

## *Prevención y tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en el paciente con enfermedad arterial coronaria*

Celso Mendoza-González,\* Martín Rosas,\* Catalina Lomelí Estrada,\* José Antonio Lorenzo,\* Arturo Méndez,\* Jesús Martínez-Reding,\* Carlos Martínez-Sánchez,\*\* Gustavo Pastelín,\* Sergio Mario Férrez-Santander,\*\*\*\* Fause Attie\*\*\*\*\*

### Resumen

La asociación entre hipertensión arterial sistémica (HAS) y enfermedad arterial coronaria está bien demostrada a través de diversos estudios epidemiológicos. La hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente importante para el desarrollo de coronariopatía, enfermedad vascular cerebral y nefropatía. Existen avances importantes en el conocimiento de factores neurohumorales y hemodinámicos que confluyen en la fisiopatología de la hipertensión y en el desarrollo de enfermedad coronaria que permiten establecer mejores estrategias no sólo de tratamiento sino también de prevención, con la finalidad de disminuir la mortalidad cardiovascular. El espectro de la cardiopatía aterosclerosa es amplio y las estrategias de tratamiento de la hipertensión deben adecuarse a la forma de manifestación de la enfermedad coronaria que se presente. El tratamiento de ambas condiciones requiere de lineamientos específicos de acuerdo a las condiciones del paciente y la forma de presentación de cada una de estas patologías.

### Summary

#### PREVENTION AND TREATMENT OF HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

The association between arterial systemic hypertension arterial coronary disease has been demonstrated by cumulated evidence of several epidemiological studies. Hypertension is an important independent risk factor for the development of coronary artery disease, vascular cerebral disease and nephropathy. Important advances exist in the knowledge of neurohumoral and hemodynamic factors that come together in the pathophysiology of the hypertension and in the development of coronary disease that allow to establish better strategies not only of treatment, but also of prevention, with the purpose of diminishing the cardiovascular mortality. The spectrum of the coronary artery disease secondary to atherosclerosis is wide and the strategies of treatment of hypertension must be adapted to each particular case. The treatment of both conditions needs of specific limits of agreement to the conditions of the patient and the form of presentation of each one of these disease.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: S2, 58-73)

**Palabras clave:** Hipertensión arterial sistémica. Enfermedad coronaria. Aterosclerosis.

**Key words:** Arterial systemic hypertension. Coronary disease. Atherosclerosis.

\* Departamento de Cardiología Adultos.

\*\* Departamento de Farmacología.

\*\*\* Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria.

\*\*\*\* Subdirector Enseñanza.

\*\*\*\*\* Director General.

#### Correspondencia:

Celso Mendoza-González. Cardiología Adultos III. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.), celame@yahoo.com.mx

Recibido: 20 de diciembre de 2007

Aceptado: 24 de febrero de 2008

## Introducción

**L**a asociación entre hipertensión arterial sistémica (HAS) y enfermedad arterial coronaria está bien demostrada a través de diversos estudios epidemiológicos. La hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente importante para el desarrollo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y nefropatía.

La selección del tratamiento antihipertensivo debe tener en cuenta no sólo los valores óptimos de presión arterial sistólica y diastólica, sino que además debe considerar el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, los beneficios de los diferentes fármacos antihipertensivos en la prevención del daño a órganos blanco, la eficacia de estos mismos en la prevención primaria y secundaria y cuáles son los de elección en pacientes con cardiopatía isquémica ya establecida.

Por tanto es necesario definir los alcances de cada fármaco en relación con la prevención primaria y secundaria.<sup>1</sup>

## Epidemiología de la hipertensión y enfermedad arterial coronaria

Las recomendaciones en la última edición del Comité Nacional sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la hipertensión arterial<sup>2</sup> han definido a la HAS como una presión sanguínea de 140/90 mm Hg. Se incluye en la actualidad el concepto de la "pre-hipertensión", definida como un valor de presión arterial sistólica de 120 a 139 mm Hg o una presión arterial diastólica de 80 a 89 mm Hg. Este último grupo ha cobrado gran interés debido a la necesidad de atención médica, especialmente si la diabetes mellitus coexiste en ellos. De acuerdo a estos conceptos el número de personas hipertensas a nivel mundial debe considerarse mucho más alto.

El comportamiento de la HAS tiene una estrecha relación con la edad. Antes de los 50 años de edad, el incremento en las cifras de tensión sistólica y diastólica es semejante, pero después de esta edad, la presión sistólica continúa en ascenso mientras que el valor de la presión diastólica tiende a disminuir. La prevalencia de la hipertensión sistólica es por tanto directamente proporcional a la edad; en contraste, la prevalencia de la hipertensión diastólica disminuye. El estudio Framingham estima el riesgo a 20 años de desarrollar HAS en un 90% para hombres y mujeres con una edad media de 55 a 65 años.<sup>3</sup>

También existe un mayor riesgo para eventos cardiovasculares asociados con aumento de la presión de pulso. En relación con la edad, se ha establecido que en personas menores de 50 años el valor de la presión diastólica es el principal predictor de riesgo para cardiopatía isquémica, mientras que en personas mayores de 60 años, este riesgo lo establece el valor de presión sistólica.<sup>4</sup>

Debido a que la prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, el control adecuado de la presión sistólica y de la presión de pulso, más que el control de la presión diastólica en los ancianos, se ha vuelto imperativo como una medida de salud pública. Sin embargo, hay poca información en relación a la eficacia de los antihipertensivos para el control de la presión de pulso.

En todos los grupos de edad, la relación entre presión sistólica o diastólica y mortalidad por cardiopatía isquémica es consistente. Ha quedado demostrado que la presión arterial se relaciona a enfermedad coronaria fatal y que con cada aumento en presión sistólica de 20 mm Hg (o 10 mm Hg en presión diastólica) se duplica el riesgo de un evento coronario fatal. El riesgo absoluto de estos resultados adversos también aumenta con la edad.<sup>5</sup>

Un estudio demostró que en hombres de 18 a 39 años de edad con una presión basal de 130 a 139/85 a 89 mm Hg o con HTAS en estadio 1 (140 a 159/90 a 99 mm Hg) representaron casi 60% de la enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular o mortalidad de todas las causas.<sup>6</sup>

Con base en estos datos epidemiológicos, puede argumentarse que mucha gente con presión arterial previamente considerada normal podría beneficiarse de la reducción de la presión arterial si ellos tienen un riesgo significativo para tener eventos coronarios por otras razones.<sup>7</sup>

En el estudio Framingham se encontró la evidencia de la relación entre HTAS, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, tabaquismo e hipertrofia ventricular izquierda.<sup>8</sup> Estos 5 factores de riesgo son los determinantes más importantes modificables de riesgo cardiovascular y se comportan de forma independiente de otros, aunque parece que la combinación de ellos hace que el riesgo se multiplique más que sea una simple adhesión. Esto ha llevado a la idea que el umbral al que cada paciente podría ser tratado por HTAS, así como el objetivo que deba alcanzarse, es mas bajo en aquéllos con mayor riesgo. De

acuerdo a este concepto, se propone que algunas características como la albuminuria, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus requieran un control más estricto y valores de presión arterial más bajos (130/80 mm Hg).<sup>9,10</sup>

También hay correlación entre HTAS y la masa corporal, y ambos se relacionan con la enfermedad coronaria. La HTAS y la obesidad abdominal son componentes del síndrome metabólico.<sup>11</sup>

### **Hipertensión sistólica aislada**

En personas con HTAS a cualquier edad, el aumento en la tensión de la pared vascular lleva a engrosamiento, fragmentación y fractura de fibras de elastina, así como aumento en el depósito de colágeno en arterias, lo que disminuye la elasticidad de estos vasos. Además de estas anomalías estructurales, la disfunción endotelial, lo que desarrolla como consecuencia, aumento de la rigidez arterial en ancianos con una presión de pulso amplia e hipertensión sistólica aislada.<sup>12</sup>

El aumento del grosor arterial, con aumento relacionado en la velocidad y reflexión de la onda de pulso, lleva al aumento de la presión sistólica y postcarga, además de descenso de la presión diastólica, lo que compromete de forma potencial de la presión de perfusión coronaria. El aumento de la presión aórtica central aumenta el trabajo cardíaco favoreciendo la enfermedad coronaria y la hipertrofia ventricular.

### **Estrés oxidativo**

El estrés oxidativo es una característica crítica en HTAS y aterogénesis.<sup>13,14</sup> La generación excesiva de especies reactivas al oxígeno pueden dañar a las células endoteliales o musculares y llevar a cambios agudos y crónicos en estructura y función. En estas condiciones se liberan citocinas quimiotácticas y adhesión de moléculas sobre la superficie luminal del endotelio dañado, promoviendo la adhesión de leucocitos circulantes a la pared de estos vasos. Este proceso vascular inflamatorio de bajo grado subyacente al proceso aterosclerótico contribuye a un reclutamiento continuo de leucocitos de la circulación hacia dentro del espacio sub-endotelial. Los mediadores inflamatorios activan las células del músculo liso, causando proliferación y migración en la subíntima. En presencia de dislipidemia, los monocitos dentro de la pared del vaso incorporan lipoproteínas de baja densidad oxidadas y se vuelven macrófagos. Estos

últimos conforman el centro de la placa aterosclerótica. En lesiones establecidas, los macrófagos secretan metaloproteinasas y catepsinas que inestabilizan la capa fibrosa de la placa, y que resultan en ruptura de la misma y liberación tisular de factores que ocasionan trombosis, oclusión coronaria e infarto del miocardio. Este proceso contribuye a cambios estructurales de la microcirculación vistos en HTAS. En el tejido vascular, los principales efectores de lesión oxidativa son activados por fuerzas mecánicas, (HTAS), hormonas (particularmente angiotensina II), colesterol oxidado y citocinas.<sup>15</sup>

### **Factores humorales y metabólicos**

Muchos de los mecanismos de la HTAS también promueven el daño a órganos blanco, incluyendo a los vasos coronarios y el miocardio. Estos mecanismos incluyen aumento del tono simpático y de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), deficiencia en liberación y/o actividad de vasodiladores, por ejemplo, óxido nítrico, prostaciclina y péptidos natriuréticos, anomalías estructurales y funcionales en arterias de conductancia y resistencia. Particularmente la disfunción endotelial aumenta la expresión de factores de crecimiento y citocinas inflamatorias en el árbol arterial. Los antihipertensivos pueden ejercer al menos alguno de sus efectos benéficos sobre la vasculatura por acciones que son independientes de la disminución de la presión arterial. La angiotensina II eleva la presión arterial y promueve el daño a órgano blanco, incluyendo aterosclerosis por una gran variedad de mecanismos. Hay efectos directos de angiotensina II sobre la constricción y remodelado de vasos de resistencia, síntesis y liberación de aldosterona, aumento del tono simpático y liberación de catecolaminas de las glándulas adrenales y terminales nerviosas periféricas simpáticas. La aldosterona puede potenciar las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y norepinefrina.<sup>16</sup>

La angiotensina II promueve la hipertrofia ventricular y de las células del músculo liso vascular a través de la activación de receptores para angiotensina II tipo 1 (AT1) e indirectamente al estimular la expresión de un número de factores de crecimiento y citocinas, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento "insulina-like", así como proteínas quimiotácticas de monocitos y moléculas de adhesión

vascular celular. Finalmente, hay una relación entre la activación del SRAA y fibrinólisis.<sup>17,18</sup> Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de receptores de angiotensina han mostrado limitar las reacciones oxidativas en la vasculatura, lo que apoya el concepto de que el bloqueo del SRAA puede tener un importante efecto vasoprotector más allá de disminuir sólo la presión arterial.<sup>19</sup>

Hay evidencia de la interacción entre SRAA y dislipidemia; la hipercolesterolemia genera una regulación hacia arriba de este sistema, particularmente la densidad de receptores vasculares AT1 y la síntesis de angiotensina II sistémica.<sup>20,21</sup> Por otro lado, el SRAA estimula la acumulación de lipoproteínas de baja densidad en la pared arterial.<sup>22</sup>

### **Presión arterial y objetivos del tratamiento**

El objetivo global de la terapia es reducir la morbilidad y mortalidad. La existencia de dislipidemia y diabetes mellitus, modifican las cifras meta del tratamiento. En la actualidad el objetivo del tratamiento es conseguir cifras menores a 140/90 mm Hg, y menores de 130/80 mm Hg en individuos con diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica. Recientemente, el tratamiento de la prehipertensión (presión arterial de 120 a 139/80 a 89 mm Hg) reduce la incidencia de la HTAS subsecuente.<sup>23</sup> En el subanálisis con ultrasonido intravascular del estudio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*),<sup>24</sup> mostraron que las personas con presión arterial normal (120/80 mm Hg) tuvieron un descenso medio del volumen de ateroma de 4.6 mm<sup>3</sup>; mientras que los pacientes con prehipertensión (120 a 139/80 a 89 mm Hg) no tuvieron un cambio significativo; las personas hipertensas (140/90 mm Hg) tuvieron un incremento medio en el volumen de ateroma de 12.0 mm<sup>3</sup>. Existe por tanto la necesidad de conseguir los niveles más bajos de presión arterial, especialmente en quienes tienen daño a órgano blanco. Hay controversia sobre el objetivo de tratamiento de la presión arterial en individuos con enfermedad coronaria, ya que se considera que los niveles excesivamente bajos de presión arterial diastólica pueden alterar la perfusión coronaria. No hay estudios clínicos específicamente diseñados para definir la presión arterial más adecuada en individuos con enfermedad coronaria.

Las recomendaciones se basan en el análisis de estudios epidemiológicos que han mostrado la estrecha relación lineal entre presión arterial y riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque la correlación epidemiológica no puede ser usada como indicador del valor de un tratamiento, hay información útil sobre algunas estrategias de tratamiento. Parece razonable proponer que el objetivo de valores de presión arterial para personas con riesgo de desarrollar enfermedad coronaria deberá ser más bajo que en los individuos con riesgo más bajo. Se recomiendan cifras de presión arterial menores a 130/80 mm Hg para personas con enfermedad coronaria demostrada o alguna otra manifestación de enfermedad aterosclerosa (carótidas, enfermedad arterial periférica, aneurisma abdominal), y para pacientes con alto riesgo, como diabetes mellitus, nefropatía crónica o una puntuación a 10 años del 10% del estudio de Framingham. Esta escala es un algoritmo simple que usa variables categóricas que ha encontrado validez recientemente en el "*Framingham Heart Study*".<sup>25</sup>

### **Autorregulación coronaria**

La perfusión miocárdica ocurre durante la diástole y por tanto la presión diastólica es igual a la presión de perfusión coronaria. La circulación coronaria tiene un proceso de autorregulación para mantener la perfusión constante con vasodilatación en casos de disminución de la presión arterial. Sin embargo, esta capacidad de dilatación en respuesta a descensos de la presión de perfusión es limitada.<sup>26</sup>

En presencia de enfermedad coronaria significativa existe una capacidad autorreguladora alterada.<sup>27</sup> Las consecuencias de la hipoperfusión coronaria son impredecibles y pueden depender del estrés de la pared miocárdica. Los efectos de los medicamentos antihipertensivos sobre estas variables y la severidad de la enfermedad coronaria son diferentes. Aunque la presión sistólica más baja se asocia al mejor pronóstico, la evidencia no ha sido consistente en relación a que el descenso excesivo de la presión diastólica pudiera comprometer el gasto cardíaco. La gran mayoría de individuos hipertensos, incluyendo aquéllos con una presión de pulso amplia o con cardiopatía estructural, no tendrán problemas relacionados al descenso de la presión diastólica con la terapia antihipertensiva usada comúnmente. Aunque la perfusión coronaria está limitada por un umbral autorregulador este hecho

no ha sido validado en humanos con arterias coronarias sanas o enfermas, y no existe consenso en relación al nivel mínimo seguro de presión arterial diastólica.<sup>28</sup> Es prudente que en pacientes con presión arterial diastólica elevada y enfermedad coronaria con evidencia de isquemia miocárdica, la presión arterial deba ser disminuida lentamente; deberán evitarse descensos de la presión arterial diastólica por debajo de 60 mm Hg, especialmente si existe diabetes mellitus o es mayor de 60 años. En ancianos con HTAS con presión de pulso amplia, el descenso de la presión sistólica puede ocasionar valores muy bajos de presión diastólica (menos de 60 mm Hg). Este hecho obliga a evaluar cuidadosamente cualquier signo o síntoma, especialmente los que pudieran ser debidos a isquemia miocárdica.

### Terapia farmacológica

Algunos de los fármacos antihipertensivos pueden tener beneficios sobre la aterosclerosis a través de mecanismos independientes al control de la presión arterial: algunos pueden tener mayor efecto antiateroscleroso que otros, aunque esto no ha sido demostrado convincentemente. Se ha demostrado que el descenso de la presión arterial es más importante que la selección del fármaco en la prevención primaria de las complicaciones de la HTAS.<sup>29,30</sup>

Frecuentemente es necesario utilizar alguna combinación de medicamentos para conseguir un efecto sostenido para el control de la presión arterial. La indicación del tratamiento inicia entonces por elegir un fármaco que controle las cifras de presión arterial y que ofrezca una protección secundaria en individuos con enfermedades asociadas como la enfermedad coronaria, la insuficiencia renal crónica o la enfermedad vascular cerebral.

Los pacientes que ya han sufrido un infarto del miocardio o tengan disfunción ventricular izquierda han mejorado su pronóstico con el uso de IECA, fármacos que han mostrado además prevenir o retardar la aterogénesis.<sup>31</sup> Sin embargo, los estudios VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) y ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*) no mostraron algún beneficio en particular de Valsartan y lisinopril respectivamente, al compararlos con medicamentos de otras clases.<sup>32,33</sup>

### Diuréticos tiazídicos

Las tiazidas han mostrado su efectividad en el control de la HTAS y prevención de los eventos cerebrovasculares.<sup>34-36</sup> Se analiza si la hiperglucemia y diabetes mellitus inducidas por estos fármacos contribuyen al riesgo a largo plazo de enfermedad coronaria.<sup>37</sup>

### Beta-bloqueadores

Estos medicamentos comprenden una clase relativamente heterogénea con diferentes efectos sobre los vasos de resistencia y sobre la conducción y contractilidad cardíaca. Son parte del tratamiento de los pacientes con angina de pecho, infarto del miocardio y con disfunción ventricular izquierda, con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, a menos que estén contraindicados. De este grupo, el carvedilol, metoprolol y bisoprolol han mostrado mejorar el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. En los pacientes sin estas características la evidencia de la cardioprotección con beta-bloqueadores es débil, especialmente en ancianos.<sup>38-40</sup>

Algunos estudios mostraron un beneficio similar con el uso de verapamil<sup>41</sup> y en algunos otros se ha encontrado un beneficio mayor de amlodipino comparado con atenolol para reducir los eventos cardiovasculares.<sup>42</sup>

### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA son recomendados para todos los pacientes después de ocurrido un infarto del miocardio. Se encuentran aprobados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, falla renal y combinados con tiazidas para la reducción de eventos cerebrovasculares.<sup>43-46</sup>

El estudio HOPE tuvo como punto final combinado a la muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio y evento vascular cerebral; incluyó pacientes con enfermedad coronaria o alto riesgo de sufrirla, sin falla cardíaca; el 47% de ellos eran hipertensos. En este estudio se comparó ramipril contra placebo; el grupo tratado mostró una reducción del 22% en el punto final propuesto. Esta reducción fue similar para pacientes con y sin hipertensión basal. La reducción de las cifras tensionales fue pequeña por lo que se pensó que era un beneficio independiente del valor de la presión arterial; sin embargo, un subestudio de este mismo análisis reveló una marcada reducción en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial con el uso de IECA.<sup>47</sup>



El estudio EUROPA propuso como punto final a la muerte de origen cardiovascular y comparó perindopril contra placebo. Sólo 27% de los pacientes incluidos fueron hipertensos. El tratamiento con perindopril se asoció a una reducción del riesgo relativo del 20% en el punto final primario.<sup>48</sup> Los estudios HOPE y EUROPA por tanto mostraron la cardioprotección ofrecida por los IECA.

### **Bloqueadores de receptores de angiotensina**

Varios de estos fármacos han mostrado reducir la incidencia o severidad de la cardiopatía isquémica, falla renal y eventos cerebrovasculares. Son apropiados en individuos con enfermedad cardiovascular que no toleran el uso de IECA. La protección primaria contra los eventos cardiovasculares es similar a los que ofrecen los calcioantagonistas. En el estudio VALIANT, el beneficio de estos medicamentos fue similar al obtenido con inhibición de la enzima convertidora de angiotensina en la reducción de eventos cardiovasculares.<sup>49</sup>

### **Antagonistas de aldosterona**

La espironolactona y eplerenona, que comúnmente se adicionan al tratamiento para la falla cardíaca, disminuyen la presión arterial y ofrecen un efecto protector secundario en pacientes con falla cardíaca severa.<sup>50,51</sup>

No hay estudios grandes sobre los efectos cardiovasculares en personas tratadas con antagonistas de aldosterona para el tratamiento de la HTAS sin disfunción ventricular izquierda.

### **Bloqueadores de los canales de calcio**

Este grupo lo conforman una clase heterogénea de agentes con efectos similares sobre la presión arterial pero acciones diferentes sobre la conducción y contractilidad cardíaca. La prevención primaria de eventos cardiovasculares con amlodipina fue equivalente al producido por un diurético tiazídico o IECA en el estudio ALL HAT y superior con respecto al beta-bloqueador en el estudio ASCOT. La protección primaria con verapamil fue similar al diurético o el beta-bloqueador en el estudio CONVINCe y el estudio INVEST.<sup>52</sup>

Otros estudios mostraron un efecto similar sobre los eventos cardiovasculares de diltiazem y una combinación de diurético y beta-bloqueador.<sup>53</sup> Los calcioantagonistas son alternativas de los

beta-bloqueadores en el tratamiento de la angina pero generalmente no son recomendados para la protección cardíaca secundaria debido a su incapacidad para prevenir la dilatación ventricular y la falla cardíaca, especialmente si se les compara con IECA o bloqueadores de receptores de angiotensina.<sup>54</sup>

### **Recomendaciones**

1. Para la prevención primaria de enfermedad coronaria en HTAS, el descenso de la presión arterial es apropiado, con una cifra meta < 130/80 mm Hg en individuos con alguna de las siguientes características: diabetes mellitus, falla renal crónica, enfermedad coronaria o riesgo de sufrirla, enfermedad arterial carotídea o periférica, aneurisma de aorta abdominal; pacientes de alto riesgo, definido como aquéllos con una escala de riesgo de Framingham del 10% a 10 años; y cifras meta < 140/90 mm Hg en individuos con ninguno de los factores antes señalados.
2. En pacientes con presión arterial diastólica y enfermedad coronaria con evidencia de isquemia miocárdica, la presión arterial deberá disminuirse lentamente; deberán evitarse descensos de la presión diastólica por debajo de 60 mm Hg si el paciente tiene diabetes mellitus o es mayor de 60 años de edad. En individuos ancianos con HTAS con presión de pulso amplia, el descenso de la presión sistólica puede causar valores muy bajos de presión arterial diastólica (< 60 mm Hg). Esta situación requiere vigilancia de signos o síntomas que pudieran ser relacionados a isquemia miocárdica. En personas mayores de 80 años de edad, la terapia antihipertensiva es efectiva para reducir el riesgo de evento vascular cerebral, pero la evidencia para la reducción en eventos coronarios es menos contundente.
3. Existe un consenso general que la cantidad de reducción de la presión arterial, más que la elección del fármaco antihipertensivo, es el principal determinante de la reducción del riesgo cardiovascular; sin embargo, hay suficiente evidencia en los estudios clínicos que apoyan el uso de un IECA o bloqueador de receptores de angiotensina, calcio-antagonistas o tiazidas como medicamentos de primera elección, complementados por un segundo fármaco si el control de la presión arterial no se consigue con monoterapia. La mayoría de los pacientes requerirán 2 o más medica-

mentos para alcanzar el objetivo, y cuando la presión arterial está 20/10 mm Hg por arriba de la cifra meta, 2 medicamentos deberán utilizarse desde el principio. En pacientes asintomáticos posterior al infarto del miocardio, el beta- bloqueador es más apropiado para la prevención secundaria por al menos 6 meses después de ocurrido el infarto y es el medicamento de primera elección si el paciente tiene angina de pecho.

### **Tratamiento de la HTAS en pacientes con enfermedad coronaria y angina estable**

En este grupo de pacientes el tratamiento de la HTAS se dirige a la prevención de muerte, infarto del miocardio y evento vascular cerebral; así mismo a la reducción de la frecuencia y duración de la isquemia miocárdica y disminución de los síntomas. Los cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta, ingesta de sodio, moderación en el consumo de alcohol, ejercicio regular, disminución de peso, suspender el tabaquismo, control de la glucosa y lípidos y terapia antiplaquetaria. La atención de otras enfermedades como el hipotiroidismo y apnea obstructiva del sueño también son importantes en pacientes de riesgo. Un objetivo razonable de presión arterial para pacientes hipertensos con enfermedad coronaria demostrada o con riesgo de desarrollarla es 130/80 mm Hg.

### **Terapia farmacológica**

#### **Beta-bloqueadores**

Éstos, son los medicamentos de primera elección para el tratamiento de la HTAS en pacientes con enfermedad coronaria y angina<sup>55</sup> ya que mejoran la isquemia y angina gracias a su efecto inotrópico y cronotrópico negativo. La disminución de la frecuencia cardíaca aumenta el tiempo de llenado diastólico y con ello el tiempo para la perfusión coronaria. También inhiben la liberación de renina desde el aparato yuxta glomerular. Los agentes cardiosselectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca son usados más frecuentemente. Las contraindicaciones relativas para su uso incluyen disfunción de los nodos sinusal o AV, hipotensión, falla cardíaca descompensada y la enfermedad pulmonar broncorreactividad obstructiva severa.

La enfermedad arterial periférica raramente empeora con el uso de estos agentes y la enfermedad pulmonar no es una contraindicación absoluta. En pacientes diabéticos es necesario

tener precaución en aquéllos con historia de eventos de hipoglucemia, ya que los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

El uso de estos fármacos en pacientes con angina, infarto del miocardio previo o falla ventricular tiene una base sólida, y con la finalidad de ofrecer prevención secundaria en todos los pacientes excepto los de bajo riesgo, es una recomendación clase I del American College of Cardiology/ American Heart Association. Aún para los pacientes de riesgo más bajo, el peso de la evidencia favorece su uso.<sup>56</sup>

### **Calcioantagonistas**

Este grupo de medicamentos sustituyen a los beta-bloqueadores cuando la presión arterial permanece elevada, cuando persiste la angina o cuando los efectos colaterales o alguna contraindicación lo requieren.<sup>57</sup>

Estos fármacos reducen la demanda miocárdica de oxígeno al disminuir la resistencia vascular periférica, disminuyen la presión arterial y aumentan el aporte de oxígeno mediante vasodilatación coronaria. Los agentes no dihidropiridínicos, diltiazem y verapamil, también disminuyen la frecuencia sinusal y retrasan la conducción del nodo AV. Los agentes dihidropiridínicos de larga acción son preferidos sobre los no dihidropiridínicos en combinación con bloqueadores adrenorreceptores para evitar la bradicardia excesiva o el bloqueo cardíaco. El diltiazem o verapamil no deben ser usados en pacientes con falla cardíaca,<sup>58</sup> y la nifedipina de corta acción deberá evitarse ya que puede ocasionar la activación de un reflejo simpático y agravar la isquemia miocárdica.

Aunque los calcioantagonistas son útiles en el tratamiento de la angina, no hay consenso sobre su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Diferentes estudios han señalado la necesidad de ofrecer un tratamiento agresivo para el control de la presión arterial en pacientes hipertensos considerados de alto riesgo, un objetivo que con frecuencia se consigue con la terapia combinada desde el inicio.<sup>59,60</sup>

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)**

El uso a largo plazo de estos fármacos en pacientes con enfermedad coronaria que también tie-

nen diabetes mellitus y/o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es una recomendación muy frecuente y aceptada. Su uso es apropiado para pacientes con enfermedad coronaria e HTAS. El uso de estos fármacos ha mostrado reducción de los eventos cardiovasculares graves en un 20 a 25% cuando se les ha comparado con placebo.<sup>61,62</sup> En otros estudios<sup>63</sup> no se ha encontrado beneficio en la incidencia de muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio o necesidad de revascularización coronaria. En otros más se ha mostrado que en hombres, pero no en mujeres, mejores resultados cardiovasculares con IECAS que con diuréticos a pesar de reducciones similares de la presión arterial.<sup>64</sup>

### **Bloqueadores de receptores de angiotensina**

Se indican en pacientes que hayan sufrido un síndrome coronario agudo con elevación del ST, en quienes tienen intolerantes a los IECA y fracción de expulsión menor del 40%. En combinación con IECA son útiles en el tratamiento de la falla cardíaca avanzada o persistente, en la fase crónica o en la convalecencia del infarto del miocardio con elevación del ST.

No se encontró diferencia en morbilidad y mortalidad en pacientes con HTAS y alto riesgo de eventos cardiovasculares tratados con valsartan comparado con amlodipino. Por otro lado, valsartan fue tan efectivo como el captopril en pacientes de alto riesgo de eventos cardiovasculares después de ocurrido un infarto del miocardio.

### **Diuréticos**

La reducción de eventos cardiovasculares con tiazidas ha sido demostrada ya en diferentes estudios.

### **Nitratos**

Los nitratos de larga acción se indican para el tratamiento de angina con respuesta parcial a los beta-bloqueadores y calcio antagonistas en pacientes con HTAS y enfermedad coronaria. Se usan en combinación con hidralazina en pacientes con falla cardíaca, con o sin HTAS. No deben usarse con inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo de sildenafil. No han mostrado utilidad en el tratamiento de la HTAS.

### **Recomendaciones**

El tratamiento de la enfermedad coronaria sintomática, particularmente el angor pectoris, se diri-

ge a mejorar el dolor y prevenir la progresión de la enfermedad coronaria. La piedra angular de este tratamiento la conforman los beta-bloqueadores, calcio antagonistas y los nitratos. Las estrategias farmacológicas para la prevención de los eventos cardiovasculares en estos pacientes incluyen a los IECA, bloqueadores de receptores de angiotensina, tiazidas y beta-bloqueadores (particularmente después del infarto del miocardio), calcio antagonistas, antiagregantes plaquetarios y tratamiento de la dislipidemia.

1. Los pacientes con HTAS y angina estable crónica deberán tratarse con un régimen que incluya un beta-bloqueador; en pacientes con historia de infarto del miocardio previo, un IECA o bloqueador de receptores de angiotensina si existe diabetes mellitus y/o disfunción ventricular, y una tiazida. La combinación de un beta-bloqueador, IECA o bloqueador de receptores de angiotensina, y una tiazida deberán ser considerados en ausencia de infarto del miocardio previo, diabetes mellitus o disfunción ventricular.
2. Si los beta-bloqueadores están contraindicados o producen efectos colaterales intolerables, pueden ser sustituidos por un calcio antagonista no dihidropiridínico (diltiazem o verapamil), pero no debe existir disfunción ventricular (*Clase IIa; nivel de evidencia B*).
3. Si la angina o la HTAS continúan sin control, puede agregarse un calcio antagonista dihidropiridínico de acción prolongada al régimen básico de beta-bloqueador, IECA y tiazida. La combinación de un medicamento beta-bloqueador y un calcio antagonista no dihidropiridínico (diltiazem o verapamil) deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad coronaria sintomática e HTAS debido al incremento del riesgo de bradiarritmias y falla cardíaca.
4. La presión arterial objetivo es <130/80 mm Hg, pero si existe disfunción ventricular, debe considerarse un valor aún más bajo <120/80 mm Hg. En pacientes con enfermedad coronaria, la presión arterial deberá disminuirse lentamente y evitar descensos de la presión arterial diastólica menores de 60 mm Hg. En ancianos con HTAS con presión de pulso amplia, el descenso de la presión sistólica puede causar valores de presión diastólica muy bajos (< 60 mm Hg).
5. No hay contraindicaciones especiales en pacientes hipertensos para usar nitratos, an-



tiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, o hipolipemiantes para el tratamiento de la angina y la prevención de los eventos coronarios, excepto en HTAS severa no controlada en pacientes que reciben antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, en quienes la presión arterial deberá disminuirse para reducir el riesgo de evento vascular cerebral hemorrágico.

### **Tratamiento de la HTAS en pacientes con síndromes coronarios agudos: Angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del ST**

Hay poca información acerca del impacto del tratamiento para la HTAS en este grupo de pacientes. La prevalencia de HTAS en pacientes con infarto del miocardio sin elevación del ST es del 50%. Este grupo de pacientes lo conforman hombre y mujeres de edad más avanzada, de raza negra y aquéllos con una prevalencia más alta de otros factores de riesgo como diabetes mellitus, hiperlipidemia, infarto del miocardio o evento vascular cerebral previos, historia de falla cardíaca y revascularización previa.

La HTAS es uno de varios factores de riesgo clásicos para el desarrollo de enfermedad coronaria, y es un marcador de riesgo independiente para el objetivo principal compuesto: mortalidad y eventos isquémicos recurrentes.<sup>65</sup>

### **Terapias anti-isquémicas y anti-hipertensivas**

#### **Nitroglicerina**

Por vía intravenosa, la nitroglicerina es efectiva en la reducción de la presión arterial y sus síntomas.<sup>66</sup> Su uso requiere monitorización por la posibilidad de efectos adversos potenciales, como la hipotensión profunda que puede agravar la isquemia miocárdica. Los pacientes con mayor riesgo incluyen ancianos, la hipovolemia y aquellos que hubieran usado sildenafil en las últimas 24 horas. La tolerancia a los nitrates es un problema que puede presentarse aún dentro de las primeras 24 horas; debe intentarse disminuir este fenómeno reduciendo la dosis intravenosa e implementando dosificación intermitente por vía no intravenosa una vez que el paciente se encuentre estable desde el punto de vista isquémico.

#### **Beta-bloqueadores**

Estudios recientes han demostrado los beneficios de estos fármacos en combinación con ni-

tratos en pacientes que no los recibían previamente. Otros análisis han aportado evidencia que sugiere que la adición de estos fármacos es útil en pacientes con dolor torácico persistente. En estos últimos, podrán ser iniciados por vía intravenosa en ausencia de contraindicaciones, seguidos por administración oral cuando el paciente se encuentre estable.<sup>67</sup>

La elección del beta-bloqueador se basa en criterios farmacocinéticos y de efectos colaterales, pero en general se prefieren aquellos cardioselectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca (metoprolol y bisoprolol). Los fármacos de acción más corta como esmolol, pueden preferirse en un evento agudo. Si el paciente se encuentra inestable, deberá postergarse el inicio del beta-bloqueador hasta tener mejoría de la falla cardíaca. Las contraindicaciones para el uso de estos fármacos en síndromes coronarios agudos incluyen: bloqueo AV de primer grado con intervalo PR mayor a 0.24 segundos, bloqueo AV de segundo o tercer grado, broncoespasmo severo y la falla cardíaca descompensada. Los beta-bloqueadores cardioselectivos no producen efectos respiratorios adversos clínicamente significativos en pacientes con reactividad bronquial leve a moderada.<sup>68,69</sup>

### **Bloqueadores de los canales de calcio**

En el tratamiento de pacientes con angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST con isquemia recurrente o cuando los beta-bloqueadores estén contraindicados, puede usarse un calcioantagonista no dihidropiridínico (verapamil o diltiazem) como medida inicial en ausencia de disfunción ventricular izquierda o alguna otra contraindicación.

Estos agentes previenen o mejoran los síntomas y la isquemia del mismo modo que lo hacen los beta-bloqueadores. Se ha demostrado la reducción de muerte e infarto del miocardio no fatal en pacientes con síndromes coronarios agudos, cuando se les administró verapamil intravenoso al momento de su admisión y después por vía oral. En otro estudio se demostró la reducción significativa en reinfarto y angina refractaria.<sup>70-72</sup>

Algunos estudios incluso han considerado segura la administración de verapamil y diltiazem en presencia de disfunción ventricular izquierda.<sup>73,74</sup> Sin embargo, es prudente evitar el uso de estos medicamentos en estas condiciones, y definitivamente no deben ser usados junto a beta-bloqueadores en esa situación.

### IECA y Bloqueadores de receptores de angiotensina

Podrán prescribirse si persiste la HTAS, si existe disfunción ventricular o diabetes mellitus. La administración oral o intravenosa depende de la estabilidad del paciente. En pacientes con disfunción ventricular después de infarto del miocardio sin elevación del ST, los bloqueadores de receptores de angiotensina han mostrado ser una excelente alternativa.

### Diuréticos

Aunque las tiazidas tienen un papel fundamental en el control a largo plazo de la presión arterial, en un cuadro agudo los diuréticos son utilizados para pacientes con evidencia de aumento de las presiones de llenado, congestión pulmonar o falla cardíaca.

La HTAS tiene una alta prevalencia en pacientes con síndromes coronarios agudos, muchos de ellos son ancianos. La mayoría responderá a las formas estándar de tratamiento. Los beneficios de tratar la HTAS en los síndromes coronarios agudos tal vez tengan mayor impacto sobre la morbilidad y mortalidad a largo plazo, pero depende de la eficacia del control fuera del hospital.

### Recomendaciones

1. En angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del ST, la terapia inicial de la HTAS deberá incluir beta-bloqueadores de corta acción selectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca, por vía intravenosa, además de nitratos para el control de los síntomas. Los beta-bloqueadores por vía oral pueden ser sustituidos en etapas posteriores. De forma alternativa, los beta-bloqueadores por vía oral pueden iniciarse sin el uso previo de la administración intravenosa. Si el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, el inicio de la terapia con beta-bloqueadores deberá retrasarse hasta que se consiga estabilizar la falla cardíaca. Se pueden agregar diuréticos para el control de la presión arterial y para el tratamiento de la falla cardíaca.
2. Si existe contraindicación para el uso de un beta-bloqueador, o si existen efectos indeseables, pueden utilizarse calcio antagonistas no dihidropiridínicos, como verapamil o diltiazem, siempre y cuando no exista disfunción ventricular izquierda. Si la HTAS no

es controlada con un beta-bloqueador solo, puede agregarse un calcio antagonista de mayor acción dihidropiridínico o una tiazida.

3. Si el paciente se encuentra estable, un IECA (*Clase I; nivel de evidencia A*) o un bloqueador de receptores de angiotensina (*Clase I; nivel de evidencia B*) podrán agregarse si el paciente tiene un infarto del miocardio anterior, si persiste con HTAS, si hay evidencia de disfunción ventricular o falla cardíaca o si existe diabetes mellitus.
4. El objetivo de presión arterial es menor de 130/80 mm Hg. Sin embargo, en pacientes presión diastólica elevada y síndromes coronarios agudos, la presión arterial deberá disminuirse lentamente, y deberá tenerse precaución de no inducir descenso de la presión diastólica menor de 60 mm Hg. En pacientes ancianos con HTAS con presión de pulso amplia, el descenso de la presión sistólica puede causar valores muy bajos de la presión diastólica (< 60 mm Hg).
5. No hay contraindicaciones especiales en pacientes hipertensos para el uso de nitratos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o hipolipemiantes para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Por la misma razón, la presión arterial deberá disminuirse sin retraso en pacientes con HTAS que reciben antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes

Tratamiento de la HTAS en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

El impacto de la HTAS sobre el infarto del miocardio con elevación del ST no está bien descrito. Por tanto, aunque el tratamiento agudo para el infarto del miocardio puede incluir agentes antihipertensivos, se conoce poco sobre el tratamiento apropiado de la HTAS en la fase aguda del infarto.

La historia de HTAS aumenta el riesgo de muerte después de ocurrido un infarto del miocardio con elevación del ST, pero el significado pronóstico de la presión arterial en la presentación del infarto no está bien definido.<sup>75</sup>

La mayor parte de las escalas de riesgo existentes describen a la hipotensión como un predictor negativo de sobrevida.

### Terapias anti-isquémicas y anti-hipertensivas Nitroglicerina

A pesar de que la nitroglicerina ha sido de elección para el tratamiento de la angina e hiperten-

sión, no hay suficiente nivel de evidencia del beneficio de esta práctica. No se ha encontrado diferencias en mortalidad con el uso de este medicamento.<sup>76,77</sup>

Por tanto, las guías internacionales no recomiendan el uso de nitroglicerina para reducir los eventos isquémicos, sólo para mejorar el dolor isquémico, la hipertensión aguda o tratar el edema pulmonar.

### **Beta-bloqueadores**

Estos agentes son la elección para disminuir la frecuencia cardíaca, contractilidad y con ello la demanda de oxígeno. Sus beneficios han quedado demostrados en diversos estudios que incluyen su administración desde las etapas iniciales de un síndrome coronario y que se extienden hasta la etapa de convalecencia.<sup>78-82</sup>

Su administración intravenosa en etapas tempranas del infarto del miocardio consiguió reducir de forma significativa la aparición de reinfarto y fibrilación ventricular aunque hubo un incremento en la incidencia de choque cardiogénico cuando se administró a pacientes con inestabilidad hemodinámica.<sup>83</sup> La hipertensión no es una contraindicación para la administración intravenosa temprana de estos fármacos en ausencia de inestabilidad hemodinámica.

### **IECA**

Los IECA reducen la expansión del infarto y el proceso de remodelado de la cavidad cardíaca, previniendo de esa forma las secuelas como arritmias ventriculares, falla o ruptura ventricular.<sup>84,85</sup> Su administración temprana ha demostrado un beneficio consistente con reducción en mortalidad a las 4 semanas de ocurrido el infarto, especialmente en pacientes de alto riesgo.<sup>86</sup>

### **Bloqueadores de receptores de angiotensina**

Este grupo de medicamentos son una alternativa útil a los IECA. Valsartan ha demostrado ser tan efectivo como el captopril para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, aunque la combinación de valsartan con captopril aumentó el índice de eventos adversos sin mejoría en la sobrevida.

El estudio OPTIMAAL mostró una tendencia a incrementar la mortalidad en pacientes que recibieron losartan comparado con los que recibie-

ron captopril pero estos resultados negativos pueden ser relacionados a la dosificación empleada en el estudio.<sup>87</sup>

### **Antagonistas de aldosterona**

La espironolactona y eplerenona además de disminuir la presión arterial tienen un efecto protector secundario en pacientes con falla cardíaca severa después del infarto del miocardio. En el estudio EPHEsus se encontró una reducción de mortalidad del 15% a 16 meses con el uso de eplerenona. Se observó disminución de la mortalidad desde los primeros 30 días, lo que enfatiza el beneficio de la inhibición temprana del SRAA y la necesidad de iniciar esta terapia antes del egreso hospitalario.<sup>88</sup>

Estos medicamentos deben evitarse en pacientes con creatinina o potasio séricos elevados.

### **Calcio antagonistas**

En general, estos agentes no han mostrado utilidad en la fase aguda del infarto, y tienen un incremento potencial en la mortalidad, independientemente de la estrategia de perfusión empleada.<sup>89,90</sup>

Los calcio antagonistas de larga acción dihidropiridínicos se prefieren después de infarto agudo del miocardio cuando persisten las manifestaciones de isquemia o para el control de la frecuencia ventricular cuando no hay respuesta a los beta-bloqueadores o estos últimos están contraindicados.

### **Diuréticos**

Aunque estos agentes tienen un rol importante en el tratamiento de la HTAS y descompensaciones de la falla cardíaca, su utilidad en la fase aguda del infarto no ha sido demostrada.

### **Conclusiones**

La hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente muy importante para el desarrollo de coronariopatía, enfermedad vascular cerebral y nefropatía. Existen factores neurohumorales y hemodinámicos comunes en la fisiopatología de la hipertensión y el desarrollo de enfermedad coronaria que deben ser considerados al establecer estrategias de tratamiento y prevención, con la finalidad de disminuir la mortalidad cardiovascular. El espectro de la cardiopatía coronaria es muy amplio y por ende las estrategias de tratamiento de la

hipertensión arterial deben adecuarse a la variedad de enfermedad coronaria que se presente. El tratamiento simultáneo de ambas condi-

ciones requiere lineamientos específicos según la forma de presentación de cada una de estas patologías.

## Referencias

1. ROSENDORFF C, BLACK HR, CANNON CP, ET AL: *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.
2. CHOBANIAN AV, BAKRIS GI, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, JONES DW, MATERSON BJ, OPARIL S, WRIGHT JT, ROCELLA 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.
3. VASAN RS, BEISER A, SESHADRI S, LARSON MG, KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, LEVY D: *Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study*. JAMA 2002; 287: 1003-1010.
4. FRANKLIN SS, LARSON MG, KHAN SA, WONG ND, LEIP EP, KANNEL WB, LEVY D: *Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study*. Circulation 2001; 103: 1245-1249.
5. 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; 361: 1060.
6. MIURA K, DAVIGLUS ML, DYER AR, LIU K, GARSIDE DB, STAMLER J, GREENLAND P: *Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry*. Arch Intern Med 2001; 161: 1501-1508.
7. YUSUF S: *Preventing vascular events due to elevated blood pressure*. Circulation 2006; 113: 2166-2168.
8. KANNEL WB: *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. Am J Cardiol 1976; 37: 269-285.
9. National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S1-S246.
10. ARAUZ-PACHECO C, PARROTT MA, RASKIN P; American Diabetes Association: *Treatment of hypertension in adults with diabetes*. Diabetes Care 2003; 26(Suppl 1): S80-S82.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report*. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
12. FRANKLIN SS, GUSTIN W IV, WONG ND, LARSON MG, WEBER MA, KANNEL WB, LEVY D: *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure*. Circulation 1997; 96: 308-315.
13. OPARIL S, ZAMAN MA, CALHOUN DA: *Pathogenesis of hypertension*. Ann Intern Med 2003; 139: 761-776.
14. DZAU V. *The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade*. J Hypertens Suppl 2005; 23: S9-S17.
15. GRIENGLING KK, SORESCU D, USHIO-FUKAI M: *NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease*. Circ Res 2000; 86: 494-501.
16. SCHIFFRIN EL: *Effects of aldosterone on the vasculature*. Hypertension 2006; 47: 312-318.
17. VAUGHAN DE, LAZOS SA, TONG K: *Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis*. J Clin Invest 1995; 95: 995-1001.
18. OIKAWA T, FREEMAN M, LO W, VAUGHAN DE, FOGO A: *Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition*. Kidney Int 1997; 51: 164-172.
19. Cai H, Griendling KK, Harrison DG: *The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases*. Trends Pharmacol Sci 2003; 24: 471-478.
20. NICKENIG G, SACHINIDIS A, MICHAELSEN F, BOHM M, SEEWALD S, VETTER H: *Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells*. Circulation 1997; 95: 473-478.
21. DAUGHERTY A, RATERI DL, LU H, INAGAMI T, CASSIS LA: *Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor*. Circulation 2004; 110: 3849-3857.



22. SINGH BM, MEHTA JL: *Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease*. Arch Intern Med 2003; 163: 1296-1304.
23. 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.
24. SIPAHI I, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P, WOLSKI KE, NICHOLLS SJ, BALOG C, CROWE TD, NISSEN SE: *Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 833-838.
25. WANG TJ, GONA P, LARSON MG, TOFLER 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.
26. CANTY JM JR: *Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog*. Circ Res 1988; 63: 821-836.
27. HOFFMAN JJ: *Heterogeneity of myocardial blood flow*. Basic Res Cardiol 1995; 90: 103-111.
28. 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.
29. WANG JG, STAESSEN JA: *Benefits of antihypertensive pharmacologic therapy and blood pressure reduction in outcome trials*. J Clin Hypertens (Greenwich). 2003; 5: 66-75.
30. STAESSEN JA, WANG J-G, THIJLS L: *Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003*. J Hypertens 2003; 21: 1055-1076.
31. ROSENDORFF C: *Ischemic heart disease in hypertension*. In: BLACK HR, ELLIOTT WJ, eds. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: 327-339.
32. JULIUS S, KJELDSSEN 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; VALUE Trial Group: *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial*. Lancet 2004; 363: 2022-2031.
33. 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 Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. JAMA 2002; 288: 2981-2997.
34. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: *Effects of treatment on morbidity in hypertension I. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg*. JAMA 1970; 213: 1143-1152.
35. Medical Research Council Working Party: *MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results*. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 97-104.
36. 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*. JAMA 1991; 265: 3255-3264.
37. VERDECCHIA P, REBOLDI G, ANGELI F, BORGIONI C, GATTOBIGIO R, FILIPPUCI L, NORGIO LINI S, BRACCO C, PORCELLATI C: *Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects*. Hypertension 2004; 43: 963-969.
38. MESSERLI FH, GROSSMAN E, GOLDBOURT U: *Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review*. JAMA 1998; 279: 1903-1907.
39. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, DE FAIRE U, FYHRQUIST F, IBSEN H, KRISTIANSSON K, LEDERBALLE-PEDERSEN O, LINDHOLM LH, NIEMINEN MS, OMVIK P, OPARIL S, WEDEL H; LIFE Study Group: *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol*. Lancet 2002; 359: 995-1003.
40. WRIGHT JT JR, BAKRIS G, GREENE T, AGODOA LY, APPEL LJ, CHARLESTON J, CHEEK D, DOUGLAS-BALTIMORE JG, GASSMAN J, GLASSOCK R, HEBERT L, JAMERSON K, LEWIS J, PHILLIPS RA, TOTO RD, MIDDLETON JP, ROSTAND SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group: *Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial*. JAMA 2002; 288: 2421-2431.
41. BLACK HR, ELLIOTT WJ, GRANDITS G, GRAMBSCH P, LUCENTE T, WHITE WB, NEATON JD, GRIMM RH JR, HANSSON L, LACOURCIERE Y, MULLER J, SLEIGHT P, WEBER MA, WILLIAMS G, WITTES J, ZANCHETTI A, ANDERS RJ; CONVINCE Research Group: *Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial*. JAMA 2003; 289: 2073-2082.



42. 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 (CAFÉ) study*. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
43. The SOLVD Investigators: *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
44. The SOLVD Investigators: *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions [published correction appears in N Engl J Med 1992; 327: 685-691]*.
45. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD; the Collaborative Study Group: *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
46. PROGRESS Collaborative Group: *Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
47. SVENSSON P, DE FAIRE U, SLEIGHT P, YUSUF S, OSTERGREN J: *Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy*. *Hypertension* 2001; 38: E28-E32.
48. FOX KM; 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*. *Lancet* 2003; 362: 782-788.
49. 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, ZELENKOFKSKE 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* 2004; 350: 203.
50. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, CODY R, CASTAIGNE A, PEREZ A, PALENSKY J, WITTES J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure*. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
51. PITT B, REMME W, ZANNAD F, NEATON J, MARTINEZ F, RONIKER B, BITTMAN R, HURLEY S, KLEIMAN J, GATLIN M; *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators*: *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [published correction appears in N Engl J Med 2003; 348: 2271-1321]*.
52. 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 non-calcium antagonist treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial*. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
53. HANSSON L, HEDNER T, LUND-JOHANSEN P, KJELDSEN SE, LINDHOLM LH, SYVERTSEN JO, LANKE J, DE FAIRE U, DAHLOF B, KARLBERG BE: *Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study*. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
54. GOLDSTEIN RE, BOCCUZZI SJ, CRUESS D, NATTEL S; the Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group: *Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction*. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
55. GIBBONS RJ, ABRAMS J, CHATTERJEE K, DALEY J, DEEDWANIA PC, DOUGLAS JS, FERGUSON TB JR, FIHN SD, FRAKER TD JR, GARDIN JM, O'ROURKE RA, PASTERNAK RC, WILLIAMS SV; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina): *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
56. ANTMAN EM, ANBE DT, ARMSTRONG PW, BATES ER, GREEN LA, HAND M, HOCHMAN JS, KRUMHOLZ HM, KUSHNER FG, LAMAS GA, MULLANY CJ, ORNATO JP, PEARLE DL, SLOAN MA, SMITH SC JR, ALPERT JS, ANDERSON JL, FAXON DP, FUSTER V, GIBBONS RJ, GREGORATOS G, HALPERIN JL, HIRATZKA LF, HUNT SA, JACOBS AK; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines*

- (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) [published correction appears in *Circulation*. 2005;111:2013]. *Circulation* 2004; 110: 588-636.
57. ROSENDORFF C: *Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease*. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1535-1541.
  58. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG, JESSUP M, KONSTAM MA, MANCINI DM, MICHL K, OATES JA, RAHKO PS, SILVER MA, STEVENSON LW, YANCY CW, ANTMAN EM, SMITH SC JR, ADAMS CD, ANDERSON JL, FAXON DP, FUSTER V, HALPERIN JL, HIRATZKA LF, JACOBS AK, NISHIMURA R, ORNATO JP, PAGE RL, RIEGEL B: *American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
  59. MASON RP. *Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence*. *Atherosclerosis* 2002; 165: 191-199.
  60. TURNBULL F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: *Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials*. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
  61. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, BOSCH J, DAVIES R, DAGENAIS G: *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1376.
  62. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA, BASTA L, BROWN EJ JR, CUDDY TE, DAVIS BR, GELTMAN EM, GOLDMAN S, FLAKER GC; for the SAVE Investigators: *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial*. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
  63. BRAUNWALD E, DOMANSKI MJ, FOWLER SE, GELLER NL, GERSH BJ, HSIA J, PFEFFER MA, RICE MM, ROSENBERG YD, ROULEAU JL: *PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease*. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
  64. WING LM, REID CM, RYAN P, BEILIN LJ, BROWN MA, JENNINGS GL, JOHNSTON CI, McNEIL JJ, MACDONALD GJ, MARLEY JE, MORGAN TO, WEST MJ: *Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly*. *N Engl J Med*. 2003;348:583-592.
  65. ANTMAN EM, COHEN M, BERNINK PJ, MCCABE CH, HORACEK T, PAPUCHIS G, MAUTNAR B, CORBALAN R, BRAUNWALD E. *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making*. *JAMA* 2000; 284: 835- 842.
  66. THEROUX P, CAIRNS JA. *Acute non-ST-segment elevation coronary syndromes: unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction*. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, eds. *Evidence-Based Cardiology*. 2nd ed. London, UK: BMJ Books; 2003: 397-425.
  67. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD, HOCHMAN JS, JONES RH, KEREIAKES D, KUPERSMITH J, LEVIN TN, PEPINE CJ, SCHAEFFER JW, SMITH EE III, STEWARD DE, THEROUX P: *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) 2002*. Braunwald et al. 2002 ACC/AHA Practice Guidelines. [www.acc.org](http://www.acc.org)
  68. ANDRUS MR, HOLLOWAY KP, CLARK DB: *Use of beta-blockers in patients with COPD*. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 142-145.
  69. SALPETER S, ORMISTON T, SALPETER E. *Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566.
  70. HANSEN JF, HAGERUP L, SIGURD B, PEDERSEN F, MELLEMGAARD K, PEDERSEN-BJERGAARD O, MORTENSEN LS; *Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group*. *Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone*. *Am J Cardiol* 1997; 79: 738-741.
  71. GIBSON RS, BODEN WE, THEROUX P, STRAUSS HD, PRATT CM, GHEORGHIAD E, CAPONE RJ, CRAWFORD MH, SCHLANT RC, KLEIGER RE: *Diltiazem and re-infarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial*. *N Engl J Med* 1986; 315: 423- 429.
  72. BODEN WE, KRONE RJ, KLEIGER RE, OAKES D, GREENBERG H, DWYER EJ JR, MILLER JP, ABRAMS J, COROMILAS J, GOLDSTEIN R; for the Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group: *Elec-*

- trocardiographic subset analysis of diltiazem administration on long-term outcome after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1991; 67: 335-342.
73. HANSEN JF, TINGSTED L, RASMUSSEN V, MADSEN JK, JESPERSEN CM: *Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction.* Am J Cardiol 1996; 77: 16D-21D.
  74. THEROUX P, GREGOIRE J, CHIN C, PELLETIER G, DE GUISE P, JUNEAU M: *Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction: Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase (DATA) trial.* J Am Coll Cardiol 1998; 32: 620-628.
  75. GRANGER CB, GOLDBERG RJ, DABBOUS O, PIEPER KS, EAGLE KA, CANNON CP, VAN DE WERF F, AVEZUM A, GOODMAN SG, FLATHER MD, FOX KA; *Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events.* Arch Intern Med 2003; 163: 2345-2353.
  76. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico: GISSI-3: *effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.* Lancet 1994; 343: 1115-1122.
  77. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: *ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction.* Lancet 1995; 345: 669-685.
  78. YUSUF S, WITTES J, FRIEDMAN L: *Overview of results of randomized clinical trials in heart disease, 1: treatments following myocardial infarction.* JAMA 1988; 260: 2088-2093.
  79. BRAND DA, NEWCOMER LN, FREIBURGER A, TIAN H: *Cardiologists' practices compared with practice guidelines: use of beta-blockade after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1432-1436.
  80. ROBERTS R, ROGERS WJ, MUELLER HS, LAMBREW CT, DIVER DJ, SMITH HC, WILLERSON JT, KNATTERUD GL, FORMAN S, PASSAMANI E: *Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study.* Circulation 1991; 83: 422-437.
  81. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group: *Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-I.* Lancet 1986; 2: 57-66.
  82. FLATHER M, PIPILIS A, COLLINS R, BUDAJ A, HARGREAVES A, KOLETTIS T, JACOB A, MILLANE T, FITZGERALD L, CEDRO K; *ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Pilot Study Investigators. Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulphate started early in acute myocardial infarction: safety and haemodynamic effects.* Eur Heart J 1994; 15: 608-619.
  83. CHEN ZM, PAN HC, CHEN YP, PETO R, COLLINS R, JIANG LX, XIE JX, LIU LS; *COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo controlled trial.* Lancet 2005; 366: 1622-1632.
  84. BRAUNWALD E, PFEFFER MA: *Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management.* Am J Cardiol 1991; 68: 1D-6D.
  85. KIM CB, BRAUNWALD E: *Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: the open artery hypothesis.* Circulation 1993; 88(pt 1): 2426-2436.
  86. *Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-I).* Lancet 1995; 345: 686-687.
  87. DICKSTEIN K, KJEKSHUS J; *OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* Lancet 2002; 360: 752-760.
  88. PITT B, WHITE H, NICOLAU J, MARTINEZ F, GHEORGHIAD E, ASCHERMANN M, VAN VELD-HUISEN DJ, ZANNAD F, KRUM H, MUKHERJEE R, VINCENT J; *EPHESUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure.* J Am Coll Cardiol 2005; 46: 425-431.
  89. *Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both: report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group.* Br Heart J 1986; 56: 400-413.
  90. *The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction.* Eur Heart J 1984; 5: 516-528.