

## Revista Mexicana de Cardiología

Volumen **16**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2005**  
January-March

*Artículo:*

### Tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[www.Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

## OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

El objetivo es evitar la expresión de la enfermedad, reducir las complicaciones causadas por ella, con incremento en la duración y calidad de la vida. Aunque el mayor beneficio sobre la reducción del riesgo relativo se obtiene con el logro de las metas de presión arterial, se requiere ver al individuo como un todo e intervenir en forma global los factores de riesgo y las enfermedades coexistentes para obtener el máximo beneficio.

## POR QUÉ TRATAR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

La HAS es la causa más prevalente que explica la mayor parte de los eventos responsables de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

La reducción del riesgo relativo de eventos fatales y no fatales, al comparar los pacientes tratados vs los no tratados o con tratamiento placebo es la justificación más poderosa para tratar la HAS, como se muestra en el *cuadro 3-I*.

El tratamiento de la hipertensión arterial debe individualizarse en base no sólo a los valores de la pre-

sión arterial, sino de acuerdo al nivel de riesgo de cada paciente, para lo cual debe considerarse la relación entre los valores de la PA, los factores de riesgo cardiovascular asociados y la coexistencia de otras condiciones clínicas (ver *cuadro 1-III* del Capítulo 1).

## A QUIÉN TRATAR

El tratamiento de la HAS debe tener como pilar a los procesos educativos, que lleven al paciente en particular, a su familia y a la sociedad en lo general a adoptar estilos de vida sana, ya que los beneficios de llevarla son evidentes y son el único recurso realmente útil para poder modificar la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones, con el mejor costo beneficio (*Cuadros 3-II y 3-III*).

Cuando el estilo de vida de un individuo no reúne los criterios de “vida sana” se deben recomendar, asesorar y vigilar el cumplimiento de las modificaciones al estilo de vida que en cada individuo procedan, para evitar el desarrollo de la enfermedad y en caso de ya existir, evitar el daño orgánico y así disminuir la morbilidad, la mortalidad e incrementar la esperanza y calidad de vida de la población.

**Cuadro 3-I:** Impacto del tratamiento de la HAS sobre morbilidad y mortalidad. Modificada de<sup>1</sup>

	HAS sistólica y diastólica		HAS sistólica aislada	
	Reducción de riesgo relativo	P	Reducción de riesgo relativo	P
Mortalidad				
Cardiovascular	- 21%	< 0.001	- 18%	< 0.01
Total	- 14%	< 0.01	- 13%	< 0.02
Eventos fatales y no-fatales				
EVC	- 42%	< 0.001	- 30%	< 0.001
Coronarios	- 14%	< 0.01	- 23%	< 0.001

**Cuadro 3-II.** Modificaciones del estilo de vida.

Deben ser permanentes y recomendados a la población en general como la única medida real de prevención primaria. Se considera estilo de vida sana cuando se cumplen los siguientes enunciados

1. Mantener el peso corporal en rangos normales.
2. Realizar actividad física dinámica (aeróbica) en forma regular, al menos 30-45 minutos continuos 4 a 5 veces por semana.
3. Ingestión de sodio menor a 6 g/día; aun cuando sólo el 50% de los hipertensos son sensibles a la sal.
4. Evitar o restringir la ingestión de alcohol a no más de dos onzas de bebidas destiladas, dos vasos de vino de preferencia tinto o dos botellas de cerveza al día.
5. Evitar o suprimir el tabaquismo activo y pasivo (aunque no hay evidencia de causalidad con la hipertensión arterial, sí potencia su capacidad para producir daño orgánico y eventos cardiovasculares mayores cuando coexisten).
6. Dieta rica en potasio (si no hay daño renal).
7. Evitar el estrés sostenido

En los individuos de bajo riesgo cardiovascular el estilo de vida sana puede ser utilizado como manobra única de intervención.

En los pacientes de riesgo bajo o moderado que no hayan alcanzado su meta de PA después de haberse apegado a un estilo de vida sana, y en todos los de riesgo alto y muy alto, se requiere indicar terapia farmacológica. El *cuadro 3-IV*, muestra en forma general a quién debe prescribirse tratamiento farmacológico, de acuerdo a su nivel de riesgo.

### Metas terapéuticas

- Cifras de PA en población de bajo riesgo < 140/90 mmHg.
- Pacientes de alto riesgo (incluyendo DM, aun la no complicada) < 130/80 mmHg<sup>1,14-17</sup>
- Con daño renal o proteinuria < 120/75 mmHg<sup>18</sup>

Aceptando que siempre es mejor la máxima reducción tolerada de la presión arterial, así como la supresión o control de los factores de riesgo y de las condiciones clínicas asociadas.<sup>1</sup>

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Recomendaciones generales:

1. Siempre recomendar un estilo de vida sana.
2. Realizar una disminución lenta y progresiva de la presión arterial.
3. Utilizar dosis bajas de fármacos que permitan su

efecto óptimo y reducir al máximo sus efectos colaterales.

4. Esperar un mínimo de 4 semanas para evaluar la respuesta terapéutica efectiva antes de modificar la terapia antihipertensiva.
5. Si no se logra el objetivo terapéutico, con las dosis recomendadas, combinar con otro fármaco, de otro grupo farmacológico.
6. Si no hay respuesta terapéutica o no fue tolerado, cambiar a otro grupo farmacológico.
7. Si no se logra el control con dos medicamentos deberá agregarse un tercero.
8. Utilizar preferentemente medicamentos de acción prolongada con efectos cercanos a las 24 horas.
9. Prescribir el medicamento antihipertensivo que por sus efectos farmacológicos adicionales beneficie más a cada paciente en particular.

### Estrategia

Debe alcanzarse la meta y los objetivos terapéuticos, aunque se requiera utilizar dos o más fármacos. En la mayoría de los pacientes no se logra la meta con monoterapia y más del 30% de los pacientes requiere de 3 fármacos para lograr su meta.<sup>19</sup>

### Tratamiento inicial

Es importante considerar las condiciones individuales de cada paciente para la selección del antihipertensivo

**Cuadro 3-III.** Impacto de las modificaciones del estilo de vida sobre los valores de presión arterial.

Intervención	Reducción de presión sistólica
Reducción de 10% de peso (en obesos) <sup>3-6</sup>	5-20 mmHg
Dieta rica en fibra, frutas y vegetales y pobre en grasas saturadas <sup>7,8</sup>	8-14 mmHg
Ejercicio dinámico (aeróbico) programado al menos 30 minutos/día, 5 veces por semana <sup>9,10</sup>	4-9 mmHg
Reducción de ingestión de sodio (sal) a no más de 6 g de cloruro de sodio por día <sup>11,12</sup>	2-8 mmHg
Moderar la ingestión de alcohol a no más de 30 mL/día de etanol (sólo si se acostumbra) <sup>13</sup>	2-4 mmHg

**Cuadro 3-IV.** Guía general de plan terapéutico de acuerdo al nivel de riesgo del paciente hipertenso.

Nivel de riesgo	Tratamiento o intervención
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificar desviaciones en el estilo de vida sana</li> <li>• No emplear fármacos de inicio</li> </ul>
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificar desviaciones en el estilo de vida sana</li> <li>• Monitoreo de PA y factores de riesgo por tres meses</li> <li>• Si no logra su meta, iniciar tratamiento farmacológico</li> </ul>
Alto y muy alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificar desviaciones en el estilo de vida sana</li> <li>• Iniciar tratamiento farmacológico de inmediato</li> </ul>

inicial, tales como: nivel de riesgo, padecimientos concomitantes, uso de otros medicamentos, el riesgo de efectos adversos y el costo del tratamiento.

Se puede iniciar con un diurético, un  $\beta$ -bloqueador, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un calcioantagonista o un antagonista selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II, todos ellos igualmente efectivos en cuanto al control de las cifras de presión arterial y sin diferencias significativas en pacientes de bajo riesgo.

Inicialmente deberán emplearse las dosis terapéuticas más bajas y mantenerse durante ocho a 12 semanas, antes de incrementarlas, cambiar o agregar otro medicamento. Es preferible la administración del tratamiento en una o dos tomas al día, ya que esto contribuye al apego.

### Recomendaciones preferenciales (si no hay contraindicación)

En caso de pacientes de riesgo medio y alto, deberán considerarse los factores de riesgo asociados y/o sus condiciones co-morbidas, existiendo para estos casos algunas indicaciones preferenciales.

1. IECA o ARA II en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus disminuyen la resistencia a la insulina. Los IECA, ARA II, junto con calcioantagonistas de acción prolongada, previenen la expresión clínica de nuevos casos de diabetes.<sup>21-25</sup>
2. IECA, ARA II e indapamida en pacientes con proteinuria, porque reducen la progresión del daño renal y retrasan la necesidad de diálisis.<sup>26-31,32</sup>
3. IECA o ARA II en los pacientes con disfunción ventricular sistólica aun asintomática.<sup>33-35</sup>
4. IECA e indapamida en hipertrofia ventricular izquierda (aun cuando todos los grupos farmacológicos han demostrado regresión de hipertrofia ventricular, los IECA son los que tienen mayor grado de regresión en menor tiempo).<sup>36-41</sup>
5.  $\beta$ -bloqueadores en los pacientes con cardiopatía isquémica, especialmente con infarto con onda Q, hiperactividad adrenérgica y/o disfunción ventricular izquierda.<sup>42-47</sup>
6. Diuréticos y calcioantagonistas del tipo de las dihidropiridinas de acción prolongada en pacientes ancianos o hipertensión sistólica aislada.<sup>48-51</sup>
7. Bloqueadores  $\alpha$ -1 en pacientes con hipertrofia prostática.

Cuando los recursos son limitados debe considerarse la relación costo-beneficio del tratamiento, utili-

zando medicamentos económicos en los pacientes de bajo riesgo<sup>20,52</sup> condición que permitirá destinar más recursos al tratamiento de los pacientes con alto riesgo (Cuadro 3-V).

### Contraindicaciones y precauciones generales

El cuadro 3-VI, resume las principales precauciones y contraindicaciones de los fármacos antihipertensivos más comúnmente utilizados en nuestro medio.

### Tratamiento subsecuente

Una vez obtenido el control y la estabilización de la PA en la meta terapéutica, podrá ajustarse el tratamiento al menor número de fármacos y las dosis mínimas necesarias para mantener las cifras deseadas.

Es importante resaltar que el tratamiento es de por vida y que la estabilización de la PA con el tratamiento puede llevar meses.

Si después de tres a cuatro semanas de tratamiento con buena adherencia al mismo, no se han alcanzado las metas establecidas, deberá ajustarse la terapéutica, o antes en pacientes de alto riesgo o cuando se presenten efectos colaterales inaceptables, de acuerdo a las siguientes opciones:

1. Agregar una segunda droga de otra clase, siendo el diurético una opción preferencial.
2. Sustituir el medicamento por otro, de otro grupo o mecanismo de acción.
3. Incrementar la dosis del fármaco inicial hasta los niveles recomendados.
4. En caso necesario utilizar tres o más fármacos, en general a dosis terapéuticas bajas, hasta lograr la meta.

### Hipertensión sistólica aislada

Es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria o cerebrovascular superior a la hipertensión diastólica aislada o la HAS sistolo-diastólica.<sup>50,53-56</sup>

**Cuadro 3-V.** Costo-beneficio del tratamiento antihipertensivo en relación al nivel de riesgo.

Nivel de riesgo	NNT para evitar un evento cardiovascular
Alto	~ 30
Medio	~ 80
Bajo	~ 350

NNT Número de pacientes que se requieren tratar para evitar un evento.

La meta del tratamiento es la reducción gradual y paulatina de la presión a menos de 140 mmHg, reduciendo la presión del pulso (presión arterial sistólica menos presión arterial diastólica), a menos de 50 mmHg.

Cuando se observa en jóvenes, obedece generalmente a un estado hiperdinámico por hiperactividad adrenérgica, en esos casos debe preferirse el uso de  $\beta$ -bloqueadores.

En el anciano, preferir los diuréticos o los calcio-antagonistas.

### Ajuste o reducción de la terapéutica

La HAS es un padecimiento que requiere tratamiento de por vida y eso la hace tributaria de evaluaciones y ajustes periódicos, en promedio cada tres meses.

### Combinación de medicamentos

La mayor parte de los pacientes requerirá de dos o más medicamentos para alcanzar la meta antihipertensiva. En general la combinación más efectiva es aquella que combina medicamentos a dosis bajas y con diferente mecanismo de acción. Esto permite tener sinergia en su efecto antihipertensivo, reducir los mecanismos homeostáticos capaces de bloquear el efecto de drogas individuales y minimizar sus efectos indeseables particulares.

Siempre que no exista contraindicación, deberá considerarse la adición de un diurético como primer

fármaco a combinar, adicionado a la terapia inicial prescrita (*Figura 3-I*).

### Hipertensión resistente

Se considera que la HAS es resistente cuando a pesar de un manejo adecuado y apego al tratamiento, no se alcanza la meta de PA. Estos pacientes deberán remitirse al especialista en hipertensión.

Al tratar un paciente con hipertensión resistente deben descartarse las principales causas que la condicionan:

1. Descartar hipertensión reactiva (de la bata blanca).
2. Tamaño inadecuado del brazalete para toma de PA.
3. Descartar hipertensión secundaria.
4. Descontrol de alguna patología coexistente (ej. diabetes).
5. Progresión o aparición de enfermedad renal.
6. Ingestión excesiva de alcohol.
7. Incremento de peso.
8. Ingestión excesiva de sal.
9. Ingestión de fármacos pro-hipertensivos (antidepressivos, antigripales, anfetaminas, etc.)

### FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS (CUADRO 3-VII)

#### Diuréticos

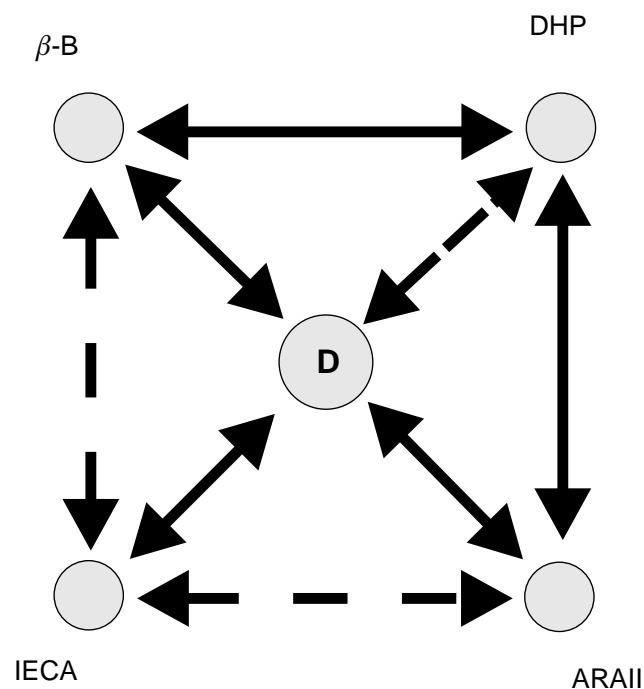
A dosis pequeñas, los diuréticos mantienen su eficacia como antihipertensivos y además reducen la mor-

**Cuadro 3-VI.** Precauciones y contraindicaciones de los antihipertensivos.

Fármacos	Precauciones	Contraindicaciones
$\alpha$ -bloqueadores	Hipotensión ortostática	ICC
$\alpha$ -Metildopa	Depresión	Daño hepático
Verapamilo	ICC	Bloqueo A-V
	Constipación	ICC
Dihidropiridinas	Migraña	Intolerancia al fármaco
	Constipación	
Diuréticos:		Gota
Tiazidas	Embarazo	Insuficiencia renal
Bloqueador receptores de aldosterona		Hiperkalemia
$\beta$ -bloqueadores	Neumopatía obstructiva	Bradicardia de < 50 x'
	Crónica	Bloqueo A-V de 2° grado o mayor
	Intolerancia a glucosa	Asma
	Deportistas	Fenómeno de Raynaud
IECA o ARA-II		Embarazo
		Estenosis renal bilateral
		Hiperkalemia

IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), ARA-II (Antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina-II), ICC (Insuficiencia cardíaca crónica).

Modificado de 1 y 52.



**Figura 3-I.** Representación esquemática de las combinaciones terapéuticas más empleadas. Las flechas continuas indican las combinaciones más recomendadas. D: diurético (tiazidas)  $\beta$ -B: betabloqueador DHP: Calcioantagonista dihidropiridínico IECA: Inhibidor ECA ARA II: Antagonista de receptor de AT1 de la AG II.

bilidad y mortalidad cardiovascular, particularmente en ancianos y diabéticos. Son capaces de reducir la masa ventricular izquierda, y algunos como la indapamida favorecen la liberación de factores relajantes endoteliales.

Además de ser económicos, incrementan el efecto de otros fármacos antihipertensivos al combinarse con ellos.

### **$\beta$ -bloqueadores adrenérgicos**

Son particularmente útiles en hipertensos con angina de esfuerzo, taquiarritmias e infarto previo y a dosis bajas en insuficiencia cardíaca crónica, en sujetos con síntomas de ansiedad, temblor esencial y migraña. Deben utilizarse con cuidado en sujetos con dislipidemias, síndrome metabólico, neuropatía diferente al asma, bradicardia menor de 50 x' o disfunción ventricular sistólica severa.

### **Inhibidores de la ECA**

Son bien tolerados, sin efectos indeseables sobre los lípidos séricos ni el metabolismo de la glucosa e incluso pueden mejorar la sensibilidad a la insulina.

Han demostrado reducción en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por sus efectos nefro y cardioprotectores son útiles en hipertensos con insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda, así como en diabéticos tipo 1 y 2 con o sin proteinuria.

Sus efectos indeseables más comunes, son la tos, la hiperkalemia y en muy raras ocasiones eritema, edema angioneurótico y disgeusia. Están contraindicados en el embarazo, en casos de hipertensión renovascular bilateral o en estenosis de la arteria renal con riñón único.

### **Calcioantagonistas**

Reducen la ocurrencia de eventos cardiovasculares tanto en el hipertenso esencial no complicado como en la hipertensión sistólica aislada del anciano y en el subgrupo de pacientes diabéticos.

No se recomienda utilizar presentaciones farmacéuticas de vida media terapéutica corta, en virtud de producir descensos bruscos y aumentar la variabilidad de la presión arterial, condiciones relacionadas con incremento de eventos cardiovasculares. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos de acción prolongada, son los antihipertensivos que más rápido bajan la PA.

### **$\alpha_1$ -bloqueadores adrenérgicos**

Su uso está limitado por sus efectos adversos y por el desarrollo frecuente de tolerancia farmacológica. Tienen efectos favorables sobre los lípidos y la hiperplasia prostática. No se recomiendan en pacientes con cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca congestiva.

### **Agentes con acción central**

La  $\alpha$ -metildopa es particularmente útil y segura en el manejo de la hipertensión durante el embarazo. La reserpina, prácticamente en desuso.

### **Vasodilatadores de acción directa**

La hidralazina se recomienda sólo en la hipertensión inducida por el embarazo.

### **Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II**

Comparten los beneficios de los IECA. Hay evidencia de sus beneficios sobre preservación de la función renal, especialmente en pacientes diabéticos, así como de la función ventricular en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca clínica o disfunción

**Cuadro 3-VII.** Características principales de los agentes antihipertensivos más utilizados.

	Diuréticos	Agentes de acción central	$\alpha_1$ -Bloqueadores	$\beta$ -Bloqueadores	IECA	Calcioantagonista	ARA II
Efecto hemodinámico	Inicial de volemia Resistencias ↓ Periféricas	Gasto cardiaco ↓	Vasodilatador periférico	Gasto cardiaco ↓	Vasodilatador periférico	Vasodilatador periférico	Vasodilatador periférico
Efectos colaterales Clínicos	Debilidad Palpitaciones	Sedación Depresión Boca seca Hipotensión ortostática	Hipotensión ortostática Mareo postural	Broncoespasmo Fatiga Enmascaran hipoglucemia	Tos, disgeusia Eritema Edema angioneurótico	Bochornos Edema de Msls Cefalea Palpitaciones Constipación	Eritema Edema angioneurótico
Paraclínicos	Hipokalemia ↑ Colesterol Triglicéridos Resist. a insulina Ac. úrico	Síndromes autoinmunes		↑ Colesterol Triglicéridos Resist. a insulina	Leucopenia	Bloqueo A/V (Verapamilo)	
Contraindicaciones	Hipovolemia	Hipotensión ortostática Hepatopatía (metildopa)	Hipotensión ortostática	Asma Bradicardia Bloqueo A/V	Embarazo HAS renovascular bilateral o en riñón único con estenosis	Dihidropiridinas de acción corta	Embarazo HTA renovascular bilateral o en riñón único con estenosis
Precauciones	Hipokalemia Hiperuricemia Uso de digital	Síndrome de supresión	Tolerancia	Diabetes tipo I Espasmo coronario Ins. cardiaca aguda Enfermedad vascular periférica EPOC síndrome de supresión brusca	Insuficiencia renal Enf. renovascular Hiperkalemia	Insuficiencia cardiaca (verapamilo y diltiazem)	Insuficiencia renal Hiperkalemia
Ventajas	Costo En ICC En ancianos Sinergia con otros grupos	No afectan lípidos No retienen H <sub>2</sub> O Reducen HVI En el embarazo (metildopa)	No deterioran gasto cardiaco En la hipertrofia prostática No sedación Mejoran lípidos	Reducen eventos coronarios En la ansiedad En la angina Con glaucoma En temblor distal	No efectos en SNC ICC	En ancianos Mayor respuesta en mexicanos a las dihidropiridinas	No efectos en SNC En ICC Nefroprotección Reduce HVI

Abreviaturas: ECA = enzima convertidora de angiotensina. RP = Resistencias periféricas. AV = Auriculoventricular. IC = Insuficiencia cardiaca. SNC = Sistema nervioso central. HVI = hipertrofia ventricular izquierda. DHP = Dihidropiridínicos.

ventricular asintomática. Sus efectos indeseables son similares al placebo y no tienen efectos adversos sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos, más aún, reducen la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus en pacientes con HAS. Al igual que los IECA están contraindicados en el embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
- He J, Whelton PK. What is the role of dietary sodium and potassium and hypertension and target organ injury? *Am J Med Sci* 1999; 317: 152-159.
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA. Sodium Reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older people: a randomized controlled trial of non-pharmacologic intervention in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839-846.
- He J, Whelton PK, Appel LJ. Long-Term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 544-549.
- Leiter LA, Abbott D, Campbell NRC. A recommendation on obesity and weight loss. *CMAJ* 1999; 160(Suppl 9): S7-S11.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM. Long-term weight loss and changes in results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM. For the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects of blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- Margwets BM, Beilin MJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomized controlled trial. *BMJ* 1986; 293: 1468-1473.
- Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: An update *Sport Med* 2000; 30: 193-206.
- Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33(Suppl): S484-S492.
- Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35: 858-863.
- Volz WM, Sacks FM, Ard J. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1019-1028.
- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LJ. Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-Stage renal disease in African-american and white men: 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277: 1293-1298.
- Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM et al, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29: 641-650.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: what guidance for recent randomized controlled trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-2110.
- National Kidney Foundation Guidelines. K/DOQ1 clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2): S1-S24.
- Hansson L, Zanchetti A. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- World Health Organization. *The World Health Report 2002: Risk to Health 2002* Geneva: World Health Organization.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial infarction, and Stroke in High-Risk Patients. *N Engl J of Medicine* 2000; 342: 145-153.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-1886.
- Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-Amilofide in Hypertensive Diabetics and Nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431-436.
- 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 (ALL-HAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
- Brown MJ. Implications from hypertension outcome trials for the management of patients with hypertension and diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3: 245-251.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
- Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G. Successful blood pressure control in the african-american Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1636-1642.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. 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.
- Brenner BM, Cooper ME. From the REENAL 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.
- 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.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with Type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-2110.



32. Marre M, Fernández M, García-Puig J, Halabe A, Hermansen K, Ionescu-Tirgoviste C, Jermendy G et al on behalf of the Investigators; NESTOR Study Group. Value of Natrilix SR in Hypertensive Type 2 diabetics patients with microalbuminuria. *J Hypertension* 2002; 20(S4): S338.
33. 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.
34. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M. Long term ACE-inhibitors therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction. A systematic overview of data for individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
35. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
36. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Matterson BJ, for the Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997; 95: 2007-2014.
37. Devereux RV, Palmieri V, Sharpe N. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-1254.
38. Cuspid C, Muiesan ML, Valagussa L, on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293-2300.
39. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG. Effects of Losartan and Atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile and patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-1864.
40. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RV. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
41. Gosse P, Dubourg O, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-1475.
42. Freemantle N, Cleland J, Young P. b-Blockade after myocardial infarction. Systematic review and regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
43. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-565.
44. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16.
45. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
46. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
47. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
48. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatments in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
49. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH et al. For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
50. Staessen J, Wong JG. Benefit of antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Eur Heart J* 1999; Suppl 1(SP): P3-P8.
51. Emeriau JP, Knauf H, Ocon Pujadas J, Callvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C, on behalf of the European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19(2): 343-350.
52. WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
53. Amery A, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Dollery CT. European Working Party on High blood pressure in the Elderly. *Am J Med* 1991-90; (Suppl 3): 1S-64S.
54. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681-1691.
55. Wang JG, Liu G, Wang X, Zhang S, Sun M, Pan X, Jian M, Gong L, Thijs L, Staessen J, Fagard R, Liu L. Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China trial. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 735-742.
56. Leonetti G. Clinical positioning of Indapamide Sustained Release 1.5 mg in Management Protocols for Hypertension. *Drugs*. 2000; 59(S2): 27-38.