospectivo que incluyó a 7495 americanos adultos, un nuevo indicador de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), el Novacode, estima el índice de masa ventricular izquierda (MVI) basada tanto en criterios de voltaje como de duración y comunican que está relacionado con la mortalidad a 10 años [2]. Esta relación permaneció significativa tras ajustar por edad, PAS, tabaco, colesterol y diabetes. Además, en el estudio LIFE, los investigadores informaron que en los hipertensos con HVI los bloqueos de rama izquierda identifican a los individuos con riesgo incrementado de mortalidad cardiovascular (Odds ratio 1,6), muerte súbita cardiovascular (Odds ratio 3,5), y hospitalización por insuficiencia cardíaca (Odds ratio 1,7). [3]. Finalmente, un estudio prospectivo muy reciente [4] enfocado en el voltaje de la onda R en aVL está más fuertemente asociado a la masa ventricular izquierda (MVI), y predice adicionalmente incidencia de eventos CV, incluso cuando la HTA no se acompaña de HVI en ECG (9% mayor riesgo por cada 0,1 mV mayor la onda R)

Evidencias adicionales también hay sobre el poder predictivo de las anomalías cardíacas detectadas por ecocardiografía, y explican el creciente interés debido a su disponibilidad para precisar y cuantificar HVI y patrones de geometría ventricular en HVI. Un estudio retrospectivo ha actualizado recientemente la información con más de 35000 participantes normotensos e hipertensos con fracción de eyección ventricular izquierda normal [5]. A pesar de la fracción ventricular izquierda normal, se encontró un patrón geométrico ventricular izquierdo anormal en el 46% de los pacientes (35% remodelado concéntrico ventricular izquierdo y 11% HVI) y el riesgo asociado de mortalidad por todas las causas fue el doble del de los pacientes con

geometría ventricular normal. Aunque en otro estudio en población afroamericana la relación entre los patrones de geometría ventricular izquierda y la mortalidad por todas las causas se atenuó marcadamente tras ajustar por las variables basales, permaneciendo significativo solo en varones [6], el incremento del riesgo asociado a HVI se confirmó por otras observaciones. En un estudio prospectivo de una cohorte de 1 652 hipertensos griegos con seguimiento de 6 años, la HVI por ecocardiografía se asoció significativamente tanto a un objetivo compuesto de mortalidad y eventos cardiovasculares (CV) (Odds ratio 1,53) y con ictus (Odds ratio 2,01), tras ajustar por factores de riesgo cardiovasculares mayores [7]. Además, un análisis retrospectivo de 1 447 japoneses hipertensos que participaron en el estudio CASE-J mostró que los eventos cardiovasculares ocurrieron 2,6 veces más frecuentemente en pacientes con un índice de MVI de  $125 \text{ g/m}^2$  ó más comparado con los que tenían el índice por debajo de este valor [8]. Finalmente, en la población PAMELA, la HVI-Eco se asoció con cuatro a cinco veces de incremento significativo de mortalidad y morbilidad cuando los datos se ajustaron por un amplio número de factores de confusión incluyendo PA en consulta, domicilio o ambulatoria. Un 10% de incremento de MVI aumentó el riesgo más marcadamente cuando la MVI era previamente anormal, pero fue más evidente el incremento de riesgo también cuando se calculó desde valores de MVI en el rango normal [9].

### **Vasos sanguíneos**

La relación entre el grosor intima/media carotídea (GIM) y la placa con los consecuentes riesgos vasculares, discutidos ya en el 2007, ha sido posteriormente reforzado por los datos de ELSA [10], mostrando que el GIM carotideo predice los eventos vasculares independientemente de la PA (ambulatoria y clínica) ocurriendo tanto en los valores de GIM en la bifurcación carotídea como en la carótida común. Esto sugiere que la aterosclerosis (reflejada en el valor de la GIM en la bifurcación) y la hipertrofia vascular (GIM en carótida común) ejercen un pronóstico adverso sumatorio a la elevación de PA. También se ha demostrado un pronóstico adverso significativo de la placa carotídea (Odds ratio 2,3) en una muestra de residentes de Copenhague sin enfermedad vascular, que fueron seguidos prospectivamente 13 años [11]. También hay pruebas del pronóstico adverso de la rigidez arterial. En la población de Copenhague se asoció la velocidad de onda de pulso (VOP > 12 m/s) con un 50% de incremento en el riesgo de eventos vasculares [11]. También se ha mostrado un valor predictivo de la VOP en eventos vasculares en varones japoneses seguidos durante 8,2 años [12]. Además, se han confirmado como predictores independientes en 2 estudios recientes la rigidez aórtica y la onda de pulso, tanto como la PA central [13, 14]. En particular, en uno de estos estudios con 1272 normotensos e hipertensos no tratados, solo la PAS central predijo la mortalidad vascular de forma consistente e independiente, tras ajustar por varios FRCV, incluyendo MVI y GIM carotídea [14]. Sin embargo, en la mayoría de los estudios disponibles, el valor predictivo sumatorio de la PA central más allá de la presión braquial parece limitado, lo que deja la duda si la PA central debería ser considerada en el perfil clínico de los hipertensos para posteriores estudios de investigación.

## Riñón

Algunos datos nuevos [15] refuerzan la ya sólida evidencia del valor pronóstico del Filtrado glomerular estimado (FGe) reflejado en la guía de 2007 [1]. En la población de Gubbio (Italia), un FGe en el decil menor se asoció con una incidencia altamente significativa de eventos vasculares (Odds ratio 2,14) [16], y en el ya mencionado estudio griego [7], un FGe entre 15 y 19 ml/min por  $1,73\text{m}^2$  se asoció con un 66% de incremento en el objetivo compuesto por todas las causas y eventos vasculares, tras ajustar por riesgo vascular basal e independiente de HVI [7]. También, en un estudio post hoc de análisis de datos del ensayo VALUE [17], el FGe por MDRD fue significativamente predictivo de todos los resultados excepto ictus (Odds ratio entre 1,23 y 1,70 por diferentes resultados) y tuvo más sensibilidad que el cálculo del aclaramiento de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault, que solo fue predictiva para mortalidad por todas las causas.

El FGe basal por la fórmula demostró también ser un importante predictor tanto en eventos renales como CV en un buen número (n = 11 140) de diabetes tipo 2 incluidos en el estudio ADVANCE, incluso cuando los datos se ajustaron por múltiples factores de confusión potenciales, incluyendo el valor concomitante de excreción de proteína en orina. Para cada reducción del 50% de FGe basal, el riesgo de eventos vasculares se incrementaba significativamente 2,2 veces, y el incremento concomitante de riesgo de muerte CV y eventos renales en 3,6 y 63,6 veces respectivamente [18].

También hay disponibles nuevas pruebas en la ya amplia cantidad de datos a favor del valor pronóstico de un moderado incremento en la excreción de proteína en orina, definido como microalbuminuria [29, 20]. En dos estudios poblacionales, el Gubbio [16] y el Copenhague [11], la microalbuminuria se confirmó como un importante predictor de resultados CV, siendo la Odds ratio ajustada, respectivamente, de 2,15 y 3,10 veces mayor en pacientes con microalbuminuria comparados con los que no la tenían. En el estudio de Gubbio, la asociación de microalbuminuria con bajo FGe tuvo un efecto multiplicativo (Odds ratio 5,93). En el ensayo ADVANCE [18], el cambio de un estadio clínico de albuminuria al siguiente se asoció con 1,6, 2,0 y 3,3 veces de incremento en la multivariación ajustada al riesgo de eventos CV, muerte CV y eventos renales, respectivamente, siendo igual cuando se pasaba de normoalbuminuria a microalbuminuria. Los efectos de excreción de proteína basales en orina elevados y FGe reducido eran independientes de cualquier otra

asociación de microalbuminuria y FGe menor de 60 ml/min por  $1,73\text{m}^2$  significando un riesgo adicional de 3,2 veces de eventos CV, 5,9 de mortalidad CV y 22,2 de eventos renales.

## Medidas adicionales de daño orgánico

La guía europea de 2007 menciona algunas medidas adicionales de daño orgánico para los que había evidencia disponible de relevancia pronóstica, pero su uso en la práctica clínica no podía ser previsto debido al inconveniente de su relevancia práctica, como el alto costo y baja disponibilidad de los aparatos involucrados, la complejidad y el tiempo preciso inherentes a esos procedimientos y en algunas ocasiones la falta de estandarización de los valores obtenidos en diferentes laboratorios y entre distintos países. Según la evidencia disponible en los últimos 2 años no se pueden añadir más medidas de órganos diana a las incluidas en la guía 2007, aunque la disponibilidad de técnicas más sofisticadas y el reducido costo de su uso en cuanto a progresos técnicos probablemente serán añadidos en el futuro.

En esta situación, el uso de resonancia magnética nuclear merece una mención especial. Aunque sin naturaleza prospectiva, un estudio sistemático muy reciente emplea la RNM en un grupo de 142 hipertensos sin enfermedad cardiovascular aparente, ha proporcionado información interesante de que las lesiones cerebrales silentes tienen más prevalencia de daño subclínico (44%) que las cardíacas (21%) y renales (26%), y pueden ocurrir frecuentemente en ausencia de otros signos de daño orgánico [21]. El incremento de las pruebas también relacionan estas lesiones con la disfunción cognitiva [22,23], un problema de importancia primordial debido al envejecimiento de la población [24]. Con la RNM siendo cada vez más frecuentemente empleada en procedimientos diagnósticos, es probable que le enfermedad cerebrovascular silente sea más investigada en estudios diagnósticos y terapéuticos en hipertensión.

El valor pronóstico de las alteraciones estructurales en las pequeñas arterias subcutáneas han sido recientemente confirmadas en dos estudios independientes [25, 26]. Sin embargo, la naturaleza invasiva de estas medidas preventivas atrasarán una aplicación escalonada de este método. Un método nuevo no invasivo para valorar el índice media – luz de las pequeñas arterias retinianas parece prometedor para su evaluación en amplia escala [27], aunque su valor predictivo deberá ser aún investigado.

En la pasada década se ha investigado activamente un marcador de alteración vascular sin pruebas concluyentes sobre la disfunción endotelial. En una muestra poblacional de individuos sin enfermedad vascular definida (67% con HTA y 22% con DM) del estudio Northern, las medidas de vasodilatación mediada por flujo predijeron los eventos CV, pero sus efectos no fueron independientes de los factores de riesgo vascular tradicionales [28]. Igualmente, en la amplia cohorte de pacientes ancianos del estudio Cardiovascular Health Study, la vasodilatación mediada por flujo añadió muy poco a la seguridad pronóstica de los factores de riesgo tradicionales [29]. Por el contrario, Muiesan y Cols [30] han informado recientemente que en una pequeña cohorte (n = 172) de hipertensos no complicados tratados durante 8 años, la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial por debajo de los valores medios se asoció significativamente a un incremento de 2,7 veces a la incidencia de eventos CV tras ajustar por todos los FRCV mayores. Sin embargo, el mismo grupo de investigadores también informó que la disfunción endotelial en los vasos subcutáneos de los hipertensos no predijo eventos vasculares [31], posiblemente porque la disfunción endotelial en distintos lechos vasculares pueda tener un diferente significado pronóstico. Por tanto, el valor pronóstico de la disfunción endotelial en hipertensos permanece aún por dilucidar.

Se debería enfatizar que la suma de nuevas medidas de daño orgánico a la valoración de riesgo vascular total no requiere solo de la demostración de su importancia pronóstica, sino que puede mejorar el poder de predicción de incidencia de eventos CV. Esto no es fácil de documentar y, en efecto, los datos que hay disponibles indican que el pronóstico individual de los nuevos factores de riesgo no mejoran significativamente, cuando se añaden a otros, la seguridad en que el riesgo CV puede ser cuantificado; así, solo hacen el procedimiento diagnóstico más complejo, con más consumo de tiempo y más costosos. La prueba está en los recientes resultados del estudio Framingham, que muestra que la inclusión de marcadores inflamatorios no produce ninguna mejora sustancial en la seguridad (sensibilidad y especificidad) para la valoración del riesgo vascular total [32].

### **Daño orgánico subclínico como marcador de alto riesgo cardiovascular**

Aunque el daño orgánico subclínico incrementa indudablemente los niveles de riesgo cardiovascular, la pregunta surge cuando lleva al paciente a la categoría de alto riesgo cardiovascular que es, en riesgo absoluto, al menos del 20 % de eventos cardiovasculares en 10 años por cada 100 pacientes. La guía europea de 2007 clasifica los hipertensos con daño orgánico subclínico entre los que tienen un alto riesgo cardiovascular.

Esto lo apoyan posteriores evidencias más recientes sobre la contribución del daño subclínico cardiaco, vascular y renal al riesgo vascular total. En lo referente al daño subclínico cardiaco, el análisis de los datos proporcionado por estudios prospectivos mayores indican que, en los hipertensos, la HVI por Ecocardiografía, en especial en su variedad concéntrica, está asociada con una incidencia de eventos cardiovasculares igual o mayor al 20 % en 10 años [5, 7, 33]. Una incidencia mayor del 20% en 10 años también se ha notificado en varones, pero no en mujeres, con HVI en Ecocardiografía en la población del estudio Framingham [34]. Finalmente, en los hipertensos del ensayo CAS-J, la HVI por Eco se asoció con una incidencia de eventos CV a los 10 años del 24% comparada con el 10% visto en los pacientes sin HVI [8].

Existen similares evidencias para el daño vascular. En los pacientes ancianos del Cardiovascular Health Study [35], la incidencia a 10 años de eventos CV mayores fue del 20% cuando el índice media/íntima carotídea era de 1,06 o mayor (4° y 5° quintiles) y por debajo del 10% en quienes lo tenían en el primer quintil (< 0,87 mm). En los hipertensos americanos del estudio ELSA [10], la incidencia de todos los eventos CV (mayores y menores) fue mayor del 20% en 10 años cuando la íntima/media (carótida común más bifurcación) estuvo en el 3° y 4° cuartiles (1,16 mm) o cuando se había detectado al menos una placa. En contraste, los pacientes con íntima/media en el primero de los cuartiles pequeños (<0,98 mm) tuvieron incidencia de eventos CV por debajo del 10% en 10 años. En hipertensos, la incidencia a 10 años de eventos CV mayores fue mayor del 20% cuando la VOP carotídeo-femoral (endurecimiento arterial) fue de 16,3 o mayor (5° quintil) y por debajo del 10% en los que tenían rigidez aórtica en el 1° y 2° quintiles [36]. Además, incluso la enfermedad vascular periférica sintomática detectada por índice positivo tobillo-brazo se encontró prospectivamente asociada en varones con una incidencia de eventos CV cercana al 20% en 10 años [37, 38].

Finalmente, pruebas antiguas y recientes dejan pocas dudas de que en hipertensos está asociado el daño renal subclínico con un riesgo a 10 años de eventos CV del 20% o mayor. Ya se informó hace algunos años que la función renal disminuida, definida por una creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl está asociada con una incidencia de eventos CV del 20% o mayor [39, 40]. En la reciente cohorte de hipertensos griegos [7], un FGe bajo se asoció con incidencia de eventos CV de alrededor del 20% en 10 años; incluso se ha observado una alta incidencia cuando el FGe bajo ocurre junto a HVI. Además, en los hipertensos prospectivamente estudiados por Jensen y cols [41], la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca fue del 20% en 10 años en presencia de microalbuminuria y de solo 5% en su ausencia. También en el estudio Gubbio, la incidencia de eventos cardiovasculares

fue mayor del 20% en 10 años, pero solo en los individuos en los que la microalbuminuria en el decil mayor se asoció con FGe en el decil menor [16]. Sobre el 78% de estos pacientes eran hipertensos.

La guía europea del 2007 clasificaba a los pacientes con daño orgánico subclínico como de alto riesgo también cuando la PA estaba en rango normal alto, pero admite que en este caso la evidencia no está clara. En la población general del estudio Framingham no había información disponible del valor pronóstico de la HVI ecocardiográfica, separados en normotensos e hipertensos [34]. Además, en la misma población, la asociación de disfunción renal con eventos CV se perdió tras ajustar por FRCV, incluyendo PA [42]. En la población del estudio PREVEND [43], la microalbuminuria (20-200 mg/l) se asoció con solo un 4,7% de mortalidad CV en 10 años, que es un riesgo absoluto moderado según la clasificación SCORE [44], y en individuos no hipertensos ni diabéticos del estudio Framingham, una microalbuminuria sobre el valor medio se asoció con una tasa de incidencia de eventos CV de solo 8,8% en 10 años comparado con un 2,9% en individuos con microalbuminuria por debajo de los valores medios [45].

#### **Valor pronóstico de las modificaciones del daño orgánico subclínico inducidas por el tratamiento**

La guía europea del 2007 hacía énfasis en que los cambios en órganos diana inducidos por el tratamiento afectan la incidencia de eventos CV, por lo que recomienda que el daño orgánico se mida también durante el tratamiento. Se hizo referencia a los datos obtenidos del estudio LIFE [46], en el que los pacientes hipertensos en los que el tratamiento se acompañó de regresión de HVI en Ecografía o se retrasó el incremento de HVI con menor incidencia de eventos CV, incluyendo muerte súbita, que aquellos en los que no hubo regresión, ocurrió progresión temprana de HVI. También se mencionó que tanto en el LIFE como en otros estudios [48], se encontró una relación similar entre los cambios inducidos por el tratamiento en la proteinuria y los eventos renales o CV. Esto significa que, comparado con los pacientes en los que el tratamiento produjo poco o ningún efecto antiproteinúrico, la reducción de proteinuria se asoció con una reducción de incidencia de eventos CV y menor progresión a enfermedad renal terminal.

Desde 2007, los datos sobre la relación entre los cambios en daño cardíaco y protección CV inducidos por el tratamiento se han enriquecido por análisis posteriores al estudio LIFE, que ha mostrado que también los cambios inducidos por el tratamiento tienen una dimensión auricular izquierda [49], geometría ventricular izquierda

[50], y con signos de HVI por eco se correlaciona con incidencia de eventos CV [51]. Además, se ha informado que en HTA, los cambios inapropiados en HVI durante el tratamiento afecta adversamente al pronóstico CV [52].

Finalmente, el poder predictivo de los cambios inducidos por el tratamiento en la íntima/media carotídea ha sido investigado por primera vez en un reciente análisis de los datos del ensayo ELSA. Este análisis no consiguió mostrar el papel predictivo de los cambios íntima/media inducidos por el tratamiento, pero la pequeñez de estos cambios comparado con las amplias diferencias individuales en la íntima/media basal hace dificultoso sacar conclusiones definitivas [10].

La correlación de estos cambios por el tratamiento en la proteinuria con la incidencia de eventos CV ha cambiado por los algunos hallazgos del ensayo ONTARGET. En este, un amplio número de pacientes de alto o muy alto riesgo CV, el grupo tratado con una combinación de IECA y ARA II mostró, a lo largo del estudio, menos incremento de proteinuria que el grupo en monoterapia con uno u otro fármaco, pero este efecto antiproteinúrico no se acompañó de reducción de eventos CV e incluso hubo más eventos renales [53]. Sin embargo, estos resultados no condicionan necesariamente que la importancia de los cambios en la proteinuria del tratamiento puedan ser un marcador más o menos beneficioso ya que son posibles otras interpretaciones del estudio ONTARGET. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes tuvieron una función renal normal y solo 4% proteinuria, lo que resultó en un número muy limitado de resultados contra la protección renal, es decir, insuficiencia renal crónica. Además, en la población de muy alto riesgo el poder de bloqueo del SRA de IECA y ARAII combinados podría haber tenido efectos adversos por exceso y enmascarar los beneficios de reducción de proteinuria. En hallazgos recientes en diabéticos del ADVANCE la proteinuria en tratados muestra una asociación con eventos renales y CV, la contribución de proteinuria no estaría relacionada con los valores concomitantes de FGe [18].

#### **Conclusión**

La evidencia del papel pronóstico del daño subclínico continúa creciendo. Tanto en hipertensos como en población general, la presencia de HVI, placa carotídea, estrechamiento, rigidez, FGe reducida (por MDRD), microalbuminuria o proteinuria incrementan sustancialmente el riesgo CV total, conduciendo al hipertenso al rango de alto riesgo absoluto. Los cambios en HVI (ECG o Eco) inducida por el tratamiento reflejan los efectos en eventos CV.

## Cuadro 2. Daños orgánicos subclínicos en la estratificación del riesgo CV total

- (1) En hipertensión, la valoración del riesgo CV total es importante para optimizar la decisión sobre el tratamiento, intensidad y objetivos.
- (2) La cuantificación del riesgo CV total debería incluir una búsqueda de daño orgánico subclínico, común en hipertensión con una significación pronóstica independiente.
- (3) En los hipertensos, la presencia de daño orgánico subclínico usualmente conlleva alto riesgo CV, aunque por sí solo puede no ser suficiente para incluir al normotenso a la categoría de alto riesgo, pero puede ocurrir con daño orgánico múltiple y síndrome metabólico.
- (4) Como se detalla en la guía 2007 ESH/ESC, algunas medidas de daño renal, cardíaco y vascular podrían ser consideradas para la cuantificación del riesgo CV. Debido a su simplicidad, disponibilidad y bajo costo, las medidas basadas en proteínas en orina (incluida microalbuminuria), FGe (MDRD) y ECG están disponibles para su uso rutinario. Los ultrasonidos vasculares y cardíacos son cada vez más usados en Europa y su uso en la evaluación del paciente hipertenso debe aconsejarse.
- (5) El daño orgánico subclínico debería valorarse como cribado y durante el tratamiento debido al número de cambios en daños asociados al tratamiento relacionados con resultados renales y CV, puesto que ofrecen información de cuándo el tratamiento está protegiendo al paciente del daño orgánico y de potenciales eventos CV.
- (6) Otras medidas de daño orgánico subclínico han mostrado significación pronóstica, pero su complejidad, baja disponibilidad y alto costo obstaculizan su uso rutinario clínico. Probablemente en el futuro se hará un uso común de alguna de estas medidas. Cualquier medida, sin embargo, debería considerarse solo si añade precisión global a la cuantificación del riesgo CV.

Con lo que se presentaba información valiosa sobre cuándo los pacientes están más ó menos eficazmente protegidos por la adopción de estrategias de tratamiento. A pesar de algunos resultados inconsistentes recientes [53], algunas pruebas sólidas sugieren que este es también el caso de los cambios en la excreción de proteína urinaria inducidos por el tratamiento, aunque el problema permanece sobre los cambios vasculares inducidos por el tratamiento. Así, la valoración de la presencia de daño orgánico subclínico es de importancia crucial en los hipertensos. Esta valoración puede hacer uso de procedimientos baratos que pueden fácilmente proporcionar información rutinaria antes y durante el tratamiento. Se puede también contar con métodos más sofisticados posteriormente para determinar posteriormente los estados cardíaco y vascular de los pacientes. En todo caso, se debe usar la valoración del daño orgánico debido a que en presencia de dos signos de daño orgánico (incluso cuando son inherentes a ese daño), el riesgo cardiovascular puede estar marcadamente incrementado, con un casi inevitable ascenso en la categoría alta de riesgo vascular [7, 16].

Los datos publicados no aclaran cuándo el daño orgánico subclínico puede llevar el RCV al rango elevado también en pacientes normotensos. Sin embargo, el daño orgánico, si es muy pronunciado, afecta a múltiples órganos o se acompaña de factores de riesgo metabólicos, está asociado con el doble o el triple de incremento en riesgo relativo también en normotensos [11, 54-56], y la guía 2007 considera el riesgo relativo como guía para la necesidad de tratamiento en pacientes jóvenes y de edad media. En este contexto, es importante remarcar que en la ocurrencia de daño orgánico no detectado los médicos deciden tratar, probablemente explique los aparentemente paradójicos hallazgos de algunos estudios

observacionales en los que la incidencia de eventos CV es mayor en hipertensos tratados que en los no tratados incluso tras ajustar por factores de riesgo CV usuales y historia clínica pasada [57-62].

Esto apoya el concepto del tratamiento antihipertensivo incluso si el beneficio no consigue devolver una categoría de alto riesgo a otra de riesgo menor [63]. Estos hallazgos reflejan el hecho de que en la práctica médica, el tratamiento hipotensor es frecuentemente diferido hasta que ocurre el daño orgánico, cuando la reversibilidad completa no es posible [63, 64]. Un uso más amplio de valoraciones del daño orgánico podría ayudar a tomar decisiones más puntuales sobre el inicio del tratamiento y favorecer así su mayor éxito.

Algunos de los problemas discutidos sobre valoración del daño orgánico subclínico para estratificar el RCV total se resumen en el cuadro 2.

## Discusión sobre tratamiento

La mayoría de las guías [1, 65-70] sobre el manejo de HTA recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico en todos los pacientes con PAS de 140 mmHg o más y/o PAD de 90 mmHg o mayores, y ajustar la estrategia de tratamiento por debajo de estos valores. Posteriormente recomendaron que el rango de inicio sea de menor PA, una PAS entre 130 y 139 mmHg y PAD entre 85 y 89 mmHg en diabéticos o historia de enfermedad renal, procurando conseguir cifras de PAS/PAD <130/80 mmHg.

La guía ESH/ESC de 2007 [1] acompaña estas recomendaciones con información de las pruebas en las que está basada, y ha sido realizada una revisión crítica de esta información por miembros del presente documento [71], en vista de la información proporcionada por recientes ensayos.

La intención documento es clarificar el tipo y tamaño de las evidencias en las que están basadas estas recomendaciones, y así ayudar a realización de futuros estudios que puedan cubrir posibles huecos en dichas evidencias.

### Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo

Las guías recomiendan el uso de antihipertensivos en grado 1 de HTA y bajo o moderado riesgo CV, o lo que es igual, entre 140 y 159 mmHg de PAS y/o 90 y 99 mmHg de PAD, donde el tratamiento farmacológica ha demostrado ser exitoso. Sin embargo, debería reconocerse que la evidencia a favor de esta recomendación es escasa por los estudios antiguos de “HTA moderada” enfocados en pacientes en los que la PA podría ser mayor que los definidos como HTA de grado 1 [71, 73], o incluso pacientes de alto riesgo [74]. Incluso el reciente estudio FEVER [75], que fue mencionado en la guía de 2007 para apoyar la intervención en el grado 1 de HTA con bajo/moderado riesgo CV, no proporciona evidencias concluyentes, ya que la media de PA de entrada estaba justamente por debajo de 160 mmHg (159 mmHg), lo que significaba una alta proporción (89%) de los pacientes que recibieron antihipertensivos al inicio, y un notable número de pacientes que tenían evidencia de daño orgánico o historia de enfermedad CV, por lo que no pertenecían al nivel de riesgo bajo o moderado [71].

Las guías también apuntaban que el umbral de PA para el tratamiento farmacológico no está relacionado con la edad y recomendaban comenzar con PAS de al menos 140 mmHg o PAD de 90 mmHg en el anciano. Sin embargo (Tabla 1) no hay ningún ensayo en hipertensos ancianos [76-85] que reclutara pacientes con PAS en grado 1 (<160 mmHg) [71]. Además, se puede concluir que las recomendaciones actuales sobre los valores de PA para iniciar los fármacos en el anciano, no están basadas en resultados de estudios específicos, sino derivadas de otros hallazgos (ver debajo) y por ello basadas en los amplios beneficios de la terapia antihipertensiva en todos los ensayos disponibles en el anciano, admitiendo PA altas al inicio. La evidencia también es escasa en las guías sobre la recomendación para inicio del tratamiento en el nivel normal alto de PA cuando los pacientes son diabéticos. Las recomendaciones están basadas fundamentalmente en los resultados del componente “normotenso” del estudio ABCD [86], con importantes limitaciones: La “normotensión” se definió para una PAS < 160 mmHg, el tamaño del estudio fue pequeño (n ¼ 480), el resultado primario fue el cambio en el aclaramiento de creatinina (sin diferencias significativas entre tratamientos), y hubo una diferencia estadística significativa en la reducción de eventos CV en el grupo aleatorizado a tratamiento intensivo por la incidencia de ictus, pero no se extendió a otros eventos CV.

Las recomendaciones también provenían de análisis de subgrupos de dos amplios estudios, el MICROHOPE [87] y el ADVANCE [88]. Sin embargo, en MICROHOPE la normotensión fue definida por historia, no se mencionaban los valores iniciales de PA y la significación estadística de la reducción de eventos CV en el grupo de normotensos no se aportaba; en el ADVANCE, el beneficio del tratamiento antihipertensivo fue significativo en pacientes con PAS de 140 o más mmHg, pero no en los que estaban por debajo de ese valor. Hallazgos similares se obtuvieron cuando se estratificó en base a la presencia o ausencia de una historia de HTA.

Se han propuesto firmes recomendaciones para iniciar tratamiento antihipertensivo en valores altos de PA también en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa basadas en el informe del estudio PROGRESS [89] donde se afirmó que en pacientes con un ictus previo o AIT, el descenso de la PA se acompañó de un marcado descenso de ictus recurrentes y eventos CV, tanto en hipertensos como en normotensos. Sin embargo, en este estudio, la hipertensión se definió con valores de 160 o más de PAS, y en un análisis posterior se observó una reducción significativa con tratamiento solo con PAS de 140 o más al inicio [90]. Además, la entrada de los valores de PA en PROGRESS se aportaba independientemente del tratamiento de base (presente en el 50% de pacientes) [89, 90]. Finalmente, la evidencia del PROGRESS no ha sido ayudada por los sustanciales resultados negativos de un más reciente y amplio estudio controlado con placebo de tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad cerebrovascular, el estudio PROFESS [91]. Aunque estos resultados negativos pueden estar sujetos a varias interpretaciones [71, 92], los hallazgos no aclaran la situación, requiriendo investigaciones con diseño más apropiado.

**Table 1 SBP and DBP at randomization in antihypertensive treatment trials in the elderly**

Trial	Recruitment BP criteria		Mean BP at randomization	
	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
EWPHE	160–239	Or 90–119	183	101
Coope/Warrender	>170	Or >105	196	99
SHEP	≥160	And <90	170	77
STOP-1	≥180	Or ≥105	195	94
MRC-elderly	160–209	And <115	185	91
Syst-Eur	160–219	And <95	174	85
Syst-China	160–219	And <95	171	86
SCOPE*	160–179	Or 90–99	166	90
HYVET	160–179	And <110	173	91
JATOS	≥160	And <120	171	89

BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. Modified with permission from [71]. \*In SCOPE, 50% of patients pretreated with low-dose thiazide.

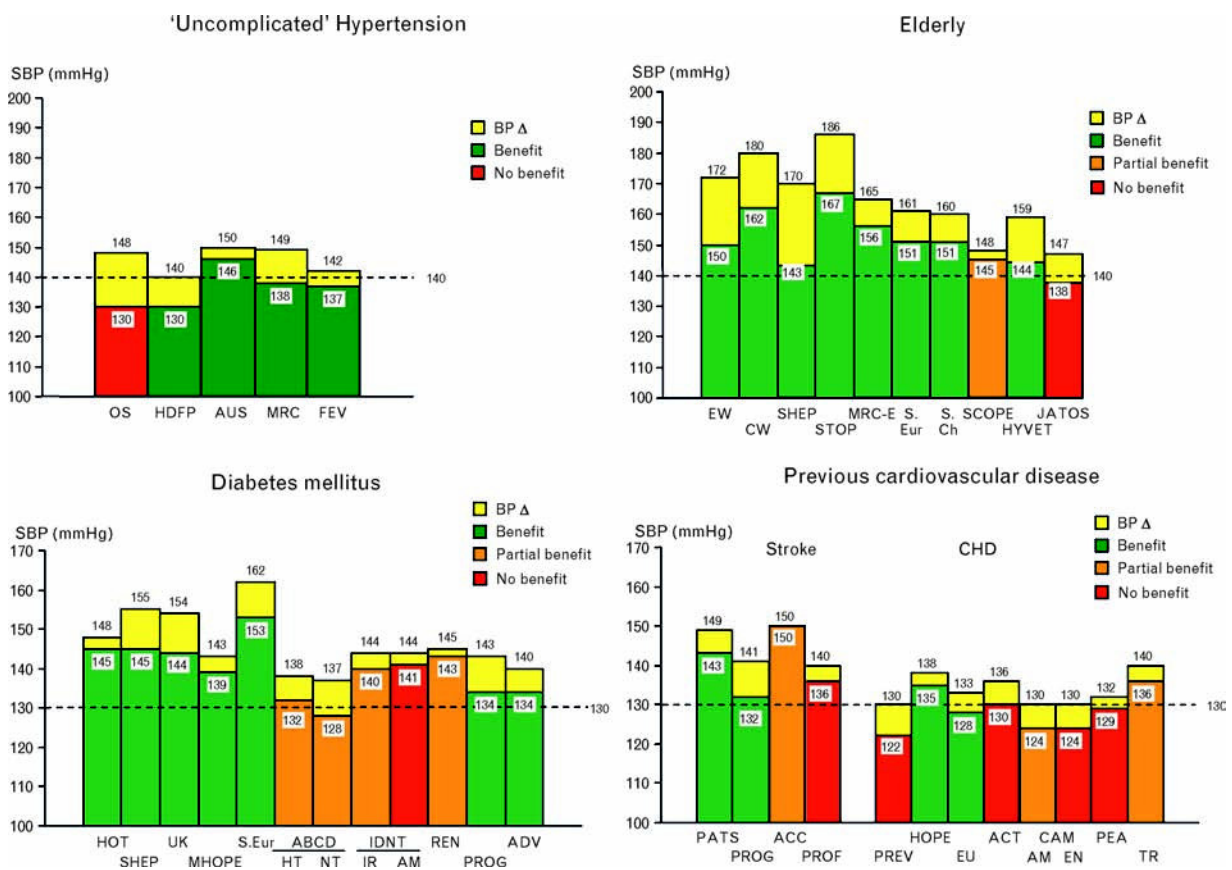


Como ya se trató en la Guía Europea 2007 [1] y posteriormente analizado en una reciente revisión [71], aunque al menos cinco estudios están disponibles [93-97], la información sobre cuándo iniciar el tratamiento en valores altos de PA en pacientes con enfermedad coronaria no es concluyente. Primero, en la mayoría de los estudios, se dirigió la atención a los efectos específicos de los fármacos más que a lo relacionado con la PA, que era a veces incompletamente cuantificada. Segundo, en estos estudios, los pacientes eran subdivididos según su mayor o menor PA al inicio de la administración de antihipertensivos, y así los llamados pacientes normotensos probablemente pertenecían a una mayor categoría de PA cuando no estaban en tratamiento. Tercero, los resultados muestran considerables discrepancias entre ellos [71].

### Objetivos de presión arterial

La evidencia disponible sobre objetivos de PA del tratamiento antihipertensivo ha sido recientemente revisado por algunos miembros de este comité como se resume la Figura 1 [71]. En el panel superior izquierdo, en 4 de 5 estudios en hipertensos no complicados [72-75, 98], la PAS disminuyó por debajo de 140 mmHg en el grupo de tratamiento activo mientras que se estabilizó o ascendió sobre este valor en el grupo de control o placebo. En 3 de 4 estudios la diferencia de PA se asoció con una diferencia en resultados, y en el FEVER [75] esto ocurrió en los tratados para valores ligeramente por debajo y por encima de 140 mmHg. Con la limitación anteriormente mencionada (los pacientes no estaban invariablemente en bajo o moderado riesgo CV y

Fig. 1



PAS conseguida en pacientes aleatorizados a tratamiento más activo (parte inferior de histogramas) o menos activo (parte superior) en ensayos de HTA no complicada (superior izquierdo), ancianos (superior derecho), con diabetes (inferior izquierdo) y enfermedad CV previa (inferior derecho). El color amarillo indica diferencias entre grupos (D) de PAS conseguida. El verde, rojo y naranja indican, respectivamente, estudios con beneficios significativos de tratamiento más activo, sin beneficios significativos y ensayos con beneficios significativos de tratamiento más activo limitado a algún objetivo secundario. CHD, enfermedad coronaria. Las abreviaturas de los rectángulos indican los estudios que siguen: OS: OSLO; HDFF: HDFF-Stratum I; AUS: Australiano; MRC: MRC-moderado; FEV, FEVER; EW, EWPHE; CW, Coope and Warrander; SHEP, SHEP; STOP, STOP; MRC-E; MRC-anciano; S.Eur; Syst-Eur; S.Ch; Syst-China; SCOPE, SCOPE; HYVET, HYVET; JATOS, JATOS; HOT, HOT; UKPDS, UKPDS; M.HOPE; MICROHOPE; ABCD, ABCD (HT, hipertensos; NT, normotensos); IDNT, IDNT (IR, irbesartan; AM, amlodipino); REN, RENAAL; PROG, PROGRESS; ADV, ADVANCE; PATS, PATS; ACC, ACCESS; PROF, PROFESS; PREV, PREVENT; HOPE, HOPE; EU, EUROPA; ACT, ACTION; CAM, CAMELOT (AM, amlodipino; EN, enalapril); PEA, PEACE; TR, TRANSCEND. Ver lista de acrónimos. Modificada con permiso de [71].

con HTA grado 1), esta evidencia apoya la recomendación de las guías de reducir la PAS por debajo de 140 mmHg en la población general de pacientes con HTA grados 1 y 2 y bajo o moderado RCV.

Cuándo esta recomendación debería aplicarse a pacientes ancianos no está, sin embargo, demostrado por los resultados de los estudios. En el panel superior derecho, aunque en todos los estudios [76-84], salvo uno [85], los hipertensos ancianos aleatorizados a tratamiento activo tuvieron una incidencia menos significativa de resultados CV, en ningún ensayo (excepto el único con resultados negativos [85]), los valores de PAS en tratamiento descendieron por debajo de 140 mmHg. Así, no hay evidencia de estudios que apoyen la recomendación de las guías para adoptar objetivos menores de 140 PAS en ancianos.

Los paneles inferiores de la Fig 1 muestran que las recomendaciones de las guías para bajar la PA a menos de 130 mmHg en diabéticos [86-88, 99-106] o historia de enfermedad CV [89, 91, 93-97, 107, 108] tampoco están apoyadas por evidencias seguras. En diabéticos, las recomendaciones a favor de tratamiento intensivo fueron probablemente debidas al entusiasmo generado por algunos estudios como el HOT [99] y SYST-EUR [102], que mostraron una mayor reducción absoluta de eventos CV con una pequeña diferencia de PA en diabéticos sobre no diabéticos. En el panel inferior izquierdo, solo un pequeño estudio tenía valores PAS menores de 130 mmHg conseguidos, y estaban asociados con una dudosa reducción en resultados CV [86]. Similares resultados caracterizan los estudios de pacientes con historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular, con la confusión añadida de que en algunos estudios en los que la PAS se bajó por debajo de 130 no se observó beneficio comparado con el grupo de mayores valores en tratamiento (panel inferior derecho de Fig 1).

#### **Información derivada de análisis post hoc de estudios y de ensayos de órganos diana**

La información de niveles de PA y objetivos de tratamiento farmacológico también ha derivado de estudios de análisis post hoc de ensayos basados en eventos y de estudios sobre los efectos del tratamiento en los órganos diana de importancia pronóstica, aunque con una débil evidencia admitida.

Se han realizado análisis post hoc de incidencia de eventos CV en relación a la PA conseguida por el tratamiento en un amplio grupo de hipertensos en el estudio HOT [99], en los pacientes de alto riesgo CV reclutados por el estudio VALUE [109, 110], el INVEST [111-114], y el ONTARGET [115, 116], y en pacientes con nefropatía diabética del IDNT [117, 118]. En el HOT, la menor incidencia de eventos CV ocurrió con una PAS de 138

mmHg y PAD de 82 mmHg [99]. En el VALUE, los hipertensos en que se consiguió PA < 140/90 mmHg mostraron un claro corte de reducción en incidencia de eventos CV (ictus, IAM y hospitalización por insuficiencia cardíaca) con respecto a los pacientes en tratamiento en que la PA permaneció mayor de estos valores, independientemente del tipo de tratamiento empleado [109]. En el INVEST, la incidencia de eventos CV fue progresivamente menor con la proporción de visitas en las que la PA estaba contralada (<140/90), incrementando incluso cuando se ajustaban los datos por demografía, condiciones clínicas y tratamiento [112]. La mayor protección CV se asoció con PAS en tratamiento menores de 140/90 mmHg y mostró una tendencia a eventos CV menos común que la conseguida con descensos de PAS de 130 mmHg [113]. Por el contrario, en ONTARGET, se vieron claros efectos beneficiosos de la reducción de PA cuando las PAS iniciales estaban sobre 140 mmHg, incluso cuando se ajustó por potenciales factores de confusión, y a cada PA inicial reducida le acompañaba usualmente una mayor protección CV. Sin embargo, en pacientes en los que la PAS inicial estaba en el rango de 130 mmHg, el beneficio fue menos pronunciado y más evidente para ictus [115]. Recientemente se han aportado hallazgos similares para el subgrupo de diabéticos reclutados en el ONTARGET [116]. Finalmente, en pacientes con nefropatía diabética del IDNT la reducción de PAS a menos de 120 se relacionó con menor mortalidad CV [117] y la progresiva reducción de proteinuria así como en la enfermedad renal terminal [118].

Tanto como la relación entre la PA y el daño orgánico subclínico, los datos del LIFE han mostrado que la frecuencia de regresión de HVI está relacionada linealmente con los cambios de PA inducidos por el tratamiento, la eficacia máxima encontrada en reducciones amplias de la PA desde los valores al inicio [119]. Un estudio reciente ha mostrado también que la presencia de HVI-ECG se reduce más con control intenso frente a control menos intenso de la PA (131,9/77,4 y 135,6/78,7 respectivamente) en hipertensos no diabéticos [120]. Además, algunos estudios han proporcionado evidencias de que el tratamiento antihipertensivo se acompaña de una reducción o retraso de la progresión de excreción de proteína en orina, estando en el rango de proteinuria o microalbuminuria, incluso cuando la PA inicial era menor de 140/90 mmHg [121, 122]. Las evidencias más recientes las ha proporcionado el ADVANCE, que ha mostrado que en diabéticos, la mayoría en tratamiento antihipertensivo, el descenso posterior de PA al añadir una combinación de diurético e IECA reduce significativa y marcadamente la incidencia de problemas renales. Esto consistió principalmente en la aparición, progresión o regresión de la excreción de proteína urinaria, en un rango de valores sistólicos o diastólicos iniciales desde 160/100 hasta por debajo de 120/70 mmHg [123]. La Odds ratio para

problemas renales fue 0,81, 0,75, 0,85 y 0,70 en el tratamiento activo comparado con el grupo control, en valores de PAS iniciales iguales o mayores de 160, 159-140, 139-120, y menores de 120 mmHg respectivamente. Además, este análisis post hoc de los datos del ADVANCE han mostrado que el riesgo ajustado de un problema renal desciende progresivamente cuando se consigue descender la PAS durante el tratamiento a valores sobre 110 mmHg [123].

### **El fenómeno de Curva J**

Recientemente se ha producido un quizá excesivo entusiasmo por el descenso agresivo de la PA, basado en los datos de algunos estudios [91, 118] y análisis post hoc de resultados de otros estudios de pacientes de alto riesgo [113, 115, 124]. Estos datos han aumentado la duda de si, en los pacientes de alto riesgo, el tratamiento antihipertensivo reduciendo las cifras cerca o por debajo de 120-125 mmHg PAS y 70-75 PAD pueden acompañarse de un incremento (mayor que una posterior reducción) en la incidencia de eventos coronarios, es decir, por un fenómeno de curva en J. Esto ha desviado la atención hacia cuándo el descenso de PA es excesivo, y por tanto infraperfundiendo órganos vitales e incrementando el riesgo CV. El debate se abre tras las siguientes consideraciones. Primero, aunque haya un valor de PA por debajo de la perfusión de los órganos diana, estudios observacionales en pacientes inicialmente libres de enfermedad CV [125] muestran que la relación entre PA y tasa de eventos CV es sustancialmente lineal en valores muy bajos de PA (por debajo de 110/70 mmHg) que solo son excepcionalmente conseguidas por el tratamiento antihipertensivo. Segundo, es posible que en pacientes de alto riesgo CV, un empeoramiento de los mecanismos que garantizan la autoregulación del flujo bajo eleve los niveles de PA por debajo de donde se produce la perfusión orgánica [92, 126]. Sin embargo, la extensión de esta elevación (diferente entre pacientes en relación al daño orgánico y edad) nunca ha sido inequívocamente establecida por estudios específicos para examinar las ventajas de más frente a menos intenso descenso de PA. Tercero, a pesar del ajuste por diferencias clínicas y demográficas entre grupos, los análisis post hoc de resultados de estudios no pueden escapar al problema de que en los grupos en los que el descenso fue menor podrían tener un mayor riesgo CV en cuanto a la excesiva reducción de PA como el incremento de eventos CV; esto lo apoya la evidencia de un fenómeno de curva J en algunos estudios de grupos tratamiento/placebo [127]. Cuarto, todos estos análisis post hoc muestran consistentemente que la incidencia mínima de resultados CV se representó por un rango más amplio de PA, entre PAS 120-140 mmHg y PAD 70-80 mmHg, sugiriendo que en este rango bajo, las diferencias en conseguir protección CV son pequeñas [71]. Coincide con los resultados de estudios

observacionales en los que la relación entre PA y eventos CV es lineal cuando los eventos CV son cuantificados en una escala logarítmica [125], que implica pequeñas diferencias absolutas en baja PA.

### **Son las recomendaciones de 2007 aún aplicables?**

Aunque la evidencia es escasa, parece razonable confirmar que, en HTA grado 1 en bajo o moderado riesgo debería iniciarse tratamiento farmacológico si la PA es igual o mayor de 140/90 mmHg, tras un periodo con cambios en estilos de vida con el objetivo de bajar la PA por debajo de este valor. El inicio de tratamiento en HTA grado 1 (sin esperar al rango de grado 2 o desarrollo de daño orgánico) lo sugiere también un reciente y amplio estudio con antihipertensivos [63]. Este análisis ha revelado que en los estudios con pacientes de alto RCV, el “riesgo residual”, que es el nivel de riesgo obtenido por terapia intensa (incluye con frecuencia antiagregantes e hipolipemiantes), puede muy raramente descender por debajo del punto de corte definiendo una condición de alto riesgo (p.e. 20% eventos CV en 10 años). Esto significa que, aunque reducido por la terapia, un riesgo alto inicial permanece alto. Al contrario, en estudios con hipertensos en riesgo inicial bajo o moderado, el “riesgo residual” podría bajar a menos del 10% en 10 años, lo que implica que el inicio temprano de antihipertensivos puede ser beneficioso. Esto favorece el tratamiento para similares umbrales y objetivos de PA en el anciano. Con la buena tolerancia de los fármacos actuales, el descenso de PA no parece estar asociado con cualquier incremento de efectos adversos o riesgo CV o no CV.

El inicio de antihipertensivos en diabéticos con PA normal alta no está apoyada por estudios prospectivos. Igual ocurre también con el objetivo de bajar la PA (<130/80 mmHg) recomendado para diabéticos pero nunca realmente conseguido en ningún estudio aislado y mucho menos en la práctica médica. Con el tiempo, la monitorización del daño orgánico subclínico, sobretudo la microalbuminuria y proteinuria, parece ser la mayor guía para decidir los valores de PA para inicio de tratamiento así como el objetivo para el tratamiento de diabéticos. Por tanto, y al menos hasta la conclusión de estudios como ACCORD (donde los beneficios de bajar la PA se examinan prospectivamente por debajo de 140 o 120 mmHg [128], puede recomendarse que en diabéticos, la PAS sea reducida por debajo de 140 mmHg, sin mencionar objetivos específicos que no están demostrados. Esto podría estar en la línea de los resultados del ADVANCE donde los beneficios micro y macrovasculares de los antihipertensivos se observaron en diabéticos en los que la PAS bajo de 135 mmHg comparado con los pacientes con placebo en los que la PAS permaneció sobre 140 mmHg [88]. Similares precauciones en la recomendación podrían tomarse en pacientes con eventos CV previos, para los

### Cuadro 3. Iniciación de tratamiento

- (1) Aunque la evidencia es escasa, parece razonable recomendar que, en HTA grado 1 (PAS 140-159 o PAD 90-99 mmHg) en bajo y moderado riesgo, la terapia farmacológica debería iniciarse tras un periodo con cambios de estilos de vida. El inicio temprano del tratamiento es aconsejable con niveles altos de riesgo o si la HTA es de grados 2 o 3.
- (2) En pacientes con PA normal alta (PAS 130-139 o PAD 85-89 mmHg) no complicados por diabetes o eventos CV previos, no hay evidencia de beneficios del tratamiento, excepto para un retraso del inicio de la HTA (punto de corte 140/90 mmHg).
- (3) El inicio de antihipertensivos en diabéticos con PA normal alta no está apoyada en la actualidad por estudios prospectivos. Durante un tiempo, parece prudente recomendar inicio de tratamiento en estos pacientes si está presente (especialmente micro y macroalbuminuria) algún daño orgánico.
- (4) La evidencia sobre antihipertensivos en pacientes con eventos CV previos sin HTA es controvertida, y son necesarios estudios posteriores antes de proporcionar recomendaciones.
- (5) En general, el tratamiento hipotensor temprano, antes del desarrollo de lesión de órganos diana u ocurrencia de eventos CV irreversible, parece una recomendación prudente debido a que en los hipertensos de alto riesgo, incluso con terapia intensiva cardiovascular, a pesar del beneficio, no es suficiente para bajar el RCV total por debajo de los umbrales de alto riesgo.

que la actual evidencia es controvertida en cuanto a la iniciación de antihipertensivos cuando la PA está en rango normal alto y el beneficio de reducir la PA a menos de 130/80 mmHg no está claro.

No hay estudios prospectivos en pacientes con PA normal alta, que en la guía 2007 [1] son clasificados provisionalmente como de alto riesgo CV debido a la presencia de múltiples FRCV, síndrome metabólico o daño orgánico subclínico. Se ha mencionado previamente que en este rango de PA, el daño orgánico subclínico puede no acompañarse invariablemente de alto riesgo CV, y no está claro con qué frecuencia ocurre. La evidencia a favor de las intervenciones antihipertensivas en estos pacientes está limitada a los informes de los estudios TROPHY [129] y PHARAO [130], en los que la administración de antihipertensivos retrasó el inicio de la HTA (p.e. en el punto de corte de 140/90 mmHg). Cuándo debería perseguirse este objetivo principalmente con las medidas de estilo de vida o con agentes antihipertensivos permanece, sin embargo, sin determinar.

Un último punto merece mayor atención cuando se hacen recomendaciones para la práctica médica. Por algunas razones (costo, mayor incidencia de pacientes que abandonan, dificultades de manejo a largo plazo) los estudios aleatorizados pueden durar solo unos cuantos años y, por tanto, la extrapolación de los resultados a la mayor esperanza de vida de los pacientes no carece de limitaciones. La extrapolación puede fallar al tener en cuenta que el beneficio del tratamiento antihipertensivo puede tener con el tiempo más evidencia, posiblemente debido a que la regresión del daño orgánico es lento en el tiempo, en paralelo con el remodelado a largo plazo de las arterias grandes, pequeñas y estructura asociada a la elevación de la PA [131].

Esto parece estar apoyado por los resultados de algunos estudios en que los pacientes eran seguidos durante algunos años tras la terminación del tratamiento aleatorizado. En el SYST-EUR y SHEP, por ejemplo, los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de eventos CV permaneció evidente años después de la terminación de la fase de doble ciego del estudio, a pesar de que el tratamiento antihipertensivo fue iniciado también en el grupo placebo [132, 133]. Un fenómeno similar, referido al “efecto legado” también ha sido aportado por el estudio Steno 2 [134], que informó de un beneficio postintervención de complicaciones micro y macrovasculares en diabéticos tipo 2 tras 13,3 años de seguimiento con una terapia intensiva multifactorial que incluyó antihipertensivos en el estudio UKPDS [135] durante un seguimiento de 10 años del efecto del control intenso de glucosa en diabéticos en los 10 años previos.

Los puntos más importantes relacionados con los niveles y objetivos de PA para el tratamiento se resumen en los cuadros 3 y 4.

#### **Cuadro 4. Objetivos de PA del tratamiento:**

- (1) En conjunto, hay suficiente evidencia para recomendar la bajada de la PAS de 140 mmHg (y PAD 90 mmHg) en todos los hipertensos, tanto en los de riesgo moderado como en los de alto riesgo. La evidencia solo está ausente en hipertensos ancianos, en los que sobre el beneficio de bajar la PAS bajo 140 nunca se ha estudiado en estudios aleatorizados.
- (2) La recomendación de guías previas para bajar el objetivo de PAS (<130) en diabéticos y en pacientes de muy alto riesgo CV (eventos CV previos) puede ser amplia, pero no está apoyada por estudios consistentes. En estudios no aleatorizados de pacientes diabéticos en que se ha descendido la PAS por debajo de 130 mmHg con beneficios probados, y en estudios en los que la PAS se bajo de 130 mmHg en pacientes con eventos CV previos han tenido resultados controvertidos.
- (3) A pesar de sus limitaciones obvias y la poca fuerza de su evidencia, algunos análisis post hoc de datos de estudios indican una progresiva reducción de incidencia de eventos CV con progresiva bajada de PAS de 120 y PAD de 75 mmHg, aunque el beneficio adicional de bajar los valores de PA son bastante pequeños. En estos bajos valores de PA también se han observado a veces efectos beneficiosos en daño orgánico. El fenómeno de curva J es improbable que ocurra con el descenso buscado, excepto en pacientes con avanzada enfermedad arterial aterosclerótica.
- (4) Con los datos actuales puede ser prudente recomendar bajar la PAS/PAD a valores en el rango de 130-139/80-85 mmHg, y posiblemente alrededor de valores en este rango en todos los hipertensos. Sin embargo, sería deseable evidencias más críticas de estudios específicos aleatorizados.

#### **Cuadro 5. Elección de antihipertensivos**

- (1) Datos disponibles de metanálisis de amplia escala confirman que las clases de antihipertensivos que son diuréticos, IECA, calcioantagonistas, ARAII y betabloqueantes, no difieren significativamente en su capacidad para descender la PA en HTA.
- (2) También hay evidencias indiscutibles de que los grupos citados difieren en su capacidad para proteger del RCV total o eventos CV por causas específicas como ictus e IAM. Las guías ESH/ESC de 2007 concluyen que los diuréticos, IECA, calcioantagonistas, ARA II y betabloqueantes pueden ser todos considerados válidos para iniciar el tratamiento y para su mantenimiento, como se ha confirmado.
- (3) Debido a que el porcentaje de pacientes respondedores a cualquier clase de fármaco es limitada y que quienes responden a uno pueden no responder a otro, el mantenimiento de varios tipos de fármacos incrementa ampliamente el control en una buena parte de hipertensos. Esto es de crucial importancia debido a que la protección CV de los antihipertensivos depende sustancialmente de la bajada de PA por sí misma independientemente de cómo se obtenga.
- (4) Cada clase de fármaco tiene efectos favorables y contraindicaciones en situaciones clínicas específicas. La elección debe hacerse en función de estas evidencias. La tradicional clasificación en primero, segunda, tercera y siguientes elecciones, con una media de pacientes como referencia, tiene ahora poca justificación científica y práctica por lo que debería ser abandonada.
- (5) Los fármacos que actúan directamente en la vía de inhibición de la renina son los únicos tipos de antihipertensivos nuevos que se han dispuesto recientemente para su uso clínico. Otras clases nuevas se encuentran aún en fase de investigación. Los antagonistas de receptores de endotelina prometen mejorar la tasa de control de PA en hipertensos resistentes a múltiples fármacos.

## **Estrategias de tratamiento**

### **Elección de antihipertensivo**

En las versiones de 2003 [136] y 2007 [1], las guías europeas revisaron el amplio número de estudios aleatorizados de antihipertensivos, tanto los que comparaban tratamiento activo con placebo como los que comparaban regímenes basados en diferentes componentes (Cuadro 5). Concluyen que los principales beneficios de los antihipertensivos son debidos a la bajada de PA por sí misma y son independientes del fármaco empleado. Además, los diuréticos tiazídicos (como clortalidona e indapamida), betabloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARA II reducen de forma adecuada la PA y los resultados CV.

Todos estos fármacos son válidos para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, tanto en monoterapia como en combinación con los otros.

La cuestión de la equivalencia de varias clases de antihipertensivos y otros agentes, ha significado un largo debate, iniciado en los años 70 por la imprudente sospecha de un papel jugado por la reserpina en el cáncer de mama [137], y continuado en los 90 con la campaña sobre los calcioantagonistas como responsables de eventos coronarios, sangrado y cáncer [138, 139]. Tras la absolución de los calcioantagonistas, incluso por sus acusadores, la atención ha sido recientemente enfocada por distintos grupos de investigadores en una posible inferioridad de los betabloqueantes

y diuréticos con posible inferioridad a los IECA para prevención de ictus y ARA II en prevención coronaria. Obviamente, el estar atentos a posibles efectos adversos o limitaciones de los nuevos y antiguos fármacos es una obligación de médicos y epidemiólogos y debería ser tenida seriamente en cuenta por los miembros de los comités de las guías. Por el contrario, las sospechas infundadas no deberían usarse para privar a los pacientes de los beneficios de los fármacos.

### **β-Bloqueantes**

La evidencia sobre qué betabloqueantes han sido cuestionados como primera elección antihipertensiva [140] y actualmente degradados en las recomendaciones británicas [141] se discutió en las guías europeas de 2007. Desde entonces se han añadido nuevos argumentos sobre los β-bloqueantes [142-144]. En un metanálisis de 9 de 22 ensayos controlados aleatorizados de β-bloqueantes [145], se ha informado de una correlación inversa entre la frecuencia cardíaca conseguida por ellos y los resultados CV (p.e. a menor frecuencia cardíaca conseguida mayor incidencia de consecuencias), incluyendo IAM e insuficiencia cardíaca, siendo conocido que son favorablemente influidos por el bloqueo β [146, 147]. Por el contrario, un reciente metanálisis de 147 ensayos aleatorizados (el mayor metanálisis disponible) informa de solo una ligera inferioridad de los β-bloqueantes en prevención del ictus (17% de reducción frente al 29% de otros agentes), pero efectos similares a otros agentes en prevención coronaria e insuficiencia cardíaca y mayor eficacia que otros grupos en prevención en pacientes con eventos coronarios agudos recientes [148]. Además, la reciente publicación de un seguimiento de 20 años del UKPDS [149] comparando atenolol y captopril en diabéticos, ha encontrado que la incidencia de consecuencias CV son similares en pacientes con β-bloqueantes e IECA, con una reducción de mortalidad por todas las causas a favor de los β-bloqueantes. Esto concuerda con observaciones retrospectivas de amplio número de pacientes con diferentes regímenes terapéuticos en largos periodos que en estudios aleatorizados muestran que la incidencia de consecuencias CV no fue mayor en los tratados con atenolol que con otros antihipertensivos [150]. Finalmente, no se han hecho análisis sistemáticos del posible papel de una pequeña reducción de PA por β-bloqueantes en los estudios en los que parecen tener un efecto pequeño en ictus. Por ejemplo, la interpolación de los datos del ASCOT en ictus en el metanálisis de meta regresión del Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration [151] aclara que la Odds Ratio cae muy cercanamente al lugar esperado debido a los 2,7 mmHg de diferencia en PAS entre β-bloqueantes y calcioantagonistas/IECA [152]. En general, sin embargo, los β-bloqueantes no parecen ser sistemáticamente inferiores a otros antihipertensivos en su capacidad para reducir la PA.

Un reciente análisis a fondo de más de 40 000 hipertensos bajo diferentes monoterapias no ha mostrado inferioridad (y, posiblemente superioridad numérica) de la monoterapia con β-bloqueantes [153] en bajar la PA braquial. Sin embargo, estudios parecidos al CAFÉ [154] sugieren que, para una misma PAS braquial, la PAS central puede ser mayor con β-bloqueantes que con otros antihipertensivos debido a una mayor reflexión de la onda por la bradicardia y/o vasoconstricción periférica. Esta interesante observación merece ser confirmada, aunque su impacto real en control antihipertensivo puede ser pequeño debido a que la diferencia entre PA central y periférica se sabe que se atenúa con la edad [155, 156], cuando la HTA y el tratamiento antihipertensivo son más frecuentes. No hay duda que los β-bloqueantes y los diuréticos (especialmente cuando se combinan juntos) tienen efectos adversos metabólicos y facilitan la aparición de nueva diabetes [157, 158] en pacientes predispuestos y en los que tienen síndrome metabólico o empeoramiento de la tolerancia a la glucosa [55, 159, 160]. La importancia de este fenómeno, sin embargo, puede haber sido exagerada por la mayoría de los estudios prospectivos que han sido analizados; esto es, por limitación de los cambios en plasma de la glucosa o en prescripción de antidiabéticos en pacientes inicialmente libres de diabetes o con una glucosa por debajo de 7,0 mmol/l (126 mg/dl). En efecto, un reciente análisis de 3-8 años de los datos del estudio ELSA ha mostrado que el nuevo diagnóstico de diabetes al final de este estudio en pacientes sin diabetes de base se acompañó de un número de casos en los que el diagnóstico de diabetes basal no fue confirmado al final del estudio. Sin embargo, el balance global permanece positivo para la diabetes de nuevo comienzo [160]. Además, no está claro cuándo la diabetes inducida por fármacos conlleva el mismo pronóstico negativo que el de la diabetes de forma natural, que algunos autores señalan en estudios que muestran que los ensayos en pacientes con nueva diabetes no tienen una mayor incidencia de consecuencias CV durante el estudio y algunos años después [133, 161], mientras que otros subrayan conclusiones opuestas en otros estudios [143, 162-164]. También es cierto que, cuando se compara con otros agentes en estudios que usan el daño orgánico subclínico como resultado, los β-bloqueantes han mostrado menor poder que IECA, ARA II y calcioantagonistas en la reducción del incremento de MVI [165], engrosamiento IM carotídea [166], rigidez aórtica [131] e incremento de la medida luz-media de las pequeñas arterias [167-169] pudiendo apoyar esto los resultados de menor protección CV a largo plazo. Con β-bloqueantes, sin embargo, no debería ignorarse que no es una clase homogénea, y que los β-bloqueantes vasodilatadores como celiprolol, carvedilol y nebivolol parecen no compartir algunas de las propiedades negativas descritas para otros componentes. Por ejemplo, celiprolol disminuye la rigidez aórtica y la presión central de pulso [170], mientras que atenolol no [131]. Nebivolol, a dosis que producen misma reducción de PA, disminuye la frecuencia cardíaca significativamente menos que el atenolol [171], y debido a su menor bradicardia combinada con vasodilatación periférica ha tenido mejores efectos en PA central que atenolol [172].

En el estudio GEMINI [173], carvedilol tuvo menos efectos adversos en hemoglobina glucosilada, colesterol total y triglicéridos que metoprolol, y nebivolol, a diferencia del metoprolol, ha mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina [174] y tener los mismos efectos metabólicos que un IECA [175]. Tanto carvedilol como nebivolol se han usado en resultados de estudios de insuficiencia cardiaca (no admitidos con hipertensión) y fueron capaces de reducir el resultado primario de mortalidad y hospitalización [176]: En COMET, el tratamiento con carvedilol se acompañó de menos diabetes de nuevo comienzo que metoprolol [177], y en el estudio SENIORS, esta diabetes tuvo la misma incidencia en nebivolol que placebo [178]. Cuando comparamos con metoprolol, carvedilol tuvo significativamente menos casos de microalbuminuria y progresión de a proteinuria en hipertensos diabéticos [173], y nebivolol ha demostrado recientemente que mejora la reserva de flujo coronario y la presión ventricular izquierda en el corazón del hipertenso [179]. Cuándo la acción protectora CV del carvedilol y nebivolol en pacientes con insuficiencia cardiaca ocurre también en HTA queda por determinar en un estudio controlado.

### **Tiazidas**

El prominente papel de los diuréticos tipo tiazida en la terapia antihipertensiva, como aparece en el informe JNC-7 [66], es objeto de debate continuo [143, 161]. La evidencia de que el descenso de PA inducida por diuréticos puede reducir los eventos CV es fuerte [161], pero no se puede negar que la mayoría de los metanálisis en los que se han puesto en duda los  $\beta$ -bloqueantes, también han usado tiazidas. Esto hace dificultoso el distinguir el papel de estas dos clases de fármacos por separado. Igualmente, el papel diabético de b-bloqueantes y diuréticos es difícil para discriminar entre ellos, así como cuándo se ha determinado que los diuréticos parecen peores que los b-bloqueantes [157]. Los diuréticos han sido raramente estudiados en profundidad sobre su capacidad para disminuir el daño orgánico, y cuando se han probado frecuentemente han sido inferiores a calcioantagonistas e IECA [165, 180, 181]. Además, todos los amplios estudios que han explorado la tolerancia de varias clases de antihipertensivos en la persistencia en la continuación del tratamiento han encontrado a los diuréticos y b-bloqueantes los componentes menos tolerados [153] o los componentes menos continuados del tratamiento [182, 183]. Finalmente, un metanálisis reciente ha informado resultados beneficiosos con bajas pero no con altas dosis de diuréticos [184]. En resumen, los resultados del ACCOMPLISH (se discutirán en las combinaciones de fármacos preferidas) han aumentado las dudas sobre si los diuréticos son siempre los mejores componentes protectores de la terapia combinada [185].

### **IECA y ARA II**

El concepto de que los IECA pueden ser inferiores a otros agentes antihipertensivos en la prevención de ictus ha ido repetidamente en aumento en base a algunos metanálisis [148, 186] y análisis de metaregresión [187]. También se ha elaborado una hipótesis que apoya la afirmación de que los IECA pueden ser inferiores a los ARA II en la prevención de ictus [188]. Al contrario, también se ha sugerido que los ARA II son

inferiores a IECA en prevención de IAM [189, 190]. Todos estos conceptos, según sus interpretaciones fisiopatológicas, no han sido determinados por los resultados del amplio estudio ONTARGET, que compara directamente los resultados CV bajo tratamiento con IECA (ramipril) o un ARA II (telmisartan) [191]. ONTARGET ha demostrado que telmisartán no es estadísticamente inferior a ramipril en cuanto a incidencia de resultados compuestos incluyendo lo concerniente a resultados cardiacos mayores. También se observó una incidencia similar de ictus con ambos tratamientos. Recientes metanálisis incluyendo antiguos y recientes estudios confirman que IECA y ARA II tienen el mismo efecto preventivo en infarto de miocardio [192, 193].

El beneficio absoluto inducido por la relativamente pequeña reducción de PA producida por ambos tratamientos es más difícil de calcular, ya que el ONTARGET fue llevado a cabo en pacientes de alto riesgo y por razones éticas obvias no podía incluir un brazo comparativo con placebo. Además, es difícil decidir cuándo se ha calculado el beneficio de las comparaciones históricas con el brazo placebo del estudio HOPE [93], realizado algunos años antes, o con el brazo de placebo del TRANSCEND llevado a cabo simultáneamente en pacientes intolerantes a los IECA [108]. Los pacientes del TRANSCEND tratados con placebo tuvieron una ligera menor incidencia de eventos CV que los del HOPE con placebo, probablemente debido a la mayor prevalencia de terapias concomitantes que el HOPE (pero similar a los del ONTARGET) o debido a la alta proporción de mujeres. ONTARGET [191] y TRANSCEND [108] han proporcionado también alguna información adicional de los papeles respectivos de IECA y ARA II en la aparición de diabetes de nuevo comienzo en pacientes de alto riesgo. A pesar de que telmisartán ha demostrado repetidamente poseer actividad PPAR- $\gamma$  [194], la incidencia de nueva diabetes no fue significativamente diferente entre telmisartán y ramipril en el ONTARGET [191] y solo ligera y no significativamente menor incidencia observada en el TRANSCEND [108] y en el PROFESS [91] con respecto al grupo placebo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes estaban también recibiendo otros antihipertensivos que pueden haber oscurecido el efecto específico antihipertensivo de los fármacos experimentados. A pesar de estas consideraciones, la alegación de la actividad PPAR- $\gamma$  del telmisartán y su efecto antihipertensivo permanece sin ser probada.

### **Calcio antagonistas**

Los calcioantagonistas (CA) han sido disculpados de la sospecha de causar un exceso relativo de eventos coronarios por los mismos autores que auspiciaron dicha sospecha [195]. Al contrario, algunos metanálisis recientes [148, 186, 187, 196] sugieren que estos fármacos pueden tener ventajas adicionales en la prevención de ictus, aunque no está claro cuándo se puede deber a efectos protectores específicos o a un ligero mejor control de PA, frecuentemente conseguido en los tratados con CA. Aún no está claro si los CA son menos eficaces en la prevención de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, como aparece en algunos estudios y amplios metanálisis [148, 186].

El reciente metanálisis de Law et al [148], sin embargo, muestra que los estudios en que se ha buscado la diferencia de PA entre un antihipertensivo y control, la eficacia de los CA en prevención de insuficiencia cardiaca fue solo ligeramente menor que otros antihipertensivos (19 versus 24%). La pregunta gira sobre cuanta de esta aparente inferioridad de los CA es una limitación real en su protección CV, el resultado de una dificultad en diagnosticar un problema clínicamente relevante como una insuficiencia cardiaca incipiente, o la consecuencia de los ensayos diseñados para la prevención del uso de diuréticos e IECA (especiales en tratamiento de insuficiencia cardiaca) en pacientes aleatorizados a CA. Es relevante que en estudios en los que un CA era siempre o comúnmente administrado con un diurético (FEVER [75]) o un IECA (ASCOT [197]), no hubo un exceso estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca en el brazo de CA. También se encontró una marcada reducción (39%) en hipertensos en tratamiento antihipertensivo con CA comparado con placebo en el estudio ACTION [96, 198-200].

### **Nuevos antihipertensivos**

Los nuevos fármacos que han incrementado sustancialmente los datos en los 2 últimos años son aliskiren, un inhibidor directo de la renina en el lugar de su activación, que ya está disponible para su uso en Estados Unidos y Europa. Los nuevos datos de aliskiren se pueden resumir como sigue. Primero, aunque la ventaja específica de interferir en la activación directa de la renina no está clara [201, 202], el aliskiren ha demostrado ser efectivo en el descenso de la PAS y PAD en hipertensos que han tomado monoterapia en una dosis diaria. Segundo, el fármaco es eficaz también en combinación con tiazidas, CA, IECA y ARA II [203-205]. Tercero, algunos datos indican que aliskiren puede proteger del daño orgánico subclínico cuando se combina con ARA II. En un estudio en hipertensos diabéticos con proteinuria, esta combinación produce una mayor reducción en excreción de proteína urinaria que la administración de un ARA II solo [206], pero en otro estudio en hipertensos con HVI, la combinación no produce reducción significativa de HVI mayor que la administración de ARA II solo [207]. En un tercer estudio en pacientes con insuficiencia cardiaca, esta combinación fue significativamente superior al ARA II en la producción de reducción de concentración de péptido natriurético auricular [208], un reconocido marcador pronóstico de insuficiencia cardiaca [209]. Queda por saber si los efectos sobre el daño orgánico pueden también obtenerse por incremento de dosis de bloqueantes tradicionales del sistema renina-angiotensina.

Se espera con interés la conclusión de los resultados de estudios actualmente en marcha con aliskiren tanto en monoterapia como combinado. Mientras tanto, la evidencia disponible justifica su uso en HTA, especialmente en combinación con otros grupos farmacológicos. Esto también es apoyado por el favorable perfil de tolerancia del aliskiren. Los principales efectos adversos parecen ser el incremento de diarrea, pero solo en dosis superiores a las recomendadas [203].

Los nuevos antihipertensivos que están actualmente bajo investigación incluyen los donantes del óxido nítrico, inhibidores neutrales de endopeptidasa, agonistas de los AT<sub>2</sub> y los antagonistas de los receptores de endotelina. Aunque sus mecanismos de acción prometen ser efectivos en la bajada de PA y posiblemente protectores de órganos específicos, su fase de investigación está aún muy lejos para poder aplicarlos a la práctica clínica, de forma que comparar sus pros y sus contras con los demás grupos de fármacos es imposible. Una excepción es la de los antagonistas de receptores de endotelina, debido a un componente de esta clase de bloqueantes de receptores ET<sub>A</sub>, el darusentan, que ha sido recientemente probado en pacientes con HTA resistente con ausencia de control de PA en tratamiento con al menos 3 fármacos, incluyendo un diurético. La administración de darusentan como uno de los tratamientos existentes reduce significativamente la media de PA en consulta y en 24 horas en un periodo de 14 semanas, con el doble de porcentaje de pacientes que consiguen control de PA y solo un moderado incremento en la frecuencia de efectos adversos (principalmente edema y retención de sodio) comparado con placebo [210]. Estos resultados son potencialmente importantes ya que la HTA resistente no es un fenómeno de proporciones marginales, pues el número de pacientes que no consiguen control a pesar de múltiples fármacos ronda el 15-20% [211].

### **Es utilizable o engañoso el orden de elección de antihipertensivos en la práctica?**

La guía 2007 especifica el orden de elección de antihipertensivos. Este orden se inició con el JNC I [212] y el informe OMS 1978 [213], y se justificó por el hecho de que pocos agentes disponibles eran diferentes en tolerancia y algunos de ellos solo podían usarse en combinación. Con el desarrollo de otros mejor tolerados, la costumbre del orden ha continuado por buenas razones (necesidad de esperar evidencias de beneficios de los nuevos fármacos) pero también por otras no tan buenas razones, como el interés de las compañías farmacéuticas en tener sus fármacos como "primera elección", o el de los investigadores de ver sus fármacos en primer lugar [152].



### **Cuadro 6. Terapia combinada**

- (1) La evidencia ha ido creciendo sobre que en la mayoría de los hipertensos el control efectivo de la PA solo puede conseguirse con al menos una combinación de dos antihipertensivos.
- (2) La suma de un fármaco a otra clase diferente debería tenerse en cuenta como una estrategia recomendable de tratamiento, en caso de que el fármaco inicial precise ser disminuido debido a la aparición de efectos secundarios o ausencia de bajada de PA..
- (3) La combinación de dos antihipertensivos también puede tener ventajas en el inicio de tratamiento, sobretodo en pacientes de alto riesgo CV en los que sea deseable el control de la PA.
- (4) Cuando sea posible, debería preferirse el uso de combinaciones en dosis únicas (una única píldora) ya que la simplificación del tratamiento es ventajosa para el cumplimiento del tratamiento.
- (5) Como se mencionó en la guía 2007, algunas combinaciones de dos fármacos están disponibles para uso clínico. Sin embargo, la evidencia de resultados de los estudios se ha obtenido particularmente de la combinación de un diurético con IECA, ARAlI o CA, y en recientes ensayos de amplia escala en la combinación IECA/CA. La combinación ARAlI/CA también parece racional y eficaz. Estas combinaciones podrían ser recomendadas para su uso prioritario.
- (6) A pesar de la evidencia de los estudios de reducción de resultados, la combinación b-bloqueantes/diuréticos favorece el desarrollo de diabetes y debería ser desaconsejada, a menos que se requiera por otras razones en pacientes predispuestos. El uso de combinaciones IECA/ARA II presenta una dudosa potenciación de beneficios con un incremento consistente de efectos secundarios importantes. Los beneficios específicos en pacientes nefrópatas con proteinuria (debido a un superior efecto antiproteínúrico) se esperan confirmar en estudios basados en eventos.
- (7) En no menos del 15-20% de hipertensos, el control de PA no se puede conseguir con dos fármacos. Cuando se requieren 3, la combinación más racional parece ser un bloqueante del sistema renina-angiotensina, un CA y un diurético a dosis eficaces.

Sin embargo, una vez de acuerdo (1) en que el mecanismo primario de los beneficios de la terapia antihipertensiva es el descenso de PA per se (2), los efectos de los resultados específicos por causa de varios agentes son similares o se diferencian en poco (3), el tipo de resultados que ocurrirán en un paciente son impredecibles, y (4) todos los grupos de antihipertensivos tienen sus pros y contras (como se resume en las tablas 7 y 8 de la guía de 2007); parece obvio que cualquier propuesta en el orden del uso de los fármacos antihipertensivos en general es innecesario y probablemente engañoso [152]. En la base del esfuerzo por las preferencias de tratamiento que en diversas temporadas han hecho los investigadores han llamado la atención de los medios el que millones de personas pueden morir cada año debido al uso de CA, de b-bloqueantes o de ARAlI. Estas campañas causan perplejidad en los pacientes sobre cuándo los antihipertensivos son beneficiosos o peligrosos. Esta conducta debería ser evitada. Incluso razones de costo, frecuentemente objetadas para justificar la prioridad de prescripción ha sido recientemente debilitadas por la aparición de componentes genéricos en cada clase de agentes antihipertensivos.

La guía europea de 2007 [1], más que incidir en un ranking de inicio decidió preparar una tabla con los fármacos preferidos en condiciones específicas, en base al concepto de que las diferentes clases de fármacos y a veces agentes de igual clase, tienen propiedades que pueden hacerlos más o menos aconsejables en determinadas condiciones.

Esto condiciona la propuesta general de las guías europeas, que de ser “educacional y no prescriptiva

o coercitiva en el manejo de pacientes que pueden diferir ampliamente en sus características personales, médicas y culturales” [1], requiriendo de esta forma decisiones diferentes de las recomendadas por otras guías.

### **Fármacos preferidos**

El cuadro 11 de la guía europea de 2007 [1] es la base para el ranking de agentes para condiciones específicas para el uso general. No se prescribe un agente único en general, pero cada uno de ellos puede ser preferentemente prescrito en cada condición específica [152]. Solo pequeñas diferencias de las indicadas en 2007 deberían considerarse ahora como se discute en una sección específica posterior.

### **Monoterapia y terapia combinada**

El descenso de PA con los criterios de la guía 2007 subraya que, independientemente del fármaco empleado, la monoterapia puede reducir eficazmente la PA en solo un limitado número de pacientes, la mayoría de ellos requieren la combinación de al menos dos fármacos para conseguir el control de la PA [1] ( Cuadro 6). Un reciente metanálisis de 42 estudios ha mostrado que la combinación de dos agentes antihipertensivos de dos clases incrementa la reducción de PA mucho más que doblar la dosis de un solo agente [153]. Es reconocido que la ventaja de la combinación sobre la monoterapia puede parcialmente ser debida al hecho de que cualquier agente usado en monoterapia es ineficaz o escasamente efectivo en cierto

número de pacientes, de forma que su combinación con un agente eficaz en estos pacientes debería inducir una mayor respuesta que doblando la dosis de un agente inefectivo. Sin embargo, aunque es posible que el uso de dos fármacos juntos implique la administración de uno infructuoso, la búsqueda de monoterapia más eficaz en cada paciente dado es metódica y puede disuadir el cumplimiento (aunque la farmacogenética puede en el futuro proporcionar pistas predictivas). Además, hay sinergias fisiológicas y farmacológicas que justifican la mayor efectividad de las combinaciones de fármacos, y esta estrategia parece ser que en la selección de antihipertensivos puede ser incrementada. En una perspectiva de salud pública, parece deseable para prever un incremento sustancial en el uso de tratamiento combinado en la práctica clínica desde la relativamente baja prevalencia de la actualidad [214]. Esto debería ayudar a obtener el objetivo de mejorar sustancialmente el control de PA en los hipertensos dadas las bajas tasas en el mundo [215].

### **Combinación de dos fármacos como primer escalón del tratamiento**

La guía de 2007 [1] recomendó considerar como tratamiento inicial la combinación de dos fármacos cuando los hipertensos tienen una PA alta o son clasificados como de alto riesgo CV debido a la presencia de daño orgánico, diabetes, enfermedad renal o historia de enfermedad CV. Esta recomendación no estaba basada en la evidencia de estudios de morbimortalidad debido a que ningún estudio ha valorado ventajas de forma prospectiva. Esto se basó en el argumento de que [1] la terapia combinada puede reducir la PA en un mayor grado y conseguir el objetivo de PA más rápidamente (2) cuando existen condiciones de alto riesgo en que puede ocurrir un evento en un corto intervalo de tiempo, requiriendo intervenciones protectoras sin un excesivo retraso, (3) en algunos estudios, el efecto protector de la reducción de la PA poco después del inicio del tratamiento hipotensor, y (4) el tratamiento combinado inicial puede asociarse con un menor grado de discontinuación del tratamiento, posiblemente debido a que la discontinuación (un fenómeno extremadamente común [182,183,216]) depende también de la frustración que origina en los pacientes la percepción de la incapacidad para conseguir el control de la PA [217]. En un análisis post hoc del estudio VALUE [109], la tasa de eventos CV fue menos dependiente del tipo de tratamiento en pacientes en los que el control de PA (140/90mmHg) se consiguió en 1 mes. Aunque sugestivos, los datos del VALUE obviamente no proporcionan evidencia indiscutible de la ventaja del control temprano de PA (y así iniciar tratamiento con una combinación de dos fármacos), siendo posible e incluso probable que la respuesta inmediata debería haber sido en bajo riesgo cardiovascular, que podría ser también la razón para la más rápida respuesta de reducción de PA obtenida con el tratamiento.

Para validar la terapia combinada como estrategia de primer escalón al menos en hipertensos de alto riesgo, debería llevarse a cabo un ensayo apropiado comparando control temprano de PA con una combinación de dos fármacos con el control posterior conseguido por monoterapia inicial seguida de una combinación de dos fármacos en los pacientes que lo requieran. Sin embargo, parece dudoso que el tema recoja evidencia en los ensayos, y probablemente la elección entre inicio con monoterapia o combinación pueda ser basada en el conocimiento de los argumentos mencionados anteriormente.

### **Combinaciones preferidas**

Algunos ensayos de amplia escala publicados en los dos últimos años aumentan de forma importante las ventajas y desventajas de algunas combinaciones de 2 fármacos en hipertensión. La nueva evidencia disponible y sus implicaciones en las guías se discute más abajo.

**Combinaciones IECA-diuréticos.** La combinación de un IECA, perindopril, y el diurético indapamida ha mostrado en el estudio PROGRESS tener un efecto mayor en el descenso de PA que el IECA solo y paralelamente un efecto mucho mayor en la prevención de ictus [89]. En el ADVANCE [88], la misma combinación de indapamida y perindopril sobre pacientes diabéticos tipo 2 (en continuación de terapia preexistente) en más de 4 años se siguió de un significativo mayor efecto antihipertensivo que la administración de placebo (diferencia PAS y PAD 5,6 y 2,2 mmHg respectivamente). Esto se asoció con una reducción de incidencia (9%) de complicaciones relacionadas con la diabetes (compuesto final de consecuencias micro y macrovasculares). En resumen, la combinación perindopril-indapamida fue bien tolerada con una frecuencia global de efectos adversos solo ligeramente mayor que la observada en el grupo placebo (>80%), y un alto número de pacientes permanecieron en el grupo de tratamiento activo a través de todo el ensayo. Igualmente, en la mayoría de los pacientes muy ancianos del HYVET [84], la administración de combinación de indapamida-perindopril resultó en una mayor reducción de PA y una menor frecuencia de consecuencias CV y efectos secundarios importantes comparado con placebo.

**Combinaciones IECA-CA** Una combinación de IECA y un CA dihidropiridinico fue la combinación más ampliamente usada en Sys-Eur y Sist.-China [81, 82], y en el HOT [99] para conseguir descenso de PA. El INVEST usó la combinación de verapamil, un CA no dihidropiridinico, y el IECA trandolapril con efectos beneficiosos comparables con la combinación de b-bloqueantes-diurético [111]. La combinación amlodipino-perindopril fué ampliamente usada en el ASCOT, siendo más efectiva en bajar la PA y eventos CV que la combinación de b-bloqueantes-tiazida [197]. En el estudio ACCOMPLISH [185], más de 11 000 hipertensos con un RCV relativamente elevado fueron aleatorizados tras detener el tratamiento previo, para recibir el IECA benazepril más el CA amlodipino o hidroclorotiazida (HCT). A los 3 años de seguimiento, ambos tratamientos redujeron la PA eficazmente, la media de valores de tratamiento fueron 132/74,4 mmHg en el grupo de HCT y 1 mmHg menor (131,6/73,3 mmHg) en el grupo de CA. La frecuencia de efectos secundarios importantes fue limitada y similar entre los dos grupos. Sin embargo, en el grupo de benazepril-amlodipino la incidencia de resultados primarios (compuesto de algunos eventos CV fatales y no fatales) fue un 20% menor que en el grupo de benazepril-HCT, con una reducción significativa también en eventos por causa específica como infarto de miocardio, aunque no por insuficiencia cardiaca. Esto proporciona evidencia a favor de la administración concomitante de IECA y CA que no estaba hasta la fecha disponible. Sin embargo, podría ser prematuro concluir de este estudio que la combinación IECA-CA es intrínseca e invariablemente superior a la combinación de IECA-diurético. En el ACCOMPLISH, la tasa de resultados CV fue menor que el esperado en pacientes de alto riesgo, posiblemente debido al extenso uso de estatinas (68%) antiagregantes (65%) y procedimientos de revascularización (18-20%). Los hallazgos del ACCOMPLISH pueden también depender de la amplia proporción de diabéticos incluidos (60%): es más, en el estudio STAR [218], los hipertensos con empeoramiento de glucosa en ayunas con peor respuesta metabólica al test de carga de glucosa (así como una mayor tasa de diabetes de nuevo inicio) si se trataba con una combinación de bloqueantes del sistema renina-angiotensina y un diurético que si se trataban con la combinación de bloqueantes del sistema renina-angiotensina y un CA.

**Combinación de ARAII con CA o diurético.** Un ARAII ha sido frecuentemente combinado con diuréticos en varios estudios, como el LIFE [219] y SCOPE [83, 220], que han documentado los efectos protectores de esta estrategia de tratamiento. Hasta ahora, no se han llevado a cabo estudios usando la combinación ARAII con CA. Una excepción es el estudio RENAAL, en el que el beneficio de losartán (frente a placebo) en retrasar la progresión de enfermedad renal terminal se comprobó sobre tratamientos que frecuentemente incluían CA [105]. Además, un amplio cuerpo de evidencias

afirman que la combinación de un ARAII con un CA o diurético proporciona una reducción efectiva de PA y una alta tasa de control de PA en varias categorías de hipertensión, tuvo un perfil de tolerancia incluso más favorable que cuando se usó en lugar de IECA (debido a que la tos y angioedema son mucho menos frecuentes) y protege del daño orgánico subclínico [221-223]. La evidencia ha crecido en particular en la combinación de un ARAII con un CA (usualmente amlodipino), que ha demostrado ser capaz de reducir más eficazmente incluso la HTA severa [223-224].

### **Combinaciones de CA con diuréticos o b-bloqueantes**

A pesar del hecho de que pequeños estudios farmacológicos han aumentado las dudas sobre los efectos sinérgicos de añadir un diurético a CA, esta combinación fue incluida en un reciente metanálisis de Wald y cols [153] sin desmerecer la demostración de una mayor bajada de PA en la combinación de CA con otros fármacos comparado con doble dosis de CA en monoterapia. Incluso más importante, la asociación de un CA con un diurético se ha usado en el FEVER, ELSA, y VALUE [75, 166, 225] con mayores beneficios. Ningún ensayo ha explorado la combinación de un CA con un b-bloqueante, pero ha sido la segunda asociación usada en el estudio HOT [99].

**Combinaciones IECA-ARAII.** La guía 2007 [1] no contempla la combinación de IECA y ARAII a pesar de su amplio uso debido a que, aunque a diferentes niveles, actúan con el mismo mecanismo, el sistema renina-angiotensina. La guía 2007, sin embargo, informa algunos resultados en enfermedad renal crónica o pacientes diabéticos [226], la mayoría con proteinuria, alegando un mayor efecto antiproteinúrico que con la administración de un IECA o ARAII solos. El uso amplio de esta combinación ha sido ahora cuestionado por los resultados del ONTARGET [53, 191], en el que la combinación de dosis completas de telmisartán y ramipril redujeron los valores iniciales de PA ligeramente más que uno de los dos componentes por aislados, sin embargo, sin cualquier reducción posterior en resultados CV o renales (excepto proteinuria), y además con un mayor número de efectos secundarios renales y mayor discontinuación del tratamiento. Como se mencionó anteriormente, un análisis post hoc de cambios en PA del ONTARGET [115] ha elaborado la hipótesis de que la excesiva bajada de PA en quienes tenían menos de 130 mmHg basal (espontáneamente o por tratamiento previo) puede haber sido responsable de un exceso más que una reducción de eventos CV.

Una explicación alternativa que ha sido avanzada [63] es que en ONTARGET la terapia múltiple usada ya aportaba estos pacientes de alto riesgo en el nivel de fondo de alto riesgo CV conseguible, y que la combinación de dosis completas de los dos bloqueantes del sistema renina-angiotensina podría no reducir posteriormente el riesgo. Sin embargo, los efectos adversos de la administración de los fármacos fueron libres para manifestarse por sí mismos. Además, las razones discutidas hacen dificultoso extrapolar los hallazgos del ONTARGET en hipertensos a la población general. A pesar de todo, los resultados del ONTARGET no apoyan el uso a largo plazo de esta combinación en HTA y sugiere que su uso en pacientes con proteinuria renal debería ser estudiado posteriormente y de forma más crítica. Un reciente metanálisis de 49 estudios, aunque pequeño y de corto plazo, ha confirmado que la combinación de 2 bloqueantes del sistema renina-angiotensina ha significado mayor efecto antiproteinúrico que ambos componentes solos [227]. Sin embargo, aunque la reducción de proteinuria es frecuentemente considerada como reflejo de renoprotección (p.e. el retraso de la ocurrencia de enfermedad renal terminal) [228], la reducción de proteinuria, particularmente en estudios a corto plazo, no deberían necesariamente ser tomados como equivalentes a la preservación de la función renal y prevención de resultados CV. Un ejemplo de ello son algunos hallazgos del estudio ONTARGET [53] ya discutidos.

En este contexto, debería recordarse que los resultados del único estudio (COOPERATE) que informaba de un efecto protector superior del doble bloqueo del sistema renina-angiotensina en resultados renales [229] han sido cuestionados [230, 231]. También, la amplia cuota de resultados favorable de la administración concomitante de IECA y ARAII aportados en estudios de pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca deberían ser considerados con cautela, ya que los beneficios no se han comprobado en todos los estudios (ausente en VALIANT [232]), o su pequeño tamaño (Val-HeFT [233]) o evidencia solo si se añade la hospitalización a la mortalidad (CHARM [234]). Finalmente, en todos estos estudios, la combinación incrementa marcadamente la incidencia de efectos secundarios como la hiperpotasemia y la elevación de la creatinina sérica.

### **Combinaciones a dosis fija (píldora única)**

Las guías han favorecido el uso de combinaciones de dos antihipertensivos a dosis fijas en una única tableta, debido a que la reducción del número de píldoras que deben tomar diariamente ha demostrado mejorar el cumplimiento [235], que suele ser bajo en HTA. El uso de dosis fijas en combinación de dos fármacos puede directamente seguir a la terapia inicial con monoterapia cuando se añade un segundo fármaco requerido para el control de PA, o como primer escalón cuando un alto riesgo CV hace deseable un control de PA rápido.

Este enfoque es ahora facilitado por la disponibilidad de diferentes combinaciones a dosis fija de los mismos dos fármacos, que minimiza uno de sus inconvenientes, la dificultad para incrementar solo la dosis de uno de los fármacos pero no del otro.

### **Conclusión**

Nuevos y antiguas evidencias apoyan con fuerza el tratamiento combinado como la estrategia más efectiva para controlar la PA, y además recomiendan estrategias basadas en la suma de un fármaco a otro de otra clase distinta al inicial cuando no se consigue el control de PA, a menos que el fármaco inicial necesite cambiarse debido a los efectos secundarios o la ausencia de cualquier reducción de PA. Esto sugiere que la combinación de dos antihipertensivos puede ofrecer ventajas también como tratamiento de primer escalón, sobretodo en pacientes de alto riesgo CV, en los que es deseable el control rápido de la PA. Esto favorece, cuando es posible, el uso de combinaciones de dos fármacos a dosis fija en una sola tableta debido a la ventaja de que supone la simplificación del régimen de tratamiento. Finalmente, advertir del uso de una combinación de IECA y ARAII al menos en pacientes de muy alto riesgo CV como los del estudio ONTARGET. Queda por establecer si la última combinación puede tener un papel beneficioso en pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria o incluso en hipertensos de bajo riesgo.

Debido a que la guía europea 2007 no incluye la combinación IECA/ARAII entre las combinaciones preferidas, el esquema que presentan no parece requerir modificaciones sustanciales en el presente. Debería subrayarse, sin embargo, que la reducción de consecuencias ha sido documentada en ensayos que usaban las siguientes combinaciones: IECA/diuréticos, ARAII/diuréticos, CA/diuréticos e IECA/CA. Estudios completados han usado también b-bloqueantes y diuréticos en asociación, pero es la combinación que con más facilidad induce nueva diabetes en pacientes predispuestos [158].

Finalmente, es importante recordar que no menos del 15-20% de los pacientes necesitan más de dos antihipertensivos para conseguir una reducción efectiva de la PA. La combinación de un bloqueante del sistema renina-angiotensina, un CA y un diurético tiazídico puede ser una combinación razonable de tres fármacos, aunque otras clases, como los beta y alfabloqueantes pueden ser incluidos en algunas circunstancias clínicas.

## Enfoque terapéutico en condiciones especiales

### Anciano

Tanto las guías de 2003 [136] como de 2007 [1] lamentan que, aunque la aplastante evidencia de los beneficios (reducción de consecuencias) de la bajada farmacológica de la PA en ancianos, esta evidencia no es concluyente en pacientes mayores de 80 años o mayores, en los que solo un metanálisis de un limitado número de pacientes de varios estudios [236] y el piloto HYVET [237] estaban disponibles, sugiriendo efectos beneficiosos de morbilidad pero no de mortalidad.

Ahora esta laguna de evidencia ha sido completado con la publicación muy esperada de los resultados del HYVET [84]. En este estudio, 3845 pacientes de 80 o más años en los que la PAS de entrada era de 160 mmHg o más (media 173 mmHg) fueron aleatorizados a recibir placebo o tratamiento activo, consistente en indapamida (1,5 mg al día) y la adición eventual de perindopril (2 y 4 mg diarios) con el objetivo de obtener un valor PAS por debajo de 150 mmHg. La administración del fármaco (con la combinación indapamida/perindopril tomada por tres cuartos de los pacientes) redujo la PA a valores mucho menores que el placebo, esto es 144/78 versus 161/84 mmHg. SE acompañó de un claro punto de corte de beneficios, y de acuerdo a los criterios del comité de seguridad, el estudio fue detenido tras una media de duración de tratamiento menor de dos años. Los efectos beneficiosos consistieron en un 30% de reducción en ictus (justo en la significación estadística) y reducciones estadísticamente significativas en insuficiencia cardiaca congestiva (64%), eventos CV mayores y todas las causas de muerte (21%). Estos resultados indican que incluso en los muy ancianos, el tratamiento antihipertensivo no solo previene eventos mórbidos CV sino que también influye en la prolongación de la vida.

En base a la importante evidencia proporcionada por HYVET [84], las guías pueden ahora recomendar más positivamente que el tratamiento antihipertensivo puede aplicarse a pacientes de 80 o más años. Sin embargo, considerando la avanzada edad de los pacientes en estas recomendaciones, las características de la población HYVET y la naturaleza del estudio debería prestarse alguna atención en orden a no extender las recomendaciones de tratamiento a individuos o en contextos diferentes a los de este estudio. El HYVET reclutó deliberadamente pacientes con enfermedad CV y en buen estado físico y mental, excluyendo individuos enfermos y frágiles que son frecuentes entre los octogenarios. Aunque las alteraciones del control de los baroreceptores ocurren con frecuencia en los muy ancianos [238], los pacientes del HYVET tuvieron valores similares de PA en posición sentado y de pie incluso en tratamiento, confirmando la interpretación de que fueron reclutados individuos particularmente sanos.

El informe de que la incidencia de efectos adversos fue menor en el brazo de tratamiento activo que en el placebo, subraya la excelente tolerancia de los fármacos usados y el hecho de que los efectos adversos eran más probablemente debidos a la hipertensión per se que al tratamiento. No obstante, esto apoya una vez más la alta selección natural de los octogenarios reclutados. Finalmente, la prematura interrupción del estudio en su corta duración (1,8 años) deja sin contestar la pregunta de si los beneficios de los antihipertensivos persistirán algunos años.

En resumen, una recomendación general basada en la evidencia está disponible en la prescripción del tratamiento antihipertensivo en octogenarios de 80 años o más con PAS sobre 160 mmHg con el objetivo de descenderlo por debajo de 150 mmHg, pero debido a diferencias en la salud general de los pacientes muy ancianos, las decisiones sobre el tratamiento deberán tomarse individualmente, y la bajada de la PA debe ser en todo caso gradual y completamente monitorizada por el médico.

Desde la publicación de la guía 2007 se ha añadido alguna información adicional sobre el tratamiento del anciano hipertenso. Se ha publicado un amplio metanálisis prospectivo de ensayos de terapia antihipertensiva mostrando que los pacientes de más de 65 años consiguen el mismo beneficio proporcional con el descenso de PA y no da a entender que las diferentes clases de antihipertensivos son más eficaces en la reducción de resultados en jóvenes o pacientes mayores [239]. La información posterior confirma lo ya apuntado en el 2007 que en el anciano, el tratamiento farmacológico puede ser iniciado con tiazidas, CA, IECA y b-bloqueantes, lo que está en línea con las otras guías en general. El HYVET añade evidencias posteriores del papel de los diuréticos e IECA. Sobre hipertensión sistólica aislada en el anciano hay tres estudios [78, 81, 82] que han usado un diurético [78] y un CA [81, 82], respectivamente, como tratamiento de primera elección.

Como se mencionó anteriormente, una reciente reevaluación de estudios [71] ha subrayado que ningún ensayo de HTA en el anciano [76-85] ha reclutado pacientes con HTA en grado 1 (PAS 140-159 mmHg). Además, en ensayos no controlados con placebo sobre tratamiento antihipertensivo en el anciano [76-84], los valores de PAS en tratamiento fueron menores de 140 mmHg, y el único estudio que comparó la PAS conseguida por debajo y por encima de 140 mmHg [85] fue también el único que demuestra un beneficio de la terapia más intensa, aunque el estudio tuvo poca potencia debido al limitado número de eventos. Aunque no está claramente basado en la evidencia, las recomendaciones de 2007 para iniciar el tratamiento en el anciano acuerdan los mismos criterios usados para jóvenes (PAS 140 mmHg) y los mismos objetivos que en jóvenes puede aún ser considerado como unas recomendaciones prudentes, sobretodo si el tratamiento es bien tolerado. Sin embargo, deberían obtenerse evidencias más firmes con estudios apropiadamente diseñados para este importante problema clínico.

Una reevaluación de recomendaciones de tratamiento en el anciano se presentan en el cuadro 7.

### **Diabetes mellitus**

La reevaluación de los ensayos de tratamiento antihipertensivo en diabéticos [71] ha fortalecido la información proporcionada en la guía 2007, donde claramente muestra que la evidencia a favor de iniciar el tratamiento antihipertensivo en diabéticos con PA normal alta es bastante escasa, y que el objetivo a favor de PAS por debajo de 130 mmHg es casi inexistente. Añadido a la dificultad reconocida de conseguir PAS menores de 130 mmHg en diabéticos [240], la reevaluación crítica de los datos de los estudios sugieren que las recomendaciones comúnmente aplicadas a todos los hipertensos para bajar la PAS con límite en 140 mmHg, es aplicable también para los diabéticos. Más complicada es la decisión sobre el inicio de terapia farmacológica cuando los valores están aún en rango normal alto. Si retrasamos el tratamiento debido a que la ausencia de evidencias sólidas parece legitimarlo, también parece razonable darlo debido a la consideración de que los datos muestran prevención de la progresión o indicios de regresión del daño orgánico, sobretodo microalbuminuria, especialmente ominosa en el diabético debido a que refleja un mayor riesgo de enfermedad renal terminal y eventos CV [241]. En este contexto, los resultados del estudio ADVANCE son interesantes debido los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la albuminuria y proteinuria comprobados en niveles de PA normotensos, aunque la normotensión fue frecuentemente conseguida por el uso previo de antihipertensivos, con un punto de corte de reducción en la aparición de nueva microalbuminuria (21%) [123]. Esto aumenta la evidencia de que los antihipertensivos ejercen una influencia preventiva primaria sobre la nefropatía diabética [86, 242, 243]. Sin embargo, el problema crucial de cuando iniciar tratamiento antihipertensivo en diabéticos con PA normal alta cuándo el objetivo de PA debería ser menor que el recomendado en los hipertensos en general, debería estudiarse con ensayos de intervención bien diseñados.

En cuanto qué antihipertensivo usar preferentemente en diabetes, la guía 2007 basa su recomendación en cualquier agente capaz de bajar eficazmente la PA desde la evidencia de un amplio metanálisis que mostró equivalencias de los antihipertensivos pertenecientes a varias clases en la prevención de resultados CV en diabetes [186]. Esta recomendación se dio junto a la del uso de combinaciones de fármacos que incluyan un bloqueante del sistema renina-angiotensina debido a su particular efectividad en la excreción de proteínas renales y la preservación de la función renal a largo plazo.

El único estudio amplio exclusivamente dedicado a los diabéticos después de 2007, el estudio ADVANCE [88], usó la combinación de un diurético, indapamida, y un IECA, perindopril, frecuentes en la lista de antihipertensivos preexistentes que producen algún descenso posterior de PA asociado con una significativa aunque modesta reducción (9%) en el objetivo combinado de complicaciones macro y microvasculares, una significativa reducción (14%) en mortalidad por todas las causas y una también significativa (21%) reducción de resultados renales, como proteinuria, microalbuminuria, doble creatinina sérica, diálisis y trasplante renal. El ACCOMPLISH, aunque no totalmente dedicado a diabetes, incluyó un 60% de diabéticos entre los más de 11 000 pacientes reclutados. El estudio compara un IECA, benazepril, asociado a un CA, amlodipino, o a un diurético, HCT, e informó superioridad de la combinación IECA/CA [185].

Aunque las complicaciones microvasculares dependientes de la diabetes están todas relacionadas con la PA en un amplio rango de valores [244], el tratamiento antihipertensivo parece afectarlo de diferente forma. La reducción de PA tiene un pronunciado efecto protector en las complicaciones renales (ver sección de enfermedad renal). Sin embargo, no parece afectar sustancialmente a la neuropatía [245], así como los datos sobre las estrategias del descenso de PA en la protección de los ojos no son consistentes. Hace algunos años, el estudio UKPDS [246] informó de una reducción de incidencia de varias lesiones oculares (e intervenciones oculares) en diabéticos tipo 2 hipertensos bajo ajustados frente a aquellos no ajustados controles estándar de la PA, fortaleciendo las conclusiones favorables señaladas por estudios previos pequeños o no controlados [86, 247, 248]. Sin embargo, la reducción de PA ha sido no significativa en sus efectos beneficiosos con una combinación IECA/diurético en las complicaciones oculares recientemente aportado en hipertensos diabéticos tipo 2 del ADVANCE [88, 249], y datos sustancialmente negativos también han resultado del ensayo DIRECT en normotensos diabéticos tipo 2 en los que la PA fue reducida por un ARAII [250]. Es interesante la inconsistencia entre estudios antiguos y recientes sobre el efecto del ajuste del control de glucosa en las complicaciones oculares, con informes favorables del UKPDS [251] y algunos negativos del ADVANCE [249]. Queda por demostrar cuándo hay un efecto protector del control de PA y la glucosa en retinopatía diabética, que puede observarse solo en las primeras fases de la enfermedad más que en la progresión de retinopatía.

Las recomendaciones del manejo antihipertensivo en diabéticos se resumen en el cuadro 8.

### **Cuadro 7. Tratamiento antihipertensivo en el anciano**

- (1) Desde la publicación de las últimas guías, la evidencia de amplios metanálisis de ensayos publicados confirman que en el anciano, el tratamiento antihipertensivo es altamente beneficioso. Los beneficios proporcionados en los pacientes mayores de 65 años no es menor que en los más jóvenes.
- (2) Los datos de los metanálisis no apoyan la afirmación de que las diferentes clases de antihipertensivos difieren significativamente entre si en su habilidad para descender la PA y ejercer protección CV, tanto en jóvenes como en ancianos. La elección de los fármacos a emplear no debería guiarse por la edad. Tiazidas, IECA, CA, ARAII y b-bloqueantes pueden considerarse de inicio y mantenimiento también en ancianos.
- (3) En el anciano, los resultados de los ensayos solo han dirigido los pacientes con una PAS de entrada de al menos 160 mmHg, y en ningún estudio en el que el beneficio mostró conseguir medias menores de 140 mmHg. Son necesarias más evidencias dirigidas a menores valores de entrada y a conseguir menores cifras con el tratamiento, pero el sentido común sugiere que en el anciano también puede iniciarse tratamiento cuando la PAS es mayor de 140 mmHg y se puede disminuir hasta esa cifra, tratamiento que debe proporcionarse con particular atención a los efectos adversos, potencialmente más frecuentes en el anciano.
- (4) En variación de las guías previas, ahora hay evidencia de un ensayo de resultados (HYVET) que informa que el tratamiento antihipertensivo tiene beneficios también en pacientes mayores de 80 años. Los antihipertensivos deberían ser continuados o iniciados cuando los pacientes llegan a los 80. Debido a que los pacientes del HYVET estaban en general en buenas condiciones, la extensión de que sus datos puedan ser extrapolados a octogenarios más frágiles es incierto. La decisión de tratar debería tomarse individualmente, y los pacientes deberían siempre ser monitorizados durante y después de la fase de titulación del tratamiento.

### **Cuadro 8. Tratamiento antihipertensivo en diabéticos**

- (1) En diabéticos, el tratamiento antihipertensivo debería siempre iniciarse cuando la PA es de 140/90 mmHg o mayor. El inicio del tratamiento en el rango normal alto no es actualmente apoyado por los resultados de la evidencia de los estudios. No obstante, puede ser recomendado particularmente cuando está presente la microalbuminuria, por la evidencia de su favorable efecto sobre la regresión y progresión de este signo de daño orgánico.
- (2) El objetivo tradicionalmente recomendado en diabetes, menor de 130/80 mmHg tampoco es apoyado por los resultados de la evidencia de los ensayos, y además han sido muy difíciles de conseguir en la mayoría de los pacientes. Así, parece razonable recomendar una reducción razonable de PA sin indicación de un objetivo que no está demostrado.
- (3) Los metanálisis de los ensayos disponibles muestran que en diabetes, todas las clases de antihipertensivos protegen de las complicaciones CV, probablemente debido al efecto protector del descenso de PA por sí mismo. Pueden así, ser considerados todos para el tratamiento.
- (4) En diabetes, el tratamiento combinado suele ser necesario para una bajada efectiva de PA. Siempre debería incluirse un bloqueante de los receptores de renina-angiotensina debido a la evidencia de su superior efecto protector sobre el inicio o la progresión de nefropatía.
- (5) En hipertensos diabéticos, el ajuste del control de glucosa (HbA1C hasta 6,5%) es beneficioso, particularmente en las complicaciones microvasculares. Pruebas recientes sugieren que la combinación efectiva de un buen control de PA y glucosa incrementa la protección, sobre todo en los riñones.
- (6) El control ajustado de la glucosa no debería ser abrupto y los pacientes deberían ser seguidos estrechamente debido al incremento del riesgo de episodios hipoglucémicos severos.
- (7) Las complicaciones microvasculares de la diabetes en diferentes órganos son distintamente afectados por el tratamiento. Los antihipertensivos ejercen un mayor efecto protector sobre las complicaciones renales, mientras que las evidencias de un efecto similar a nivel ocular o neuronal es menos consistente.

### **Enfermedad renal**

Como se mencionó en secciones previas, en los dos últimos años, se han acumulado evidencias posteriores a favor de perseguir la reducción de microalbuminuria y proteinuria, principalmente con bloqueantes del sistema renina-angiotensina, para reducir la enfermedad renal terminal y eventos CV. Un análisis post hoc del estudio RENAAL indica que la incidencia de enfermedad renal terminal muestra una relación independiente con la reducción de PAS y albuminuria, sugiriendo que la mejoría de los resultados renales en pacientes con nefropatía diabética puede requerir una estrategia doble, persiguiendo tanto la PA como la albuminuria [228]. También, en los diabéticos tipo 2 del ADVANCE la excreción de proteína urinaria (tanto en valores basales como en tratamiento) ha informado que están muy relacionados con los resultados primarios del estudio (eventos macro y microvasculares) [18]. Por el contrario, el ONTARGET ha informado recientemente que la combinación de dosis completas del IECA ramipril y el ARAII telmisartán, sin embargo, reduciendo la PA unos pocos mmHg más que la terapia con ramipril o telmisartán e influenciando el progreso de proteinuria a una pequeña aunque significativa mayor extensión, se acompañó de una mayor incidencia de consecuencias renales (generalmente diálisis aguda y el doble de creatinina sérica) y no posteriores reducciones de consecuencias CV [53, 191]. Como se mencionó en la sección previa, solo una minoría (4%) de los pacientes del ONTARGET tenían aumento

de proteinuria basal, mientras que el empeoramiento de las consecuencias renales ocurrieron generalmente en pacientes sin micro o macroalbuminuria basal, en los que los cambios en excreción de proteína urinaria podrían diferir solo en un grado menor [53]. Finalmente, los cambios en excreción de proteína urinaria eran pequeños y las diferencias entre tratamientos en resultados renales fueron bastante infrecuentes (2,03; 2,21 y 2,49% con ramipril, telmisartán y la combinación, respectivamente). Ahí, los pacientes del ONTARGET pudieron apenas ser comparados con las cohortes de nefropatía más severa en las que fue generalmente investigado el papel de la excreción de proteína en la predicción de enfermedad renal terminal. Cuando se estudiaron los efectos del telmisartán frente a placebo en el estudio TRANSCEND [108] se encontraron diferencias no significativas en lo concerniente al filtrado glomerular en la enfermedad renal terminal [252]. No hay datos de consecuencias renales del PROFESS [91], que también comparó telmisartán con placebo. La guía 2007 [1] comparte con otras guías [66, 253] la recomendación de reducir la PA bajo 130/80 mmHg en pacientes renales, pero se reconoce que la evidencia de los estudios con pacientes renales aleatorizados a más frente a menos intensa bajada de PA era escasa. Desde entonces se han acumulado pequeñas evidencias en pro o con este objetivo de PA. En los 2 últimos años no se han completado análisis en pacientes con disfunción renal, y en ningún caso la PAS se llevó por debajo del objetivo de 130 mmHg.



Un metanálisis de estudios controlados y aleatorizados de bajada de PA en pacientes en diálisis sí es de interés: El tratamiento hipotensor se asoció a una reducción significativa de eventos CV (29, mortalidad por todas las causas (20%) y mortalidad CV (29%) para una diferencia PAS/PAD versus control de 4,5/2,3 mmHg [254].

Lamentablemente, no se proporcionó información sobre los valores absolutos conseguidos con tratamiento, aunque el hallazgo de que los efectos protectores eran significativos solo en el grupo de hipertensos puede sugerir que los valores de PA en tratamiento no eran particularmente bajos. La cuestión se complicó posteriormente por el extenso uso de los bloqueantes del sistema renina-angiotensina en los pacientes renales. Se piensa que estos fármacos poseen efectos específicos de protección renal, que hacen el efecto atribuible de reducción de PA más dificultoso de aclarar.

### **Enfermedad cerebrovascular**

#### **Ictus y accidente isquémico transitorio (AIT)**

Se ha apuntado que los resultados del estudio PROGRESS, aunque mostraron claramente los beneficios del descenso de la PA en pacientes con eventos cerebrovasculares [89], no puede tomarse como un apoyo a la recomendación para iniciar tratamiento hipotensor en pacientes CV con PA en el rango normal alto, ya que en este estudio los beneficios solo se vieron con una PAS basal de 140 mmHg y superiores, y en los que frecuentemente ya estaban en tratamiento antihipertensivo [90]. Los datos del PROGRESS no pueden tomarse como un apoyo a objetivos por debajo de 130 mmHg, ya que la media conseguida con el tratamiento más intenso fue de 132 mmHg. Sin embargo, el estudio mostró que una PAS de 132 en tratados era mayor que una PAS de 141 mmHg en tratados, es decir, la PAS media de los pacientes con placebo. En otro estudio que mostró el primero los beneficios de la bajada de PA en pacientes con enfermedad cerebrovascular, el PATS [255], los valores PAS continuaron demasiado altos (143 y 149 mmHg en las ramas de tratamiento activo y placebo respectivamente) para clarificar cuando iniciar tratamiento y hasta qué niveles debería bajarse la PA en pacientes cerebrovasculares. Igual ocurrió en el estudio ACCESS [256]. Finalmente, no se puede negar que la cuestión ha sido más confusa posteriormente por la reciente publicación de los resultados negativos del PROFESS [91]. En este largo estudio, en pacientes con ictus o AIT previos, se bajó la PA hasta 136 mmHg añadiendo telmisartán, más que hasta 140 añadiendo placebo, no se acompañó de ninguna reducción significativa en recurrencia de ictus o eventos CV mayores.

Se han hecho varias interpretaciones para estos hallazgos inesperadamente negativos: la pequeña diferencia, en línea con la evidencia del PROGRESS en el que la pequeña diferencia de PA en los pacientes en monoterapia también falló en la reducción significativa de resultados, la corta duración del seguimiento (solo 2,5 años), el uso frecuente de terapia concomitante (todos los pacientes tomaban antiagregantes y la mitad de ellos hipolipemiantes), el alto abandono de pacientes durante el tratamiento y el inicio del tratamiento muy cercano a la calificación del evento cerebrovascular. El hecho es que el PROFESS no ha ayudado realmente a aclarar los problemas sobre el tratamiento antihipertensivo del paciente cerebrovascular. Una cuestión que continúa en duda es la PA óptima a mantener durante la fase aguda del ictus. Los resultados de un pequeño estudio, el Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke (CHHIPS), sugiere un impacto beneficioso con la administración de lisinopril o atenolol en pacientes con ictus agudo y una PAS mayor de 160 mmHg [257], pero muchas de las dudas actuales quedan por aclarar.

#### **Disfunción cognitiva y demencia**

La guía de 2007 enfatizó la importancia de aclarar mejor el papel de la PA alta y el tratamiento hipotensor en el desarrollo de disfunción cognitiva y demencia pero los conocimientos disponibles eran escasos y confusos [1]. Pocas evidencias han aparecido en los 2 últimos años, excepto por los resultados del HYVET en hipertenso octogenarios. Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron analizados al inicio y cada año durante el tratamiento por medio del Mini-Mental State Exam (MMSE), y los que tenían puntuaciones menores de 24 o por más de tres puntos cada año eran valorados de nuevo para evaluar posible incidencia de demencia. Los resultados mostraron una tendencia no significativa de reducción de déficit cognitivo y demencia con tratamiento activo (Odds ratio 0,86 con 95% intervalo de confianza de 0,67-1,09) [258]. Así, los resultados del HYVET no ayudaron a clarificar las dudas, pero las características del estudio no han sido bien seguidas para la investigación de demencia: en efecto, al inicio, todos los individuos eran sanos y con una buena función cognitiva y, en particular, la corta duración del seguimiento (solo 2 años) no permitió valorar el lento desarrollo de condiciones como el déficit cognitivo. La relación entre PA alta, terapia antihipertensiva y descenso cognitivo es un problema importante que precisa estudios posteriores, aunque debería reconocerse que estos estudios son dificultosos de diseñar y llevar a cabo. En este contexto, es prometedor pero no concluyente, que un metanálisis que incluye al HYVET y otros ensayos controlados con placebo

muestren una pequeña y significativa reducción en la incidencia de demencia (13%) en los pacientes con tratamiento activo [258].

### **Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca**

Ya ha sido extensamente discutido cuándo las actuales recomendaciones para bajar la PA por debajo de 130 mmHg en pacientes con enfermedad coronaria concomitante están bien fundamentadas. Se ha apuntado que algunos de los ensayos recientes que anotan la posibilidad de que los valores de PA conseguidos están asociados con mayor incremento de descenso del riesgo de resultados CV [113, 115] son post hoc con limitaciones bien conocidas. Se ha reconocido también que una reevaluación de todos los estudios de antihipertensivos en pacientes coronarios ha proporcionado evidencias contradictorias sobre la presencia o ausencia de beneficios al bajar la PAS más de 130 mmHg [71]. Hasta que se pruebe por evidencias firmes en nuevos estudios parece razonable bajar la PAS en un rango entre 130-139 mmHg en pacientes coronarios. La impotencia para reducir significativamente la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada en el estudio I-PRESERVE [259] se ha descrito anteriormente. Aunque este tipo de insuficiencia cardiaca está más frecuentemente relacionada con la HTA, en el I-PRESERVE la aleatorización al ARAII irbesartán o a placebo, en más de 4 000 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección mayor de 0,45 (88% de ellos tuvieron historia de HTA) no mostró ninguna diferencia en el objetivo primario de muerte por cualquier causa de hospitalización de causa CV ni en el objetivo secundario de un compuesto de eventos de insuficiencia cardiaca. Esto ocurrió a pesar de una diferencia de 3,5/2,0 PAS/PAD a favor de irbesartán. Los resultados negativos del I-PRESERVE, sin embargo, deberían ser observados en el contexto de un complejo diseño de estudio, en el que se mantuvo con un fondo de terapia antihipertensiva intensiva, incluyendo un 25% de IECA (39% durante el estudio) y la PA inicial fue solo de 136/79 mmHg, de forma que habría que preguntarse si el descenso de la PAS muy por debajo de 140 mmHg aporta algún beneficio posterior. Debería anotarse que el 59% de los pacientes del I-PRESERVE tomaban antiagregantes, el 19% anticoagulantes y el 30% hipolipemiantes. La eficacia de los ARAII en la prevención de insuficiencia cardiaca ha producido también alguna discusión tras los resultados de los estudios TRANSCEND [108] y PROFESS [91]. En ambos, controlados y aleatorizados a placebo o telmisartán no se redujo la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca por debajo de la ocurrencia en el placebo. En el ONTARGET [191], el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue menor (aunque no significativamente) con ramipril que telmisartán. Sin embargo, el riesgo de insuficiencia cardiaca fue bastante bajo y no se pueden sacar conclusiones en el presente.

### **Fibrilación auricular**

La guía de 2007 resume las evidencias de análisis post hoc de insuficiencia cardiaca [233, 260, 261] y ensayos de HTA [262, 263] mostrando una mayor evidencia de nueva fibrilación auricular en los pacientes que recibían ARAII (en un estudio [260] un IECA). Mientras advierten sobre el posible error de los análisis post hoc, ninguna de las guías sugieren los ARAII ni IECA como preferidos en hipertensos con riesgo de desarrollar fibrilación auricular. Una explicación convincente fue la asociación entre ampliación auricular e HVI, los efectos favorable de los bloqueantes del sistema renina-angiotensina en las alteraciones cardiacas y entre la regresión de HVI y reducción de fibrilación auricular de nuevo comienzo [49, 264]. Sin embargo, los datos acumulados desde entonces no apoyan consistentemente esta recomendación. Aunque en el ONTARGET [191] la fibrilación auricular nueva fue ligeramente menos frecuente con telmisartán que con ramipril, las comparaciones con placebo en el TRANSCED [108] y PROFESS [91] podrían no confirmar un efecto protector de este ARAII sobre la fibrilación auricular de nuevo comienzo. En el TRANSCEND, la Odds ratio fue de 1,02, y en el PROFESS la discontinuación del tratamiento para fibrilación auricular ocurrió en 81 pacientes en el grupo de telmisartán y 50 en el de placebo. En I-PRESERVE [259], la arritmia auricular apareció en 77 pacientes con irbesartán y 68 con placebo. La guía 2007 también informa de los resultados de pequeños estudios que sugerían que los ARAII pueden ejercer un efecto favorable en la fibrilación auricular recurrente en pacientes con episodios previos de esta arritmia [265, 266]. En esta misma línea, enalapril ha aportado facilitar el mantenimiento del ritmo auricular tras el tratamiento de conversión [267]. Sin embargo, las guías enfatizan el pequeño número de pacientes en estos estudios y concluyen hay que esperar más información de ensayos específicos con suficiente poder estadístico. Dos ensayos específicos se han completado recientemente (CAPRAF [268], GISSI-AF [269]) y sus resultados no apoyan los efectos protectores de los ARAII sobre la recurrencia de fibrilación auricular. En GISSI-AF, 1442 pacientes (85% con historia de HTA) habían tenido al menos dos episodios de fibrilación auricular en los 6 meses previos, necesidad de conversión DC y frecuentemente tratados con IECA y antiarrítmicos de clases I y II, fueron aleatorizados a valsartán (hasta 320 mg/día) o placebo y seguidos por un periodo medio de 223 días. La incidencia de al menos un episodio de fibrilación auricular con valsartán fue 51,4% y 52,1% en placebo (Odds ratio de al menos un episodio de fibrilación auricular de 51,4% en valsartán y 52,1% en placebo (hazard ratio 0,99, p1/40,84)). Un reciente metanálisis de todos los estudios de prevención secundaria de fibrilación auricular con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona parece indicar, sin embargo, beneficios globales de esos agentes. (R. Schmieder et al., personal communication).

Un último punto merece una mención. En un reciente metanálisis [270] que incluía alrededor de 12 000 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, y por tanto en alto riesgo de fibrilación auricular, se encontró que los b-bloqueantes reducían significativamente (sobre un 27%) la incidencia de fibrilación auricular. Una historia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca sistólica puede ser una indicación específica para usar los b-bloqueantes.

### **Hipertensión en la mujer**

Este aspecto merece un breve comentario debido a la reciente publicación de un Nuevo metanálisis del Blood Pressure Lowering Treatment Trialist´ Collaboration, que investiga los beneficios de los antihipertensivos en hombres y mujeres [271]: tanto el descenso de PA como la reducción de consecuencias era similar en ambos sexos y no se detectaron diferencias relacionadas con el género en la respuesta a varias clases de antihipertensivos.

### **Hipertensión y disfunción eréctil**

La disfunción eréctil es una condición prevalente en hipertensos y un predictor de futuros eventos CV. El cribado y tratamiento de la disfunción eréctil mejora el manejo de los factores de riesgo CV. Tras iniciar la terapia con inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE), los pacientes tienen más probabilidad de tomar antihipertensivos y mejorar el control de la PA [272]. Los antiguos fármacos antihipertensivos (diuréticos, b-bloqueantes y fármacos de acción central) ejercen efectos negativos mientras que los nuevos fármacos tienen efectos negativos o neutrales (CA, ECA, ARAII, nebivolol) [273].

### **Tratamiento de los factores de riesgo asociados Agentes hipolipemiantes**

El beneficio de combinar una estatina con antihipertensivos en hipertensos está bien establecido por el estudio ASCOT-LLA [274], como se resume en la guía de 2007 [1]. Los resultados negativos obtenidos con otra estatina en el estudio ALLHAT [275] se pueden atribuir al insuficiente descenso del colesterol total (11% en ALLHAT frente al 20% del ASCOT). Posteriores análisis del ASCOT han mostrado que la adición de una estatina a amlodipino puede reducir las consecuencias CV primarias incluso más marcadamente que la suma de una estatina al atenolol [276, 277]. Los efectos beneficiosos de la administración de estatinas a los pacientes con eventos CV previos han sido fortalecidos por los hallazgos del estudio JUPITER [278], que muestran que el descenso del colesterol LDL en 50% de pacientes con valores basales menores de 130 mg/dl (3,4 mmol/l), pero con proteína C reactiva elevada (PCR) reduce los eventos CV en 44%.

En conclusión, la recomendación de las guías de 2007 al considerar las estatinas en hipertensos con un riesgo de eventos CV a 10 años mayor del 20% pueden renovarse, pero el estudio JUPITER [278] sugiere que los beneficios de las estatinas se pueden observar también en pacientes con PCR elevada y en moderado riesgo CV (sobre el 15% de eventos CV en 10 años).

### **Terapia antiagregante**

Se ha publicado recientemente un amplio metanálisis de importantes resultados CV y sangrados mayores en seis ensayos de prevención primaria (95 000 individuos de bajo riesgo CV, 660 000 personas/año) y 16 ensayos de prevención secundaria (17 000 individuos de alto riesgo CV, 43 000 personas/año) que compara a largo plazo la aspirina frente a control [279]. En los ensayos de prevención primaria, la asignación de aspirina produce una reducción significativa de 12% en eventos CV importantes (la mayoría infarto de miocardio no fatal). Sin embargo, como consecuencia del descenso global de riesgo de los individuos, la reducción de la cantidad absoluta de eventos del 0,06 por 100 pacientes/año, fue contrarrestado por un incremento absoluto de sangrados mayores gastrointestinales y sangrado extracraneal de 0,03 sangrados por 100 pacientes/año. En los ensayos de prevención secundaria, la asignación de aspirina produce una mayor reducción absoluta de eventos CV importantes (1,5 eventos por 100 pacientes/año). Aunque pocos estudios de prevención secundaria aportan incidencia global de sangrado, los datos de los estudios informan sangrados que sugieren un exceso de sangrado extracraneal no mayor de 0,2 eventos por 100 pacientes/año. Se puede concluir, no obstante, que aunque la administración de aspirina tiene un claro índice beneficio/riesgo en pacientes con enfermedad CV, hay solo un minúsculo exceso de beneficio sobre el riesgo en los pacientes de bajo riesgo incluidos en los ensayos de prevención primaria.

Por supuesto, la división entre prevención primaria y secundaria es artificial y arbitraria, y los individuos que aún no han experimentado eventos CV pueden estar en muy diferentes niveles de riesgo total. Se ha prestado atención a los posibles beneficios de la aspirina en pacientes con diabetes pero libres aún de enfermedad CV. En los hipertensos con diabetes en el estudio HOT, la reducción de consecuencias CV por la aspirina no encuentra significación estadística [280, 281], ni se vió un beneficio claro en diabéticos de otros estudios [281]. Además, recientes hallazgos de un amplio estudio de prevención primaria sobre diabéticos de Japón podrían mostrar solo que bajas dosis de aspirina se asociaron a una reducción no significativa de consecuencias CV [282]. Por lo tanto, los beneficios de la terapia antiagregante en diabéticos queda por establecer. Los hallazgos del HOT de que el mayor beneficio de bajas dosis de aspirina y el mayor beneficio/riesgo ocurrido en pacientes con creatinina mayor de 1,3 mg/l [280] ha sido posteriormente elaborado por estimación del FGe y calculando los efectos de aspirina versus placebo en tres grupos con FGe 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> o más, 45-59 ml/min 1,73 m<sup>2</sup> y menor de 45 ml/min.

Hubo una tendencia significativa en incremento de reducción de eventos CV mayores y muerte con empeoramiento progresivo de FGe, la reducción fue particularmente marcada en hipertensos con FGe menor de 45 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>. En este grupo de pacientes el riesgo de sangrado fue modesto comparado con los beneficios CV [283].

En conclusión, las prudentes recomendaciones de la guía 2007 pueden confirmarse: la terapia antiagregante, en particular las bajas dosis de aspirina, debería prescribirse en los hipertensos con eventos CV previos; también puede ser considerada en hipertensos sin historia de enfermedad CV con función renal reducida o con alto riesgo CV. En pacientes que reciben aspirina debería prestarse especial atención al incremento de la posibilidad de sangrado, sobretodo gastrointestinal.

### **Control glucémico**

La guía 2007 revisó los datos del objetivo de glucosa y valores de HbA1c a conseguir en pacientes diabéticos, un problema de importancia práctica debido a la alta y prevalente asociación de diabetes tipo 2 con HTA [1]. Indican un ajustado control de glucosa, valores menores de 6,0 mmol/l (108 mg/dl) y HbA1c menor de 6,5% sería deseable al menos para minimizar las complicaciones macro y microvasculares relacionadas con la glucosa, como se muestra en estudios observacionales [1, 284]. Desde entonces, se han publicado dos ensayos aleatorizados de amplia escala, ADVANCE y ACCORD, enfocados en los efectos de un control ajustado versus normal de glucosa en diabéticos tipo 2 con resultados inconsistentes [285, 286]. En el ADVANCE, el diseño factorial incluyó la valoración de los efectos de control ajustado de glucosa (objetivo HbA1c < 6,5%) con la administración de gliclicida-MR y otra media farmacológica disponible versus control estándar de glucosa en pacientes con o sin administración adicional de la combinación indapamida /perindopril como se mencionó en secciones previas. En pacientes con control ajustado de glucosa, la media de HbA1c de los tratados fue de 6,5%, un valor definitivamente menor que el visto en el grupo de tratamiento estándar (7,3%). Se acompañó de una significativa aunque modesta reducción (10%) en el objetivo compuesto primario (eventos micro y macrovasculares) del estudio, que fue totalmente debido a las reducciones del component microvascular, ya que los objetivos macrovasculares no mostraron ninguna diferencia significativa entre los grupos. En ACCORD, el objetivo de HbA1c a menos de 6,0%, que dejó a 6,5% la media de valores de HbA1c alcanzados por los pacientes en control estricto de glucosa (versus 7,5% en el grupo de comparación).

Esto se asoció con una reducción en la incidencia de infarto de miocardio, que estuvo acompañado sin embargo por un marcado y significativo incremento (35%) en mortalidad por todas las causas, resultando el brazo de control estricto de glucosa en una terminación prematura. Las razones para los diferentes resultados de los dos estudios no están claros, aunque la hipótesis más probable parece ser que, comparado con el ADVANCE, el control estricto de la glucosa en ACCORD se obtuvo con mucha más rapidez (menos de 6 meses frente a 2 años) por un uso de antidiabéticos más amplio (tiazolidindionas 91,7 versus 16,8%, insulina 77,3 versus 40,5% y metformina 86,6 versus 73,8%), que podrían haber favorecido los eventos relacionados con la hipoglucemia como demuestra indirectamente el excesivo alto número de episodios de hipoglucemia aportados por el control estricto de glucosa comparado con el grupo control.

Los objetivos de glucosa recomendados en la guía 2007 [1] pueden así permanecer sin cambio, aunque con la advertencia de que el control estricto de glucosa debería perseguirse probablemente con suavidad desaconsejando valores de HbA1c por debajo de 6,5%. Posteriores apoyos de estas firmes recomendaciones los proporciona los hallazgos del estudio ADVANCE, que en el grupo de control estricto de glucosa se combinó con un control intensivo antihipertensivo, la magnitud de los efectos beneficiosos fue significativamente mayor debido a una tasa reducida de mortalidad por todas las causas y de microalbuminuria de nuevo comienzo [287]. Debería enfatizarse que en un reciente metanálisis de datos reunidos de cuatro estudios aleatorizados que analizaron el control estricto de la glucosa (ADVANCE, ACCORD, UKPDS y VADT) [285, 286, 288, 289], este grupo mostró un riesgo de episodios de hipoglucemia severa en unas 2,5 veces más que el grupo bajo una estrategia de control estándar de glucosa [290]. Hay que anotar, por tanto, que el control estricto de glucosa debe realizarse bajo una estricta monitorización de los pacientes.

### **El problema de la polipíldora**

Un reciente estudio [291] ha probado los efectos en varios factores de riesgo CV de una píldora conteniendo tres fármacos antihipertensivos (IECA, b-bloqueante y diurético), una estatina y aspirina a bajas dosis en individuos libres de enfermedad CV pero con factores de riesgo CV. Al final de las 12 semanas de tratamiento hubo una reducción en PA, colesterol sérico y tromboxano 2 (como índice de acción antiagregante), como se esperaba de los efectos de los componentes de una única polipíldora. Tampoco hubo incremento de efectos secundarios debido a componentes individuales cuando se tomaban juntos en una sola pastilla. Debería anotarse, sin embargo, que las razones por las que ha sido desarrollada la polipíldora no es una razón para juntar algunos fármacos para facilitar el tratamiento en pacientes de muy alto riesgo que requieran múltiples terapias [292].

La razón para la polipíldora, anunciada por Wald and Law (que han patentado el concepto), es que la polipíldora contiene todos los tipos de agentes que han mostrado capacidad de reducción del riesgo CV en más del 80% en todos los individuos y debería ser tomada por todos los individuos de 55 años y mayores, independientemente de su enfermedad CV previa [293]. Esto puede criticarse por varios aspectos: como se ha informado previamente, la aspirina en individuos de bajo riesgo solo aporta pequeños beneficios CV contrarrestados por el exceso de sangrado [279]; los antihipertensivos solo bajan la PA en normotensos muy moderadamente (como también se ha encontrado en el estudio de polipíldora [291]), las estatinas son generalmente bien toleradas pero a veces se acompañan de eventos adversos serios; y además, la extensión de los beneficios en individuos sin ningún factor de riesgo no está demostrada. Además, el concepto de tratar el “riesgo CV” como una entidad sin diana y monitorizando los factores de riesgo individuales parece poco sólido.

### Nuevos ensayos necesarios

En los últimos 10-15 años, se han terminado algunos ensayos de terapia antihipertensiva, pero se han centrado la mayoría en comparaciones entre diferentes agentes o enfocados en pacientes de alto riesgo CV, y han usado diseños complejos y con numerosas terapias concomitantes que hacen la interpretación de sus resultados difícil y controvertida (Cuadro 9). Aunque estos estudios nunca han añadido información válida para su uso posterior, algunos problemas importantes no han sido investigados o han sido insuficientemente aclarados. En consecuencia, muchas decisiones importantes en el manejo de HTA son actualmente tomadas solo basadas en análisis post hoc de datos de ensayos que relacionan los eventos CV para conseguir PA, con limitaciones importantes debido a la ausencia de diseño aleatorizado y diferencias potenciales en el riesgo basal de los pacientes que consiguen diferentes valores de PA. Por consiguiente, parece altamente deseable que las recomendaciones en los niveles de PA para el inicio de tratamiento y en los objetivos de PA en diferentes grupos de pacientes sean apoyadas por información de ensayos aleatorizados diseñados para dirigir la persistencia de las lagunas en el conocimiento actual.

Los siguientes problemas parecen de necesidad urgente a investigar por estudios de diseño único:

(1) Debería prescribirse antihipertensivos a todos los individuos con HTA grado 1 (PAS 140-159 mmHg o PAD 90-99), incluso cuando el riesgo CV total es relativamente bajo o moderado?. Es obvio que un ensayo aleatorizado de tratamiento activo frente a placebo basado en resultados CV fuertes sería muy difícil de realizar en verdaderos pacientes de bajo riesgo CV con HTA de grado 1, ya que en tales pacientes el muy bajo índice de eventos CV harían necesario un plan de estudio de un tamaño y/o duración de proporciones irreales.

Sin embargo, un ensayo controlado con placebo usando objetivos intermedios como la HVI, microalbuminuria u otros signos de daño orgánico de reconocida importancia pronóstica debería ser factible, ético y clínicamente relevante.

(2) Deberían los antihipertensivos ser prescritos a los ancianos con HTA grado 1 y conseguirse un objetivo de 140/90 mmHg también en el anciano?. Todos los ensayos completados en el hipertenso anciano han reclutado pacientes con PAS 160 mmHg o superior, y en la mayoría de ellos, la media de los valores al inicio estuvo por encima de 170 mmHg. Igualmente, en todos los estudios llevados a cabo, la PAS conseguida estuvo siempre sobre 140 mmHg. Debido a que los hipertensos ancianos se caracterizan por un mayor riesgo CV (y por tanto por un mayor número de eventos en los pocos años de duración de un estudio), estos estudios deberían usar las consecuencias CV fuertes y deberían ser controlados con placebo.

(3) Todas las guías sugieren iniciar tratamiento antihipertensivo en diabéticos o en pacientes con enfermedad CV o cerebrovascular previas cuando la PA está en nivel normal alto PAS 130—139 mmHg o PAD 85-89 mmHg) y recomiendan conseguir un objetivo de PAS por debajo de 130 mmHg. Aunque estas recomendaciones pueden ser amplias, no están fundamentadas en estudios de evidencia. Por ejemplo, en ningún ensayo completado de tratamiento antihipertensivo en diabéticos se han conseguido valores PAS menores de 130 mmHg. En la mayoría de los estudios de pacientes de alto riesgo CV, el tratamiento aleatorizado fue iniciado en un fondo de regímenes antihipertensivos previos fuertes, debido a una equivocada asunción de que todos los pacientes en toda situación requieren bajadas muy agresivas de PA (los resultados de confundir deseos con evidencia [71]). En otros estudios, una amplia proporción de pacientes fue tratada concomitantemente con agentes que pueden interferir con los agentes probados. Por ejemplo, en el estudio I-PRESERVE [259] en insuficiencia cardíaca crónica con función sistólica preservada, el 39% de los pacientes en los que se estudió el efecto de un ARAII y tratados de forma concurrente con un IECA, aunque no hay evidencia disponible de que los IECA son beneficiosos en este tipo de insuficiencia cardíaca. De nuevo aquí, sería necesario un estudio de diseño relativamente único y específico para contestar estas cuestiones en pacientes con ictus previo o insuficiencia cardíaca diastólica.

(4) La identificación de los menores valores seguros de PA en tratamiento bajo diferentes condiciones clínicas es de una importancia clínica obvia, digno de dirigir un ensayo prospectivo “ad hoc” que compare estrategias de más frente a menor intensidad de bajada de PA en distintos niveles de riesgo CV.

### Cuadro 9. Nuevos ensayos necesarios

Muchas decisiones importantes en el manejo de HTA son actualmente tomadas sin el apoyo de evidencia de ensayos controlados y aleatorizados. Las siguientes cuestiones parece necesario analizarlas por ensayos adecuadamente diseñados.

- (1) Deberían los antihipertensivos prescribirse a todos los hipertensos en grado 1, incluso cuando el RCV es relativamente bajo o moderado? Debido al bajo índice de eventos CV esperados en estos pacientes un estudio controlado con placebo usando objetivos intermedios como signos de daño orgánico de importancia pronóstica reconocida debería ser factible, ético y clínicamente relevante.
- (2) Deberían prescribirse antihipertensivos en los ancianos con HTA grado 1 y conseguir un objetivo menor de 140/90 mmHg? Estos ensayos deberían analizar las consecuencias CV importantes y ser controlados con placebo.
- (3) Deberían los antihipertensivos iniciarse en los diabéticos o en pacientes con enfermedad CV o cerebrovascular previas cuando la PA está aún en nivel normal alto, y debería el objetivo estar por debajo de 130/80 mmHg en estos pacientes? Estas preguntas deberían ser contestadas por ensayos controlados con placebo debido a que aún no hay disponible evidencia del beneficio del descenso de PA normal alta o conseguir objetivos bajo 130/80 mmHg.
- (4) Cuáles son los valores seguros de PA para conseguir con el tratamiento en condiciones clínicas diferentes? Esta pregunta debería ser respondida por ensayos que comparen tratamiento antihipertensivo más o menos intensivo en pacientes con diferentes niveles de RCV.
- (5) SE conoce si las medidas de estilo de vida reducen tanto la morbimortalidad como las cifras de HTA? Debería ser factible y deseable un ensayo controlado y aleatorizado usando objetivos intermedios (daño orgánico) en pacientes con PA normal alta o HTA de grado 1.

- (5) Algunos tipos de cambios de estilo de vida han mostrado ser capaces de reducir la PA, pero no han demostrado reducir la morbimortalidad en HTA. Aunque un estudio de morbimortalidad con cambios de estilo de vida en hipertensos de grado 1 puede no ser una tarea factible, un ensayo controlado y aleatorizado usando objetivos intermedios (daño orgánico) podría ser factible y deseable.

CAPRAF: Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation.

CASE-J: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan.

CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity.

CHHIPS: Controlling Hypertension and Hypothension Immediately Poststroke.

COMET: Carvedilol or Metoprolol European Trial.

COOPER and WARRENDER: Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care. COOPERATE:

Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in

Non-Diabetic Renal Disease. DIRECT: Diabetic Retinopathy Candesartan Trials. ELSA: European Lacidipine

Study on Atherosclerosis. EUROPA: European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease.

EWPHE: European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly.

FEVER: Felodipine Event Reduction.

GEMINI: Glycemic Effect in Diabetes Mellitus:

Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives. GISSI-

AF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza

nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation. HDFP:

Hypertension Detection and Follow-up Program.

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.

HOT: Hypertension Optimal Treatment Study.

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial.

IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

INSIGHT: International Nifedipine GITS Study:

Intervention as a Goal in Hypertension Treatment.

INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril study.

### Lista de Acrónimos de ensayos y estudios

ABCD: Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes.

ACCESS: Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivals.

ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.

ACTION: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system.

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation.

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.

AUSTRALIAN: Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension.

BENEDICT: Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial.

CAFE: Conduit Artery Function Evaluation. CAMELOT:

Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis.

I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function.

JATOS: Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients. JUPITER: Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.

LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MICROHOPE: Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation.

MRC: Medical Research Council Trial of Treatment of Mild Hypertension.

MRC elderly: Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial. OSLO: Oslo Study of Treatment of Mild Hypertension.

PAMELA: Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni.

PATS: Post-stroke Antihypertensive Treatment Study.

PEACE: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition.

PHARAO: Prevention of Hypertension with the Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in Patients with High-Normal Blood Pressure.

PHYLLIS: Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study.

PREVEND: Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease.

PREVENT: Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial.

PROFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes.

PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study.

RENAAL: Reduction of Endpoints in Noninsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure.

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program.

STOP: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.

Syst-China: Systolic Hypertension in China.

Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe.

TNT: Treating to New Targets.

TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease.

TROPHY: Trial of Preventing Hypertension.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial. Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial.

VALIANT: Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial.

VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

## Agradecimientos

We are grateful to Fosca Quarti-Trevano, MD, Ms Clara Sincich, Ms Cinzia Tiberi and Ms Donatella Mihalich for their valuable help.

## Referencias

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
- Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008; 121:870–875.
- Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, Ibsen H, Nieminen MS, Jern S, Devereux RB. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertens* 2008; 26:1244–1249.
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, Borgioni C, Gentile G, Reboldi G. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27:1697–1704.
- Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97:959–963.
- Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007; 99:1413–1420.
- Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Chatzis D, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Stefanadi E, Mihas C, Katsi V, Papademetriou V, Stefanadis C. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens* 2009; 27:744–752.
- Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J Hypertens* 2009; 27:1705–1712.
- Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto M, Arenare F, Quarti-Trevano F, Capra A, Giannattasio C, Dell'Oro R, Grassi G, Sega R, Mancia G. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values. *J Hypertens* 2009. [Epub ahead of print]
- Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Baurecht H, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27:1165–1171.
- Inoue M, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009; 73:549–553.

- 13 Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badelek M, Wilinski J, Curylo AM, Dudek D. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51:848–855.
- 14 Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27:461–467.
- 15 Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:702–706.
- 16 Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617–624.
- 17 Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, Hua TA, Weber MA, Jamerson K, VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25:1473–1479.
- 18 Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
- 19 Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 3):S13–S18.
- 20 de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27:172–181.
- 21 Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40:1229–1236.
- 22 Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27:846–853.
- 23 Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia. A 32-Year Prospective Study. *Hypertension* 2009; 54:233–240.
- 24 World Health Organization. Life in the 21st century: a vision for all: the World Health Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
- 25 De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D, Rizzardi N, Paiardi S, Boari GEM, Miclini M, Zani F, Muesan ML, Donato F, Salvetti M, Castellano M, Tiberio GAM, Giulini SM, Agabiti Rosei E. Structural alterations of subcutaneous small arteries may predict major cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20:846–852.
- 26 Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, Thybo NK, Mørn B, Schroeder AP, Thygesen K, Aalkjaer C, Lederballe O, Mulvany MJ, Christensen KL. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1021–1026.
- 27 Harazny JM, Ritt M, Baleanu D, Ott C, Heckmann J, Schlaich MP, Michelson G, Schmieder RE. Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. *Hypertension* 2007; 50:623–629.
- 28 Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, Boden-Albala B, Sacco R, Homma S. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multiethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007; 192:197–203.
- 29 Yeboah J, Crouse JR, Hsu F-C, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 115:2390–2397.
- 30 Muesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Poisa P, Porteri E, Agabiti-Rosei C, Paderno V, Belotti E, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008; 26:1612–1618.
- 31 Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, Boari GE, Zani F, Miclini M, Paiardi S, Tiberio GA, Giulini SM, Muesan ML, Castellano M, Rosei EA. Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries of hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24:867–873.
- 32 Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toffler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355:2631–2639.
- 33 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352.
- 34 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566.
- 35 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14–22.
- 36 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier HAJ. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
- 37 Fowkes GF, and the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197–200.
- 38 De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2008; 50:238–263.
- 39 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
- 40 de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459–2464.
- 41 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903.
- 42 Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
- 43 Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782.
- 44 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmson L, Graham IM, SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
- 45 Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969–975.
- 46 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350–2356.
- 47 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhruist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198–202.
- 48 de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2100–2105.
- 49 Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49:311–316.
- 50 Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:809–815.
- 51 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343–2349.



- 52 Muesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, Poisa P, Belotti E, Agabiti Rosei C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti Rosei E. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49:1077–1083.
- 53 Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.
- 54 Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Quarti-Trevano F, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40–47.
- 55 Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Giannattasio C, Grassi G, Sega R. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26:1602–1611.
- 56 Norton GR, Maseko M, Libhaber E, Libhaber CD, Majane OH, Dessein P, Sareli P, Woodiwiss AJ. Is prehypertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle-aged persons of African descent? *J Hypertens* 2008; 26:2279–2987.
- 57 Isles CG, Walker LM, Beevers GD, Brown I, Cameron HL, Clarke J, Hawthorne V, Hole D, Lever AF, Robertson JW. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986; 4:141–156.
- 58 Lindholm L, Ejlertsson G, Scherstén B. High risk of cerebro-cardiovascular morbidity in well treated male hypertensives. A retrospective study of 40-59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 1984; 216:251–259.
- 59 Thürmel HL, Lund-Larsen PG, Tverdal A. Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials? Results from a prospective study. *J Hypertens* 1994; 12:481–490.
- 60 Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; 21:1635–1640.
- 61 Almgren T, Persson B, Wilhelmsen L, Rosengren A, Andersson OK. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension: a prospective cohort study over three decades. *J Intern Med* 2005; 257:496–502.
- 62 Asayama K, Ohkubo T, Yoshida S, Suzuki K, Metoki H, Harada A, Murakami Y, Ohashi Y, Ueshima H, Imai Y, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *J Hypertens* 2009; 27:357–364.
- 63 Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27:1509–1520.
- 64 Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? *J Hypertens* 2009; 27:221–223.
- 65 Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183.
- 66 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
- 67 Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115:2761–2788.
- 68 Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, Jimenez J, Lopez-Jaramillo P, Brandao A, Valdes G, Alcocer L, Bendersky M, Ramirez AJ, Zanchetti A, Latin America Expert Group. Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:905–922.
- 69 Ogiwara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32:3–107.
- 70 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpfton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2):E1–E40.
- 71 Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934.
- 72 Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1985; 291:97–104.
- 73 Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261–1267.
- 74 Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980.
- 75 Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157–2172.
- 76 Amery A, Birkenhäger W, Brixio P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepe-dryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349–1354.
- 77 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145–1151.
- 78 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
- 79 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285.
- 80 MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304:405–412.
- 81 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
- 82 Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829.
- 83 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–886.
- 84 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
- 85 JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115–2127.
- 86 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097.

- 87 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259.
- 88 ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
- 89 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
- 90 Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B, for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201–1208.
- 91 Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225–1237.
- 92 Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeyer B, Schmieder RE, Bakris GL, Messerli FH, Kjeldsen SE, Ruilope LM. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:673–679.
- 93 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2002; 342:145–153.
- 94 EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782–788.
- 95 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study – a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217–2225.
- 96 Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849–857.
- 97 The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351:2058–2068.
- 98 Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. *The Oslo study*. *Am J Med* 1980; 69:725–732.
- 99 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
- 100 Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886–1892.
- 101 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703–713.
- 102 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340:677–684.
- 103 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–B64.
- 104 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.
- 105 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
- 106 Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, MacMahon SW, Bousser MG, Colman SA, Woodward M, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13:7–13.
- 107 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503–1510.
- 108 Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1174–1183.
- 109 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051.
- 110 Mancia G, Messerli FH, Weber MA, Kjeldsen SE, Holzhauser B, Hua TA, Zappe DH, Julius S. Association between the proportion of time under blood pressure (BP) control and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the VALUE trial. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4): S327.
- 111 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
- 112 Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50:299–305.
- 113 Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.
- 114 Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ, INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44:637–642.
- 115 Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Böhm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S, ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360–1369.
- 116 Redon J, Sleight P, Mancia G, Gao O, Verdecchia P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Boehm M, Williams B, Pogue J, Lewington S, Koon T, Yusuf S. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET trial. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4):S16.
- 117 Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170–2179.
- 118 Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027–3037.

- 119 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlöf B, Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108:684–690.
- 120 Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G, Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374:525–533.
- 121 The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001; 134:370–379.
- 122 Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60:228–234.
- 123 de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:883–892.
- 124 Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:A217.
- 125 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. 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; 360:1903–1913.
- 126 Polese A, De Cesare N, Montorsi P, Fabbicocchi F, Guazzi M, Loaldi A, Guazzi MD. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845–853.
- 127 Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438–448.
- 128 Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, Genuth S, Gerstein HC, Ginsberg HN, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Margolis KL, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Sullivan MD. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12A):21–33i.
- 129 Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697.
- 130 Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, Middeke M, Motz W, Lübcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26:1487–1496.
- 131 Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54:388–392.
- 132 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, Celis H, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, McCormack P, Nachev C, O'Brien E, Rodicio JL, Rosenfeld J, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y, Zanchetti A, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22:847–857.
- 133 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29–35.
- 134 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pederson O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580–591.
- 135 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577–1589.
- 136 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
- 137 Jick H, Slone D, Shapiro S, Heinonen OP, Hartz SC, Miettinen OS, Vessey MP, Lawson DH, Miller RR, Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Reserpine and breast cancer. *Lancet* 1974; II:669–677.
- 138 Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620–625.
- 139 Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P. Long-term survival and uses of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 49:1191–1197.
- 140 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–1553.
- 141 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS; 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034).
- 142 Opie LH. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:161–163.
- 143 Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117:2706–2715.
- 144 Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11:A3–A8.
- 145 Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1482–1489.
- 146 Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in postmyocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28:3012–3019.
- 147 Houghton T, Freemantle N, Cleland JG. Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2000; 2:333–340.
- 148 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:1665–1683.
- 149 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1565–1576.
- 150 Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007; 25:1499–1505.
- 151 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535.
- 152 Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26:164–168.
- 153 Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
- 154 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213–1225.
- 155 Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, Willson K, Liang YL, Berry KL, Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Morgan TO, West MJ, Kingwell BA. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49:1242–1247.
- 156 Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, Lacourcière Y, Arnold JM, Ogilvie RI, Neutel J, Izzo JL Jr, Pfeffer MA. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51:105–111.
- 157 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207.
- 158 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.

- 159 Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100:1254–1262.
- 160 Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25:2463–2470.
- 161 Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117:2691–2704.
- 162 Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116:151–157.
- 163 Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370:667–675.
- 164 Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1130–1134.
- 165 Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41–46.
- 166 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) – a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422–2427.
- 167 Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 2):699–703.
- 168 Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002; 15:105–110.
- 169 Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2:165–172.
- 170 Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101:2601–2606.
- 171 Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (Suppl 1):18–33.
- 172 Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:351–356.
- 173 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS, GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227–2236.
- 174 Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24:591–596.
- 175 Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24:1397–1403.
- 176 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10:933–989.
- 177 Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A, COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93:968–973.
- 178 Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67:1097–1107.
- 179 Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropoulos M, Innelli P, deDivitiis O, de Simone G. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:2106–2113.
- 180 Simon A, Gariépy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954.
- 181 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35:2807–2812.
- 182 Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26:819–824.
- 183 Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24:1193–1200.
- 184 Wright GM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library* 2009; CD001841:e1–e59.
- 185 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
- 186 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419.
- 187 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.
- 188 Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, Mazouz H, Wang J, Messerli FH, Gueyffier F, Fournier A. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007; 25:1543–1553.
- 189 Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329:1248–1249.
- 190 Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114:838–854.
- 191 ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
- 192 Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282–1289.
- 193 Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancia G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2009; 27:941–946.
- 194 Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109:2054–2057.
- 195 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; 288:2981–2997.
- 196 Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27:1136–1151.

- 197 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
- 198 Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23:641–648.
- 199 Fagard RH. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION Trial. *J Hypertens* 2005; 23:489–491.
- 200 Sutton GC, Erik Otterstad J, Kirwan BA, Vokó Z, de Brouwer S, Lubsen J, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. The development of heart failure in patients with stable angina pectoris. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:234–242.
- 201 Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:389–394.
- 202 Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24:243–256.
- 203 O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276–284.
- 204 Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217–226.
- 205 Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:951–959.
- 206 Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433–2446.
- 207 Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif Papst C, Smith BA, Dahlöf B, Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119:530–537.
- 208 Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, Bobillier A, Mann J, McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1120–1127.
- 209 Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24:1735–1743.
- 210 Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1423–1431.
- 211 Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1749–1757.
- 212 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977; 237:255–261.
- 213 Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978; 628:7–56.
- 214 Amar J, Vaur L, Perret M, Bailleau C, Etienne S, Chamontin B, PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens* 2002; 20:779–784.
- 215 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217–223.
- 216 Nicotra F, Wettermark B, Sturkenboom MC, Parodi A, Bellocco R, Eckbom A, Merlino L, Leimanis A, Mancia G, Forel M, Corrao G. Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J Hypertens* 2009; 27:1917–1922.
- 217 Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18:1691–1699.
- 218 Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592–2597.
- 219 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Dahlöf B, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
- 220 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22:1605–1612.
- 221 Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Kinouchi K, Itoh H. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:51–58.
- 222 Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20:787–794.
- 223 Sanford M, Keam SJ. Olmesartan medoxomil/amlodipine. *Drugs* 2009; 69:717–729.
- 224 Flack JM, Hilkert R. Single-pill combination of amlodipine and valsartan in the management of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1979–1994.
- 225 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–2031.
- 226 Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20:125–130.
- 227 Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
- 228 Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1540–1546.
- 229 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117–124.
- 230 Vogt L, Laverman GD, de Zeeuw D, Navis G. The COOPERATE trial. *Lancet* 2003; 361:1055–1056.
- 231 Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371:1575–1576.
- 232 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–1896.
- 233 Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675.
- 234 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767–771.
- 235 Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:713–719.

- 236 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999; 353:793–796.
- 237 Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409–2417.
- 238 Brown CM, Hecht MJ, Weih A, Neundörfer B, Hilz MJ. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:10–16.
- 239 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121–1123.
- 240 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464.
- 241 Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281–287.
- 242 Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106:672–678.
- 243 Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19:1241–1248.
- 244 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412–419.
- 245 Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: University Press; 1999. pp. 378–386.
- 246 Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1631–1640.
- 247 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:237–243.
- 248 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393.
- 249 Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP, on behalf of the AdRem project team and ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2027–2036.
- 250 Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjølie AK, DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372:1394–1402.
- 251 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854–865.
- 252 Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Probstfield JL, Avezum A, Cardona-Munoz E, Dagenais GR, Diaz R, Fodor G, Maillon JM, Rydén L, Yu CM, Teo KK, Yusuf S, TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:1–10.
- 253 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1):S1–S290.
- 254 Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
- 255 PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710–717.
- 256 Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener HC, Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703.
- 257 Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:48–56.
- 258 Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:683–689.
- 259 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–2467.
- 260 Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926–2931.
- 261 Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86–92.
- 262 Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf BH, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
- 263 Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA, VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26:403–411.
- 264 Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296:1242–1248.
- 265 Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331–336.
- 266 Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:46–50.
- 267 Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24:2090–2098.
- 268 Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120:85–91.
- 269 GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:1606–1617.
- 270 Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:457–462.
- 271 Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, Perkovic V, Li N, MacMahon S, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29:2669–2680.
- 272 Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, Harnett J, Gaziano JM. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100:552–553.
- 273 Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008; 26:2074–2084.

- 274 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–1158.
- 275 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007.
- 276 Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Steering Committee Memberset. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27:2982–2988.
- 277 Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, on behalf of the ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27:947–954.
- 278 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195–2207.
- 279 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
- 280 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Ménard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307.
- 281 Zanchetti A. Aspirin and antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular complications in diabetes. In Mogensen CE, editor. *Pharmacotherapy of diabetes: new developments*. New York: Springer; 2007. pp. 211–218, chapter 19.
- 282 Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134–2141.
- 283 Jardine MJ, Ninomiya T, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink A, Zanchetti A, Chalmers J, Perkovic V. Aspirin benefit increases with declining renal function among people with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4):S178; (abstract).
- 284 Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295:1688–1697.
- 285 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
- 286 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545–2559.
- 287 Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J, on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care* 2009. [Epub ahead of print]
- 288 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853.
- 289 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139.
- 290 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765–1772.
- 291 Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1341–1351.
- 292 Yusuf S. Two decades of progress in preventing cardiovascular disease. *Lancet* 2002; 360:2–3.
- 293 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.