

El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Martín Rosas-Peralta,^a Gabriela Borrayo-Sánchez,^b Alejandra Madrid-Miller,^c Erick Ramírez-Arias,^d Gilberto Pérez-Rodríguez^e

Treatment of hypertension in patients with coronary arterial disease

Reports of randomized controlled trials and prospective observational studies provide the most reliable data on the association between blood pressure and coronary heart disease (CHD). The totality of the evidence indicate a strong association between blood pressure and coronary heart disease, which is continuous at levels of less than 115 mm Hg of systolic. In general, 60 to 69 years of age, 10 lower mm Hg systolic blood pressure is associated with lower risk of one-fifth of a coronary heart disease event. The size and shape of this Association are consistent in all regions, for men and women and life-threatening events such as stroke and myocardial infarction. Trials that compared active treatment with placebo or no treatment have shown that the benefits of reducing blood pressure with different classes of drugs (e.g., diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors, calcium antagonists) are quite similar, with about a fifth of reduction in coronary heart disease. The important points in this review are: First, that the relative benefit to the decline in blood pressure for the prevention of coronary heart disease appears to be constant in a range of different populations. Second, it is likely that considerable benefit with blood pressure low below thresholds of "traditional" blood pressure (140/90 mm Hg), especially in those with high absolute risk. Third, start, reduce with caution -especially in adult- and keep the maximum tolerance of blood pressure reduction is an issue more important than the choice of the initial agent.

Keywords Palabras clave

Hypertension	Hipertensión
Myocardial Ischemia	Isquemia Miocárdica
Prevention	Prevención

Los estudios epidemiológicos han establecido una fuerte asociación entre la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la enfermedad arterial coronaria (EAC). La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de EAC, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. La elección óptima de agentes antihipertensivos sigue siendo controvertida, y solo hay respuestas parciales a las preguntas importantes en el tratamiento de la hipertensión para la prevención y el manejo de la cardiopatía isquémica (CI).¹

- ¿Cuál es la presión arterial sistólica (PAS) adecuada y cuáles son las cifras adecuadas de la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con EAC establecida?
- ¿Son los efectos beneficiosos del tratamiento simplemente una función de la baja en la presión arterial (PA), o ciertas clases de drogas tienen acciones únicas de protección, además de la reducción de la PA?
- ¿Existen medicamentos antihipertensivos que han mostrado una particular eficacia en la prevención secundaria de la CI?
- ¿Qué fármacos antihipertensivos deben utilizarse en pacientes que han establecido EAC con angina de pecho estable, en aquellos con síndrome coronario agudo (SCA), que incluye angina inestable (UA), infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo del miocardio con elevación del ST (IAMCEST), y en aquellos con insuficiencia cardíaca?

Toda la discusión y las recomendaciones de este documento se refieren a los adultos.² Esto debería hacer más fácil para los médicos la extracción de la información relevante para cualquier paciente en particular, sin necesidad de referencias cruzadas; esperamos que con ello aumentará la utilidad de este documento.

Un resumen de la terapia farmacológica antihipertensiva se presenta en el cuadro I.

^aJefatura de la División de Investigación en Salud

^bDirección Médica

^cJefatura de Terapia Posquirúrgica

^dJefatura de Urgencias

^eDirección General

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta
Correos electrónicos: martin.rosas@imss.gob.mx,
mrosas_peralta@hotmail.com

Resumen

Los ensayos controlados aleatorios y los estudios observacionales prospectivos ofrecen los datos más confiables sobre la asociación entre la presión arterial y la cardiopatía coronaria (CC). Toda la evidencia indica que hay una fuerte asociación entre la presión arterial y la CC, que es continua a niveles menores a 115 mm Hg de presión sistólica. En general, de los 60 a los 69 años de edad, la presión arterial sistólica más baja en 10 mm Hg se asocia con riesgo menor de tener un evento de enfermedad coronaria. El tamaño y la forma de esta asociación son constantes en todas las regiones, para hombres y mujeres, y para eventos mortales como el infarto de miocardio y el accidente vascular cerebral. Los ensayos han demostrado que los beneficios de la reducción de la presión arterial con dife-

rentes clases de fármacos (diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio) son bastante similares, con una quinta parte de reducción en enfermedad coronaria. Los puntos importantes de esta revisión son: a) que los beneficios relativos a la baja de la presión arterial para la prevención de enfermedad coronaria parecen ser constantes en una gama de diferentes poblaciones; b) que es probable que se obtenga un beneficio considerable con la presión arterial baja, por debajo de umbrales de hipertensión «tradicional» (140/90 mm Hg), especialmente en aquellos con alto riesgo absoluto, y c) que iniciar, reducir con precaución (sobre todo en el adulto mayor) y mantener la reducción de la tolerancia máxima de la presión arterial es un problema más importante que la elección del agente inicial.

La metas están basadas en los metaanálisis y ensayos clínicos que establecen que en pacientes añosos (> 80 años), la meta debe ser < 150/90 mm Hg, ya que las presiones menores a 120/80 mm Hg hasta en un 50% son poco toleradas. En pacientes con enfermedad arterial coronaria aguda o estable se recomiendan presiones < 140/90 mm Hg. No hay un consenso general en las cifras meta de aquellos pacientes que padecieron infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (AVC), o enfermedad arterial periférica; en general se acepta que un valor < 130/80 mm Hg es la meta más aceptada.³

Epidemiologías de la HTAS y la EAC

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo independiente de la EAC para todos los grupos de edad, raza y sexo. Si tomamos como criterio un valor $\geq 140/90$ mm Hg, se estima que hay 65 millones de adultos estadounidenses, o casi un cuarto

de la población adulta de los Estados Unidos con HAS. Otra cuarta parte de la población tiene prehipertensión, definida como una PAS de 120 a 139 mm Hg, o una PAD de 80 a 89 mm Hg. En México, el estimado poblacional para 2015 por la CONAPO es de 121 millones de habitantes, de los cuales 76.4 millones tendrán 20 años, o más, y una prevalencia de 31% de HAS; el estimado global de población hipertensa para 2015 es de 23.7 millones y habrá una cifra similar de población prehipertensa.

Las formas de elevación de la TA difieren en función de la edad, con la elevación diastólica predominante en individuos hipertensos jóvenes y la hipertensión sistólica frecuentemente aislada (hipertensión sistólica aislada) en la edad avanzada. La prevalencia de la hipertensión es, pues, directamente proporcional a la edad de la población, lo que explica que más de la mitad de los estadounidenses mayores de 65 años sean portadores de HAS.⁴ Además, con la edad hay un cambio en la importancia relativa de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica

Cuadro I Resumen del tratamiento farmacológico de HTA en el manejo de la cardiopatía isquémica

Fármaco/condición	Angina estable	SICA	Insuficiencia cardiaca
IECA/ARA II	1	1	1
Diurético	1*	1	1
Betabloqueador	1	1	1
Calcioantagonista	2	2	
Nitratos	1	2	2
Antagonista de ALD	2	2	1
Hidralazina			2

HTA = Hipertensión arterial; SICA = Síndrome isquémico coronario agudo; IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II = Bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II; ALD = Aldosterona; 1 = Primera elección; 2 = Segunda elección *o en conjunto con los de primera elección.

La clortalidona es la recomendada; los diuréticos de asa son mejores ante insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida; hay que tener precaución en pacientes con fracción de expulsión preservada

como indicadores de riesgo. Antes de los 50 años de edad, la PAD es el principal factor de predicción de riesgo de CI, mientras que después de los 60 años de edad, la PAS es más importante.⁵ Es importante señalar que en esta población ≥ 60 años de edad, la PAD se relaciona inversamente con el riesgo de EAC y la presión del pulso se convierte en el más fuerte predictor de EAC. En un metaanálisis de 61 estudios que incluyeron a casi un millón de adultos,⁶ la PA estuvo relacionada con EAC fatal sobre el rango de la PA de 115/75 a 185/115 mm Hg para todas las edades. En general, cada aumento de la PAS de 20 mm Hg (o cada 10 mm Hg de aumento en la PAD) duplica el riesgo de un evento coronario fatal.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que una elevada PA es el determinante más importante del riesgo de accidente cerebrovascular. El riesgo es casi lineal, a partir de niveles relativamente bajos de PAS y PAD,⁷ y la reducción de la PA elevada es un factor importante en la impresionante reducción de las tasas de accidente cerebrovascular de muerte durante la última mitad del siglo XX y la primera parte del siglo XXI.^{7,8}

El riesgo absoluto de estos resultados adversos también aumenta con la edad. Para cualquier PAS, el riesgo de enfermedad coronaria fatal fue 16 veces mayor para las personas de 80 a 89 años de edad que para los de 40 a 49 años de edad.⁵ En el proyecto de detección en los trabajadores de la industria de Chicago, los varones de 18 a 39 años de la edad al inicio del estudio tenían una presión arterial de 130 a 139/85 a 89 mm Hg, o hipertensión en fase 1 (140-159/90-99 mm Hg), lo cual representa casi el 60% de todo el exceso de las ECV en general, o mortalidad por cualquier causa.⁹ Los datos epidemiológicos muestran que los niveles de PA inferiores están asociados con riesgos de enfermedades menores, lo que sugiere que los eventos coronarios futuros pueden prevenirse mediante la reducción de la PA.¹⁰ La PA elevada representa un riesgo sustancial que es atribuible a la población y que afecta a hombres y mujeres de cualquier etnia.^{11,12}

Efectos del tratamiento

Se ha demostrado que el riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el paciente con hipertensión se puede reducir, en gran medida, con un tratamiento antihipertensivo eficaz. Las principales reducciones de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en los últimos 50 años se han atribuido al aumento de la disponibilidad y el uso de tratamiento farmacológico para la hipertensión. Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la reducción de la PA en pacientes con hipertensión produce reducciones rápidas de riesgo cardiovascular,¹³ las cuales son muy

consistentes con los datos de los estudios observacionales. Por ejemplo, una reducción de la PAS habitual de 10 mm Hg (o de 5 mm Hg de la PAD habitual) se asocia con una reducción del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular (del 50 al 60%) y un riesgo menor de muerte (de 40 a 50%) como consecuencia de la EAC u otras causas vasculares en la edad media; los beneficios son solo ligeramente menores en las personas mayores.⁶ Sin embargo, en un estudio de van Bommel *et al.*, la presión arterial alta en los muy ancianos (en aquellos de más de 85 años) no fue un factor de riesgo para la mortalidad, independientemente de una historia clínica de hipertensión. Para esto, hay que tomar en cuenta que los valores de presión arterial por debajo de 140/70 mm Hg fueron asociados con un exceso de mortalidad en el mismo estudio.¹⁴ Del mismo modo, hay inconsistencias entre las metas finales en la población de más edad, con una asociación significativa de PA baja con muertes por accidente cerebrovascular más bajos e insuficiencia cardíaca (IC), pero no con una menor tasa de infarto de miocardio (IM) en pacientes de más de 80 años de edad.¹⁵

Varios estudios (*Heart Outcomes Prevention Evaluation* [HOPE],¹⁶ *Aumento de la supervivencia ventricular* [SAVE],¹⁷ y el *Estudio europeo sobre la reducción de eventos cardíacos con perindopril en enfermedad isquémica crónica* [EUROPA])¹⁸ han mostrado un efecto beneficioso con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) sobre los resultados de la ECV, en algunos pacientes hipertensos y otros no, pero todos con ECV establecida o con alto riesgo para su desarrollo. Sin embargo, todavía no tenemos los resultados de estudios de tratamiento de la prehipertensión en individuos con PA en el rango de 130 a 139/80 a 89 mm Hg. El único ensayo clínico prospectivo que trata la reducción de la presión arterial en personas con PA normal es el estudio de *Prevención de Hipertensión* (TROPHY),¹⁹ en el que los sujetos con una PAS de 130 a 139 mm Hg o una PAD de 85 a 89 mm Hg fueron asignados al azar para ser tratados, además de que se les dio seguimiento durante dos años con el bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) candesartán o con placebo. La hipertensión se desarrolló más de forma significativa ($p < 0.007$) entre los participantes del grupo de placebo (dos tercios de esta cohorte a los cuatro años) que en el grupo de candesartán, con una reducción del riesgo relativo del 66.3% a los dos años y el 15.6% a los cuatro años. Además, el tratamiento de la prehipertensión con candesartán pareció ser bien tolerado, y los efectos adversos graves se produjeron en el 3.5% y el 5.9% en los pacientes tratados con candesartán frente a placebo, respectivamente. Sin embargo, el estudio no fue diseñado o impulsado para evaluar los resultados de la ECV.

En el estudio Acción para controlar el riesgo cardiovascular en la diabetes (ACCORD), con un seguimiento medio de 4.7 años, un objetivo de la PA < 120 en comparación con < 140 mm Hg, no se asoció con un menor riesgo de un compuesto de eventos cardiovasculares (ataque al corazón, un derrame cerebral o una muerte cardiovascular).²⁰ Sin embargo, la incidencia de ictus fue significativamente menor en el grupo tratado intensivamente.

Interacciones de factores de riesgo

Los datos del *Framingham Heart Study* han proporcionado evidencia de un papel predictivo de la hipertensión, las dislipidemias, la intolerancia a la glucosa, el consumo de cigarrillos y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) de las enfermedades cardiovasculares.²¹ Estos cinco principales factores de riesgo son los determinantes modificables más importantes de riesgo de ECV y parecen operar independientemente uno de otro. Esto ha llevado a la idea de que el umbral en el que un paciente debe ser tratado para la hipertensión debe ser determinado por la carga de factores de riesgo de ECV, los cuales, a su vez, determinan el nivel de riesgo de ECV de un paciente. En las directrices elaboradas por la Fundación Nacional del Riñón,²² este principio se ha seguido para los pacientes con albuminuria e insuficiencia renal crónica, incluso en una etapa modesta, para la cual el umbral de PA para el inicio de la terapia antihipertensiva es de 130/80 mm Hg. La Asociación Americana de Diabetes ha basado su recomendación en la edad. Las personas con diabetes mellitus deben ser tratadas a una presión arterial < 140/80 mm Hg, excepto cuando las metas de presión sistólica inferiores, por ejemplo, < 130 mm Hg, puedan ser apropiadas para ciertos individuos, como los pacientes más jóvenes, si es que esto se puede lograr sin carga indebida de tratamiento.²³ Además, existe una correlación entre la hipertensión y el índice de masa corporal (IMC), con ambos fuertemente correlacionados con la EAC. La hipertensión y la obesidad abdominal son componentes de un factor de mayor riesgo de constelación de factores de riesgo cardiovascular: el síndrome metabólico, el cual incluye también una forma característica de las dislipidemias (niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad) y un nivel elevado de glucosa en sangre en ayunas.²⁴

Reducción de factores de riesgo

La hipertensión, las dislipidemias, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad y la enfermedad renal crónica (ERC) son determinantes independien-

tes de riesgo de ECV. Por otra parte, el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica (EAP) aumenta significativamente el riesgo para adquirir enfermedades prevalentes e incidentes en otros lechos vasculares, incluidas las circulaciones coronaria y cerebral.^{25,26} Como se indicó anteriormente, la hipertensión representa un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, y la evidencia indica que la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovasculares reconocidos resulta en un incremento multiplicativo en el riesgo de eventos cardiovasculares. Algunas pautas actuales requieren un abordaje más agresivo de PA en la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. La reducción de la PA sin prestar atención a otros factores de riesgo es insuficiente para reducir el riesgo cardiovascular. Los lectores deben ser conscientes de que varios documentos recientemente publicados orientan detalladamente en cuanto a las estrategias para la evaluación y la estimación de riesgos. Las recomendaciones de este documento reflejan lo publicado en el consenso, pero se recomienda a los lectores consultar otras directrices recientes, como las relativas a la evaluación del riesgo cardiovascular,²⁷ del estilo de vida (sobre todo en lo que respecta a la dieta y el ejercicio),²⁸ del manejo de la obesidad²⁹ y de las dislipidemias.³⁰

Los factores de riesgo cardiovascular pueden ser descritos como no modificables o modificables. Los factores de riesgo potencialmente modificables incluyen las dislipidemias, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad, la PAD y la insuficiencia renal.

Las dislipidemias

El manejo de las dislipidemias fue objeto de una reciente guía (ACC/AHA).³⁰ En esencia, la nueva directriz soporta el uso del nivel de las lipoproteínas de baja densidad específica (LDL) o de no alta densidad de colesterol como objetivos de tratamiento. Aquellos pacientes con ECV y menores de 75 años, con el colesterol LDL ≥ 190 mg/dL, o con un riesgo de ECV a 10 años $\geq 7.5\%$ deben recibir terapia con una dosis intensa de estatinas (por ejemplo, atorvastatina 40-80 mg al día o rosuvastatina 20-40 mg al día para reducir el colesterol LDL en aproximadamente 50%). Las personas con enfermedades cardiovasculares, mayores de 75 años o las personas con diabetes mellitus, pero con un riesgo a 10 años de más de 7.5%, deben recibir la terapia de intensidad moderada con estatinas, como la simvastatina (20-40 mg al día), la atorvastatina (10-20 mg al día), o la rosuvastatina (5-10 mg al día) para disminuir el colesterol LDL entre un 30 y un 50%.

Según la norma, las terapias sin estatinas no proporcionan beneficios de reducción de riesgo de ECV

aceptables en comparación con su potencial de efectos adversos en la prevención rutinaria de esta enfermedad.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 2 se define como un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL, o a dos horas en valor de la prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL, hemoglobina A 1C $\geq 6.5\%$, o glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia.²³

Este tipo de diabetes es un factor de riesgo fuerte e independiente para la EAC. Tan fuerte es esta asociación que la diabetes mellitus puede ser considerada una enfermedad coronaria de riesgo equivalente,²⁴ aunque esto es controversial.³¹ Los pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 también están en mayor riesgo de complicaciones específicas de esta enfermedad, lo cual incluye la retinopatía y la nefropatía.

El manejo farmacológico de la diabetes mellitus está más allá del alcance de esta revisión. El cuidado de la diabetes mellitus es complejo y requiere que muchas cuestiones, más allá del control de la glucemia, sean atendidas.

Tabaquismo

Existe un consenso general de que el tabaquismo aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Muchos estudios han demostrado una correlación entre el tabaquismo y la muerte. La esperanza de vida se reduce en 13.2 años en los hombres fumadores en comparación con los no fumadores, y la tendencia se acrecienta en las mujeres fumadoras, con una disminución de 14.5 años en la esperanza de vida.³² El consumo de cigarrillos predice de forma independiente un mayor riesgo de paro cardíaco en pacientes con EAC,³³ e incluso la exposición al humo de segunda mano aumenta el riesgo de desarrollar EAC en un rango que oscila entre el 25 y el 30%.³⁴ Al igual que con otros factores de riesgo, hay un aumento sinérgico en el riesgo cardiovascular en los fumadores que tienen otros factores de riesgo cardiovascular concurrentes. El colesterol elevado confiere un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los fumadores que en los no fumadores, y en los primeros se incrementa de manera desproporcionada la tendencia a tener perfiles de lipoproteínas desfavorables.³⁵ En los pacientes con hipertensión, los fumadores tienen cinco veces más probabilidades de desarrollar hipertensión severa que los no fumadores, y los fumadores con hipertensión severa tienen mayor tasa de mortalidad que los no fumadores.³⁶

Es alentador que los estudios sobre los fumadores que dejan el tabaquismo demuestran una reducción significativa a largo plazo (15%, más de 14 años) en la

mortalidad de los pacientes que participan en actividades para dejar de fumar.³⁷

Obesidad

La prevalencia de la obesidad, definida como un IMC ≥ 30 kg/m², se ha incrementado en los últimos años. Aproximadamente, el 30% de la población adulta de los Estados Unidos cae en esta categoría.³⁸ La relación positiva entre la obesidad y la PA está bien documentada.³⁹⁻⁴¹ Los adultos obesos tienen, aproximadamente, tres veces más probabilidades de ser hipertensos en comparación con los adultos no obesos,⁴⁰⁻⁴² y el aumento de la adiposidad puede explicar más del 60% de la hipertensión en adultos.⁴⁰ Por otra parte, la obesidad se considera un factor de riesgo importante para el mal control de la PA en pacientes hipertensos.³

Aunque los mecanismos de la hipertensión relacionada con la obesidad son numerosos (incluyen la activación del sistema nervioso simpático, la retención de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], la resistencia a la insulina y la función vascular alterada),⁴³ no existe una guía aceptable en el fármaco antihipertensivo de elección para el manejo de la hipertensión en los pacientes obesos.^{3,44}

Algunos investigadores consideran que los inhibidores de la ECA son los fármacos de elección para el control adecuado de la PA en la hipertensión relacionada con la obesidad, esto debido a su capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, reducir el riesgo de la diabetes mellitus.⁴⁵ Esto contrasta con los diuréticos tiazídicos, que se asocian con un mayor riesgo de la diabetes mellitus.⁴⁶ Dicho esto, la eficacia de los diuréticos tiazídicos en la reducción de la PA y la mejora de los resultados cardiovasculares en pacientes hipertensos obesos está bien establecida.⁴⁷ Los betabloqueadores también tienen efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa, pero han dado lugar a una mejora significativa de la presión arterial en pacientes obesos hipertensos, ya que disminuyen la actividad de la renina y el gasto cardíaco, los cuales, a menudo, están elevados en los pacientes obesos.⁴⁸ Sin embargo, el entusiasmo por el uso de betabloqueantes como tratamiento inicial se amortigua, en gran medida, por su perfil negativo en los resultados de accidente cerebrovascular (ACV), en comparación con el placebo y otras clases de fármacos antihipertensivos.⁴⁹

Hay abundante evidencia que apoya la efectividad de las intervenciones en el estilo de vida para mejorar el control de la PA entre los pacientes hipertensos obesos. Recientemente, la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC), y la Sociedad de Obesidad han publicado directri-

ces²⁹ para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos. Estas incluyen la identificación de los pacientes que necesitan perder peso, las dietas para bajar de peso, la intervención del estilo de vida y el asesoramiento, así como la selección de los pacientes para la cirugía bariátrica.

Enfermedad arterial periférica

El tratamiento de la hipertensión en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) se asoció con una reducción significativa en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, IC y la muerte. Del mismo modo, la gestión intensiva de reducción de LDL se asocia con una baja significativa de eventos cardiovasculares en pacientes con EAP.⁵⁰ Por lo tanto, el manejo de la hipertensión en pacientes con EAP se debe basar en la vigilancia intensiva y la gestión agresiva de otros factores de riesgo cardiovasculares concomitantes, además de la reducción de la PA.³ Particularmente importante a este respecto es la gestión de las dislipidemias, dejar de fumar, el tratamiento antiplaquetario, la atención de la diabetes mellitus, la dieta y el ejercicio.

Actualmente, no existe ningún fármaco recomendado de elección para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con EAP, porque los ensayos clínicos de agentes antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), los bloqueadores alfaadrenérgicos y los vasodilatadores directos no han tenido éxito en la mejora de los síntomas de la claudicación o caminar la distancia en pacientes con EAP.⁵¹⁻⁵³ A pesar de que los betabloqueantes contraen los vasos de resistencia, un metaanálisis concluyó que esta clase de drogas no empeora la claudicación intermitente.⁵⁴ Por lo tanto, los betabloqueantes pueden ser utilizados en pacientes con PAD con indicaciones de peso para su uso en los casos de EAC o de IC.

Las recomendaciones de las guías de práctica ACC/AHA sobre la EAP⁵⁵ son las siguientes:

- La terapia antihipertensiva se debe administrar a pacientes hipertensos con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores para lograr un objetivo < 140/90 mm Hg (no diabéticos) o < 130/80 mm Hg (los diabéticos y las personas con enfermedad renal crónica) para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, IC congestiva y muerte cardiovascular (nivel de evidencia A).
- Los fármacos bloqueantes betaadrenérgicos son agentes antihipertensivos eficaces y no están contraindicados en pacientes con PAD (nivel de evidencia A).

- El uso de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) es razonable para los pacientes con síntomas (nivel de evidencia B) o asintomática (nivel de evidencia C) EAP.

Enfermedad renal crónica

Ha habido un aumento constante en la prevalencia de la ERC, que se define como el daño renal, documentado por los marcadores de biopsia renal o suero para más de tres meses, o una disminución en la tasa de filtración glomerular < 60 mL/min $-1/1.73/m^2$ para más de tres meses.²² La insuficiencia renal, definida como una tasa de filtración glomerular < 15 mL/min $-1/1.73 m^2$; enfermedad renal y en fase terminal, lo que requiere la iniciación del tratamiento con terapia de reemplazo,²² afectando a más de 525 000 pacientes en los Estados Unidos, el 65% de los cuales están en hemodiálisis a largo plazo.⁵⁶ La hipertensión representa un importante factor de riesgo independiente para la insuficiencia renal, con una prevalencia del 28% en los pacientes hipertensos.⁵⁶ En los pacientes con enfermedad renal crónica, la muerte cardiovascular es más probable que la progresión a la etapa terminal de la enfermedad renal y en pacientes con enfermedad renal terminal, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte y es de cinco a 30 veces mayor en los pacientes en diálisis que en la población general.⁵⁷

Incluso en pacientes con estadios menores de ERC, el riesgo de las enfermedades cardiovasculares se incrementa independientemente de otros factores de riesgo, e incluso el grado más pequeño de albuminuria aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y todas las causas de muerte.⁵⁷ En esta población de pacientes, la hipertensión es en sí una de las principales causas de la insuficiencia renal. Los objetivos de la PA en pacientes con enfermedad renal crónica y microalbuminuria son más bajos que en la población general;^{22,58} tiene el mismo objetivo que en los pacientes con enfermedad cardíaca establecida. Investigaciones recientes han demostrado que los tratamientos estándar para los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la terapia con estatinas, inhibidores de la ECA, ARA II y los agentes antiplaquetarios, son igualmente eficaces en la reducción del riesgo tanto en pacientes con enfermedad renal crónica (que no están en diálisis) como en aquellos sin ERC.⁵⁹ En estos pacientes, la concentración sérica de potasio se debe supervisar con frecuencia. Aún quedan preguntas sobre si hay que abordar directamente los factores de riesgo no tradicionales en pacientes con evidencia temprana de insuficiencia renal y si esto tiene una eficacia en términos de resultados.

Mecanismos de hipertensión y EAC

Una variedad de mecanismos fisiopatológicos contribuyen a la génesis de la elevación de la PA y el daño de órgano blanco relacionado, la EAC incluida. Estos mecanismos también incluyen el sistema nervioso simpático y la actividad del SRAA aumenta; hay deficiencias en la liberación o actividad de los vasodilatadores, por ejemplo, el óxido nítrico y la prostaciclina, y los cambios en la concentración de péptido natriurético; aumento de la expresión de factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias en el árbol arterial; efectos hemodinámicos; y anomalías estructurales y funcionales en las arterias de conductancia y de resistencia, particularmente un aumento de la rigidez vascular y la disfunción endotelial.⁶⁰ Estas vías neurohumorales interactúan con factores genéticos, demográficos y ambientales (tales como la exposición o la respuesta al estrés psicosocial elevado, la ingesta dietética excesiva de sodio, y una ingesta inadecuada de potasio y calcio) para determinar si una persona va a desarrollar hipertensión y enfermedad coronaria relacionada. Los trastornos metabólicos concomitantes, por ejemplo: la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina y la obesidad, también conducen a la producción de adipocitoquinas vasoactivas que promueven la vasoconstricción, la disfunción endotelial, inflamación y aumento del estrés oxidativo en la vasculatura, lo cual hace que tanto la PA como el riesgo de ECV se incrementen.^{61,62} Estos mecanismos fisiopatológicos compartidos ofrecen potenciales nuevas dianas terapéuticas para la prevención y el tratamiento de la hipertensión y enfermedad coronaria, con beneficios que pueden ir más allá de la reducción de la PA.

Genética y EAC

Los estudios de asociación del genoma han identificado múltiples variantes de susceptibilidad genética, en su mayoría los polimorfismos de un solo nucleótido, para la enfermedad aterosclerótica.⁶³ Se ha sugerido que los polimorfismos de los genes del SRAA, en particular de la ECA, el receptor tipo 1 de la angiotensina II y el angiotensinógeno, están implicados en el desarrollo de EAC e IAM.^{64,65} La presencia de hipertensión aumenta aún más el riesgo de enfermedad coronaria y puede explicar por qué algunas personas son más proclives que otras a desarrollar eventos coronarios. Algunos polimorfismos también han sido implicados en la respuesta al tratamiento antihipertensivo. Por ejemplo, los polimorfismos genéticos que codifican para las metaloproteinasas de la matriz extracelular parecen modificar los resultados de ECV en pacientes hipertensos tratados con clortalidona,

amlodipino o lisinopril.⁶⁶ Estos datos sugieren que en el futuro la determinación de las variantes genéticas pueden ser de alguna utilidad para la selección del antihipertensivo adecuado para reducir tanto la PA como el riesgo de EAC. Sin embargo, debido a que la EAC es poligénica y sus causas son multifactoriales, los estudios genéticos explican solo una pequeña proporción de la heredabilidad de la enfermedad.⁶⁷

Hemodinámica y fuerzas físicas

Las fuerzas físicas (presión y flujo) son las principales determinantes de la estructura y la función cardíaca y la remodelación arterial coronaria que influyen para que se presente la aterosclerosis. Cuando la PAS es elevada, tanto la impedancia de salida del VI como el aumento de tensión de la pared intramiocárdica resultan en un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. La presión de pulso ancho y la hipertensión sistólica en las personas mayores son generalmente atribuibles a la alta e inapropiada impedancia aórtica, que resulta de la disminución del diámetro aórtico o del aumento de la rigidez efectiva causada por el engrosamiento de la pared aórtica y los cambios en la composición de la pared. El envejecimiento está asociado con el adelgazamiento, la fragmentación de la elastina vascular y el aumento de la deposición de colágeno, un proceso degenerativo que causa un aumento de la rigidez arterial (reducción de la elasticidad) con una elevación asociada de la PAS y la ampliación de la presión del pulso.⁶⁸⁻⁷⁰

El aumento de la rigidez arterial de la PAS se eleva mediante el aumento de velocidad de la onda del pulso y la alteración de la reflexión de onda de la periferia.^{68,71-74} Con la eyección de sangre del VI, se genera una onda (pulso) y la presión se desplaza desde el corazón a la periferia en una velocidad de onda de pulso que depende de las propiedades elásticas de las arterias de conducción. La onda del pulso se refleja en cualquier punto de discontinuidad en el árbol arterial y vuelve a la aorta y al VI. Las propiedades elásticas y la duración de las arterias de conducción determinan el momento de la reflexión de la onda.⁷³ En las personas más jóvenes, la velocidad de la onda de pulso es suficientemente lenta (aproximadamente de 5 m por segundo) para que la onda reflejada llegue a la válvula aórtica después del cierre, lo cual incide en una mayor PAD y en la mejora de la perfusión coronaria, proporcionando un efecto aditivo. En las personas mayores, especialmente en aquellos que son hipertensos, la velocidad de la onda de pulso aumenta considerablemente (aproximadamente 20 m por segundo) a causa de la rigidez arterial central. Por lo tanto, la onda reflectante alcanza la válvula aórtica antes del cierre, que conduce a la PAS superior, la presión del pulso, la poscarga y a una PAD inferior. El aumento de la PAS incrementa los requerimientos

metabólicos cardíacos y predispone al desarrollo de hipertrofia del VI y a la IC. La presión de pulso está estrechamente relacionada con la PAS y está vinculada a eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La rigidez aórtica es un predictor independiente de todas las causas de la mortalidad cardiovascular, eventos coronarios fatales y no fatales, y el accidente cerebrovascular fatal en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal terminal.⁷³

La disfunción endotelial

La disfunción endotelial, que se caracteriza por un equilibrio desfavorable entre vasodilatadores (por ejemplo, el óxido nítrico y la prostaglandina E1), y vasoconstrictores (por ejemplo, la endotelina y la angiotensina II), es un contribuyente importante a la elevación de la presión arterial en personas con enfermedad vascular. El endotelio lesionado pierde su capacidad vasodilatadora y contribuye a la trombosis y la oclusión vascular. La liberación de citoquinas quimiotácticas y moléculas de adhesión en la superficie luminal del endotelio lesionado promueve la adhesión de leucocitos circulantes mononucleares a la pared del vaso. En bajo grado, la inflamación vascular se perpetúa y subyace en el proceso aterosclerótico. Los mediadores inflamatorios activan las células del músculo liso medial, haciendo que proliferen y migren hacia el espacio subintimal. En presencia de dislipidemias, los monocitos en la pared del vaso incorporan el colesterol de lipoproteínas de baja densidad oxidado y se convierten en macrófagos cargados de lípidos. En las lesiones establecidas, los macrófagos residentes secretan metaloproteinasas y catepsinas, desestabilizando la capa fibrosa de la placa, que puede resultar en la ruptura de placa y la liberación de factor tisular para causar trombosis, oclusión coronaria, e IAM.

La disfunción endotelial y la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico relacionada con lesión mecánica e inflamatoria de las arterias también se asocian con el aumento de la rigidez arterial y el desarrollo de la hipertensión sistólica aislada.⁷⁵ Una disminución en la capacidad vasodilatadora mediada por flujo es atribuible a la disminución de óxido nítrico derivado del endotelio que se produce en el envejecimiento y la enfermedad vascular subclínica.⁷⁶ El deterioro de la vasodilatación mediada del endotelio se hace responsable de los exagerados aumentos inducidos por el ejercicio en la PA visto en estos grupos de población.⁷⁷

Estrés oxidativo y EAC

El estrés oxidativo es una característica crítica de la hipertensión y la aterogénesis.⁶⁰ En el tejido vascu-

lar, los principales efectores de la lesión oxidativa son las NAD(P)H-oxidasas, que son activadas por fuerzas mecánicas (por ejemplo, hipertensión), hormonas (en particular la angiotensina II), colesterol oxidado y citoquinas. Varias isoformas de NAD(P)H-oxidasas son expresadas en células endoteliales y musculares vasculares lisas que son reguladas a la alta en la remodelación de la aterosclerosis y lesión arterial. La activación del receptor de la angiotensina II dependiente de NAD(P)H-oxidasas estimula la formación de anión superóxido oxidante (O₂⁻), que reacciona con el óxido nítrico para formar el potente oxidante peroxinitrito (ONOO⁻). La reducción resultante en la bioactividad de óxido nítrico contribuye a la respuesta vasoconstrictora a la angiotensina II y eleva la PA. La activación de angiotensina II por NAD(P)H-oxidasas también estimula la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y aumenta la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y la molécula-1 de adhesión celular vascular, vinculando así la activación del SRAA para el proceso aterosclerótico.

Factores humorales y metabólicos

Muchos de los mecanismos que inician y mantienen la hipertensión también dañan los órganos diana, incluyendo las arterias coronarias y el miocardio. La angiotensina II eleva la PA y promueve el daño en órganos diana, incluyendo la aterosclerosis, por mecanismos que incluyen efectos directos sobre la constricción y la remodelación de los vasos de resistencia, la estimulación de la síntesis de aldosterona y su liberación; mejora el flujo de salida simpático del cerebro y la facilitación de la liberación de catecolaminas a partir de las glándulas suprarrenales y de las terminales nerviosas simpáticas periféricas.¹ La aldosterona puede imitar o potenciar las propiedades vasotóxicas de la angiotensina II y la noradrenalina. La angiotensina II promueve hipertrofia cardíaca y de las células del músculo liso vascular directamente a través de la activación del receptor de tipo 1 de angiotensina II (AT1) e indirectamente mediante la estimulación de la expresión de un número de factores de crecimiento, citocinas y moléculas de adhesión. La activación del receptor AT1 también contribuye al daño endotelial y la aterogénesis mediante la inhibición de la movilización de células progenitoras endoteliales de la médula ósea; por lo tanto, altera la regeneración endotelial y los procesos de reparación vascular.⁷⁸ También hay un enlace entre la activación del SRAA y la fibrinólisis. La angiotensina II induce la formación de inhibidor-1 del activador del plasminógeno a través de un efecto dependiente del receptor AT1 en células endoteliales, mientras que la ECA regula a la baja la producción de activador del plasminógeno tisular

mediante la degradación de la bradiquinina, un potente estimulador de tejido endotelial para la expresión del activador del plasminógeno.

Los inhibidores de la ECA y los ARA II limitan las reacciones oxidativas en la vasculatura mediante el bloqueo de la activación de NAD(P)H-oxidasa, apoyando el concepto de que estos bloqueantes del SRAA pueden tener importantes efectos vasoprotectores más allá de la reducción de la PA.⁷⁹ Además, existe evidencia de interacción entre el SRAA y las dislipidemias: la hipercolesterolemia regula a la alta al SRAA, la densidad de receptores AT1 particularmente vascular, la capacidad de respuesta funcional y la síntesis de péptidos sistémicos de la angiotensina II,^{80,81} mientras que el SRAA estimula la acumulación de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en la pared arterial. Estos hallazgos sugieren que estas clases de fármacos antihipertensivos pueden tener efectos vasoprotectores clínicamente importantes, más allá de la reducción de la PA. Esta hipótesis aún no ha sido apoyada por los resultados de ensayos controlados aleatorios.⁸²

La evidencia reciente sugiere que un segundo subtipo de receptor de angiotensina II (AT2), que no se expresa en la vasculatura normal, pero parece estar inducido en el ajuste de la inflamación vascular/hipertensión/aterosclerosis, puede oponerse a los efectos del vasoconstrictor, antinatriuréticos y proinflamatorios del receptor AT1.⁸³ Debido a los efectos vasoprotectores aparentes de la activación del receptor AT2, los agonistas de este han sido considerados para el tratamiento de la hipertensión,⁸⁴ pero no hay evidencia de que sean eficaces en el tratamiento de la hipertensión en los seres humanos.

EAC y calcio

Los iones de calcio (Ca 2+) son los principales mediadores intracelulares de la contracción de las células lisas musculares. El Ca 2+ entra en las células de músculo liso vascular, cardiomiocitos y células marcapasos a través de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L y T. En el músculo liso vascular, el tipo canal de voltaje L (que es de acción prolongada y se activa lentamente) permite la entrada de suficiente Ca 2+ para el inicio de la contracción por Ca intracelular inducida por calcio 2+ liberado desde el retículo sarcoplásmico. El aumento de Ca intracelular 2+ también tiene efectos promotores de aterosclerosis.

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) dihidropiridínicos se unen a la subunidad 1-alfa del canal de tipo L y son altamente selectivos para tejidos arteriales/arteriolares, incluyendo las arterias coronarias, donde son vasodilatadores. Los BCC no dihidropiridínicos, incluidas las fenilalquilaminas (verapamilosimilares) y las benzotiazepinas (diltiazem similares),

se unen a diferentes sitios de la subunidad 1-alfa y son menos selectivos para el tejido vascular; tienen efecto cronotrópico negativo y efectos dromotrópicos sobre el tejido de conducción nodal sinoauricular y auriculoventricular y los efectos inotrópicos negativos en los cardiomiocitos. Los BCC no dihidropiridínicos tienen mayores efectos en el nodo auriculoventricular que en el nodo sinusal y pueden predisponer a un bloqueo auriculoventricular de alto grado en pacientes con enfermedad preexistente nodal auriculoventricular o cuando se administra con otros agentes, por ejemplo, betabloqueantes, los cuales deprimen el nódulo auriculoventricular. Ambas subclases de BCC están indicadas para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. Los efectos antianginosos de los BCC resultan de la reducción de la poscarga, es decir, de su capacidad para disminuir la PAS, así como de la vasodilatación coronaria y, en el caso de los BCC no dihidropiridínicos, del enlentecimiento de la frecuencia cardíaca. Los BCC son particularmente eficaces en el tratamiento de la angina de pecho causada por un espasmo coronario, por ejemplo, la variante de Prinzmetal o angina inducida por el frío.⁸⁵

Hipertensión arterial y EAC

Prevención de eventos cardiovasculares

Un metaanálisis de ensayos antihipertensivos ha demostrado que la disminución de la PA es más importante que la clase particular. El tratamiento farmacológico antihipertensivo combinado es típicamente necesario para lograr y sostener un control efectivo de la PA a largo plazo. Por lo tanto, no hay evidencia para apoyar la terapia inicial con cualquier clase de fármaco antihipertensivo sobre otro para la prevención primaria de la CI. Por el contrario, para la protección secundaria en los individuos con enfermedades comórbidas subyacentes, como la CI, la ERC, o el accidente cerebrovascular recurrente, no se ha demostrado que todas las clases de drogas confieran el mismo nivel de beneficio.

Si hay efectos de clase de medicamentos antihipertensivos y si cada medicamento debe ser considerado de forma individual sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos, esto no está claramente definido. Es razonable suponer que no hay efectos de clase para tiazidas, IECA y ARA II, que tienen un alto grado de homogeneidad, tanto en sus mecanismos de acción como en sus efectos secundarios.^{13,86,87} Hay grandes diferencias farmacológicas entre las drogas dentro de más clases heterogéneas de agentes como los betabloqueantes y los BCC.^{88,89} Por último, las pruebas

más recientes sugieren que la combinación de IECA y ARA II no es beneficiosa para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares,^{90,91} mientras que las combinaciones de agentes bloqueantes del SRAA con diuréticos tiazídicos o con los BCC muestran importantes beneficios clínicos.⁹²

Tiazidas y diuréticos tipo tiazida

Los diuréticos tiazídicos y los diuréticos tipo tiazida, como la clortalidona o la indapamida, son muy eficaces en la reducción de la PA y en la prevención de eventos vasculares cerebrales, como se demuestra más convincentemente en los estudios de la Administración de Veteranos,⁹³ y del Consejo de Investigación Médica (MRC),⁹⁴ así como en el Programa de la hipertensión sistólica en ancianos (SHEP),⁹⁵ y de la hipertensión arterial en la Primera Sala de Muy Ancianos (HYVET).¹⁵ El beneficio de la terapia basada en la clortalidona en el tratamiento de la hipertensión se hace evidente gracias al Estudio antihipertensivo e hipolipemiente para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT).⁹⁶ Desde la publicación de los resultados de ALLHAT, ha habido preocupaciones acerca de si la hiperglucemia y la diabetes mellitus inducida por tiazídicos contribuyen al riesgo de CI a largo plazo no medido durante el intervalo de estudio,⁹⁷ pero este no parece ser el caso.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Betabloqueantes y EAC

Los betabloqueantes constituyen una clase heterogénea de fármacos antihipertensivos con efectos diversos sobre los vasos de resistencia y sobre la conducción cardíaca y la contractilidad. La administración de un betabloqueador sigue siendo el estándar de oro en los pacientes con angina de pecho, los que han tenido un infarto de miocardio y los que tienen disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas de IC a menos que esté contraindicado. Los betabloqueantes carvedilol, metoprolol y bisoprolol han demostrado mejorar los resultados en pacientes con IC.¹

Inhibidores de la ECA

Los inhibidores de la ECA son eficaces en la reducción de eventos iniciales de CI y se recomiendan para su consideración en todos los pacientes después de IAM. Estos inhibidores han demostrado que previenen y mejoran la IC^{101,102} y la progresión de la ERC.¹⁰³ Cuando se combinan con diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la ECA reducen la incidencia de accidente cerebrovascular recurrente.¹⁰⁴ Los ensa-

yos importantes han abordado el uso de inhibidores de la ECA en pacientes con CI, pero sin IC o conocido deterioro significativo de la función sistólica del VI.

En el estudio HOPE,¹⁶ 9297 pacientes de alto riesgo, de los cuales el 80% tenía antecedentes de enfermedad coronaria, fueron asignados a recibir ramipril (10 mg una vez por noche) o placebo y seguidos durante una media de 5.0 años. El tratamiento con ramipril se asoció con una reducción del 22% en el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular ($p < 0.001$) y las reducciones comparables significativas en cada uno de los componentes individuales.¹⁰⁵ También hubo reducciones significativas en las tasas de revascularización, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, angina de pecho que empeora y todas las causas de mortalidad con la terapia de ramipril. La reducción media de la PA clínica con el tratamiento activo fue de 2 a 3 mm Hg. En el estudio EUROPA, 12 218 pacientes fueron asignados al azar a perindopril (inhibidor de la ECA) o placebo.¹⁸ A pesar de que solo el 27% de los pacientes fueron clasificados como hipertensos, la definición de la hipertensión se basó en una clínica de la PA $> 160/95$ mm Hg o tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio. El seguimiento medio en el estudio EUROPA fue de 4.2 años. El tratamiento con perindopril (dosis objetivo, 8 mg diarios) se asoció con una reducción del riesgo relativo del 20% en el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o un paro cardíaco ($p < 0.003$). Los investigadores definieron que el beneficio del tratamiento activo con perindopril fue similar en pacientes con o sin hipertensión. La reducción media de la presión arterial en la clínica fue 2 a 5 mm Hg. Al inicio del estudio EUROPA, los pacientes estaban en menor riesgo cardiovascular que los pacientes del estudio HOPE: un tercio eran mayores de 55 años de edad; menos tenían diabetes mellitus (12% frente a 39%), y proporcionalmente más pacientes en el estudio EUROPA tomaron antiplaquetario (92% frente a 76%) y fármacos para la disminución de lípidos (58% frente a 29%).

Los pacientes en los que se buscaba la prevención de eventos con el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (PACE),¹⁰⁶ tenían cardiopatía isquémica estable y función ventricular izquierda normal o ligeramente reducida y se asignaron al azar al trandolapril (dosis objetivo, 4 mg) o placebo. La mediana de seguimiento fue de 4.8 años. No se encontraron diferencias entre los grupos en la incidencia del punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización de la arteria coronaria. Eran hipertensos 46% de los pacientes y el tratamiento con trandolapril se asoció con una reducción media de la presión arterial de 4.4/3.6 mm Hg.

La tasa anualizada de mortalidad por cualquier causa en PACE fue de solo un 1.6 %, tasa similar a la de una cohorte de edad y sexo igualado sin CI. Hubo un relativamente alto uso de revascularización antes de la aleatorización en el estudio PACE, el cual puede haber contribuido a la baja tasa de eventos.

Los investigadores concluyeron que los inhibidores de la ECA pueden no ser necesarios como terapia de rutina en pacientes con CI de bajo riesgo con la función del VI conservada, especialmente aquellos que han recibido tratamiento intensivo con revascularización y agentes hipolipemiantes. Por lo tanto, dos grandes estudios en pacientes de alto riesgo cardiovascular (HOPE y EUROPA) mostraron efectos protectores cardiovasculares de los inhibidores de la ECA, y un estudio en pacientes de bajo riesgo cardiovascular (PACE) no lo hizo.

El uso del telmisartán solo y en combinación con el ramipril se explicó en el Global Endpoint Trial (ONTARGET),⁹⁰ el cual asignó al azar 25 620 pacientes, de los cuales 74% tenían antecedentes de EAC. Al IECA se asignó ramipril (10 mg al día), y al ARA II telmisartán (80 mg al día), o la combinación de estos dos fármacos. Tras una mediana de seguimiento de 4.7 años, no hubo diferencia en el resultado primario de muerte cardiovascular, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y la hospitalización por IC entre los tres grupos. En el grupo de tratamiento de combinación hubo un aumento del riesgo de síntomas de hipotensión, síncope y la disfunción renal en comparación con aquellos en el grupo de ramipril. Los investigadores concluyeron que el ramipril y el telmisartán tuvieron beneficios similares, pero que la combinación del inhibidor de la ECA y los ARA II en este grupo de alto riesgo cardiovascular se asocia con más efectos secundarios y sin aumento de los beneficios.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Varios ARA II han demostrado que reducen la incidencia o gravedad de los eventos de CI, la progresión de la enfermedad renal en diabetes mellitus tipo 2 y los eventos cerebrovasculares. Los ARA II son a menudo considerados como una alternativa terapéutica en personas con enfermedad cardiovascular que no toleran los inhibidores de la ECA. El comportamiento del valsartán (un antihipertensivo a largo plazo del estudio VALUE que se usó para proteger contra un compuesto de eventos cardiovasculares que incluyen IAM e IC) fue similar al observado en la amlodipina (BCC).¹⁰⁷ Sin embargo, hubo diferencias importantes en el control de la PA en las primeras etapas del ensayo VALUE (una diferencia significativa a favor de la amlodipina) que pueden haber confundido los resultados de IAM y especialmente del accidente

cerebrovascular.¹⁰⁸

Los resultados cardiovasculares beneficiosos no se demostraron en el estudio con losartán (OPTIMAAL).¹⁰⁹ La falta de beneficio puede haber sido atribuible a dosis inadecuadas de este fármaco. En el estudio: Valsartán en el infarto agudo del miocardio (VALIANT), el ARA II (el mismo valsartán) tenía efectos similares a los del inhibidor de la ECA captopril en la reducción de puntos finales evento cardiovascular.⁹¹ La combinación del ARA II con el inhibidor de la ECA produjo un aumento en los eventos adversos sin beneficio adicional de eventos cardiovasculares.

En el estudio de evaluación aleatoria Telmisartán en sujetos intolerantes a la IECA con enfermedad cardiovascular (TRANSCEND),¹¹⁰ 5296 pacientes de alto riesgo, de los cuales 75% tenían EAC, fueron aleatorizados para telmisartán (80 mg al día) o placebo durante una media de 4.7 años. La media de la PA en el grupo de telmisartán fue de 4.0/2.2 mm Hg, la cual fue más baja que en los pacientes aleatorizados a placebo. El resultado primario de muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y la hospitalización por IC se produjo en el 15.7% del grupo de telmisartán, y 17.0% del grupo placebo ($p = 0.216$). La combinación de muerte cardiovascular, IAM no fatal y accidente cerebrovascular ocurrió en el 13% de los pacientes tratados con telmisartán en comparación con el 14.8% del grupo placebo ($p = 0.048$) y un menor número de pacientes en el grupo de telmisartán tuvo una hospitalización cardiovascular de 30.3% frente a 33% del grupo placebo ($p = 0.025$). La tolerabilidad al telmisartán fue similar a la del placebo. Los investigadores concluyeron que el telmisartán tenía beneficios modestos en el resultado de punto final compuesto de muerte cardiovascular, IAM y el accidente cerebrovascular y que fue bien tolerado.

Antagonistas de la aldosterona

La espironolactona y la eplerenona son antagonistas de aldosterona y sirven para bajar la PA solos o cuando se añaden a otros agentes antihipertensivos y tienen efectos protectores en pacientes con IC crónica y avanzada (en el estudio de evaluación aleatoria aldactone [RALES]),¹¹¹ en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un IAM (estudio de la eplerenona post-infarto de miocardio: eficacia y supervivencia [EFESO]),¹¹² y en los pacientes con IC crónica y síntomas leves (en el estudio Eplerenona en pacientes leves. Hospitalización y estudio de supervivencia ante la insuficiencia cardíaca [ÉNFAIS-HF]).¹¹³ En tanto en el RALES y en el ÉNFAIS-HF, la mayoría de los sujetos tenían cardiopatía isquémica.

Bloqueadores de canales de calcio (BCC)

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) forman una clase heterogénea de agentes que reducen la PA, pero tienen diferentes efectos sobre la conducción cardíaca y la contractilidad miocárdica. En el estudio ALLHAT, la prevención primaria de eventos cardiovasculares con la amlodipina (BCC dihidropiridínico) era equivalente a la producida por el diurético clortalidona o el inhibidor de la ECA, lisinopril,⁹⁶ y su superioridad sobre un betabloqueante se ratificó en el estudio de la Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT).¹¹⁴ Se demostró que la protección primaria con la terapia a base de verapamil era similar a la de un diurético (hidroclorotiazida) o un betabloqueador (atenolol) en el estudio CONVENCER¹¹⁵ y en el Estudio Internacional de Verapamil-Trandolapril (INVEST).¹¹⁶ En el estudio nórdico Diltiazem (NORDIL),¹¹⁷ las tasas generales de eventos cardiovasculares fueron similares para diltiazem y una combinación de diuréticos y un betabloqueante. Por lo tanto, los BCC son alternativas a betabloqueantes en el tratamiento de la angina de pecho, pero no se recomiendan para la protección cardíaca secundaria a causa de la relativa falta de beneficio de esta clase en la prevención de la IC,¹¹⁸ sobre todo en comparación con los inhibidores de la ECA⁹⁶ o ARA II.¹⁰⁷

Inhibidores directos de renina

El inhibidor directo de la renina aliskiren disminuye la PA solo o cuando se añade a otros agentes antihipertensivos, pero no se ha demostrado que tenga efectos protectores en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluida la IC.¹¹⁹ En 2011, el estudio Aliskiren en la diabetes tipo 2 con puntos finales cardiorrenales (ALTITUD) fue detenido por recomendación de su Comité de Monitoreo de Datos.¹¹⁹ Este estudio estaba comparando placebo con aliskiren de 300 mg una vez al día añadido al inhibidor ECA o terapia con ARA II en pacientes con diabetes mellitus, o bien, el aumento de la excreción urinaria de albúmina o filtración glomerular estimada reducida y ECV establecida. El resultado primario de ALTITUD fue un compuesto de muerte cardiovascular, supervivencia de la muerte súbita, infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, enfermedad renal terminal, muerte renal, o duplicación de la concentración de creatinina sérica basal, sostenidos durante al menos un mes.

La base para detener el estudio fue la insignificancia de las preocupaciones de éxito y seguridad, incluyendo la disfunción renal, hiperpotasemia, hipotensión y un exceso de accidentes cerebrovas-

culares. El número de pacientes que experimentaron un ACV no fatal en el grupo de placebo fue de 85 (2.0%) y en el grupo de aliskiren fue de 112 (2.6%; no ajustado, $p = 0.04$). Teniendo en cuenta los datos anteriores, relativos al uso de la terapia antihipertensiva a una reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus, es posible que el desequilibrio en datos represente un hallazgo casual. Sin embargo, la recomendación general en la actualidad es evitar el uso de aliskiren en combinación con otros agentes bloqueantes del sistema renina-angiotensina en pacientes con hipertensión para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Metas de presión arterial

El objetivo general de la terapia es reducir el exceso de morbilidad y muertes innecesarias. En el caso de la hipertensión, las dislipidemias y la diabetes mellitus, los criterios indirectos de valoración (PA, colesterol y de glucosa en sangre) se han establecido como marcadores de diagnóstico, y los valores discretos de estos marcadores se han establecido como dianas terapéuticas. Un objetivo comúnmente citado para la PA es $< 140/90$ mm Hg en general y $< 130/80$ mm Hg en algunos individuos con diabetes mellitus o ERC.^{3,22,23} En la primera declaración científica de la AHA en el tratamiento de la hipertensión en la prevención y la gestión de la CI esa asociación también recomendó una meta $< 130/80$ mm Hg en individuos con EAC establecida, con equivalentes de EAC, o con una puntuación de riesgo de Framingham $\geq 10\%$.¹

Algunos metaanálisis recientes han sugerido que la meta más baja de PA para los pacientes de alto riesgo no es apoyada por la evidencia de alta calidad o los ensayos clínicos aleatorios.¹²⁰⁻¹²² Sí, el objetivo de la PA más baja es apropiado para la prevención de la enfermedad coronaria y debido al tratamiento establecido de esta enfermedad es el objeto de un intenso debate. Hay una tendencia histórica de lograr las metas más bajas de PA, especialmente en aquellos con daño de órgano blanco. La controversia sigue siendo, sin embargo, sobre las metas específicas de tratamiento de PA para los individuos con EAC incipiente o manifiesta. Por un lado, se puede argumentar desde principios fisiopatológicos que los valores de PAS muy bajas (es decir, < 120 mm Hg) pueden ser apropiadas para reducir la carga de trabajo del miocardio.¹²³ Al mismo tiempo, existe la preocupación de que la disminución excesiva de la PAD pueda incidir en una perfusión coronaria. En la actualidad, y a pesar del estudio ACCORD,²⁰ no hay consenso sobre la cuestión de cuál debe ser el objetivo más adecuado de la presión

arterial en individuos con EAC latente o manifiesta o factores de riesgo de EAC prominentes. Creemos, sin embargo, que las recomendaciones razonables se pueden desarrollar a partir de una síntesis de los resultados de los estudios epidemiológicos pertinentes, la consideración de la cuestión teórica de la curva J, datos de estudios en animales, los estudios en humanos que involucren criterios indirectos y aleatorios, y ensayos clínicos dirigidos a diferentes objetivos de PA con eventos cardiovasculares como puntos finales.

Estudios epidemiológicos

Aunque las correlaciones epidemiológicas no pueden utilizarse como prueba del valor de tratamiento, son útiles en el establecimiento de expectativas para estrategias de tratamiento razonables. Más específicamente, los datos epidemiológicos no predicen necesariamente resultados cardiovasculares cuando la PA se reduce como resultado del tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, los estudios de población, como la Colaboración de Estudios Prospectivos,⁶ el Framingham Heart Study,¹²⁴ el de la Iniciativa de Salud en la Mujer,¹²⁵ y el Estudio Hisayama,¹²⁶ en Japón, proporcionan cierto apoyo a una estrategia «menos es mejor» para el control de la PA. El debate sobre objetivos inferiores de PA gira en torno a la cuestión de la llamada curva J y, más concretamente, se plantea si son apropiados objetivos inferiores de PA o incluso si son seguros para los pacientes con EAC.

La perfusión coronaria, autorregulación, y la curva J

Muchos estudios demuestran que la reducción de la PAS, de la PAD, o la de ambas disminuye el riesgo cardiovascular global. Sin embargo, la preocupación se ha mantenido en que la excesiva reducción de la PAD puede tener consecuencias adversas para el corazón. En casi todos los casos, la reducción de la PAS mejora la función cardíaca y los resultados, probablemente a través de una reducción en el trabajo cardíaco y un balance de oxígeno miocárdico mejorado. Por otro lado, es teóricamente posible que la reducción de la PAD mejore los resultados cardiovasculares solo cuando la perfusión coronaria se mantenga por encima del límite inferior de la autorregulación coronaria.

La perfusión miocárdica se produce casi exclusivamente durante la diástole; por lo tanto, la PAD es la presión de perfusión coronaria. Como la mayoría de lechos vasculares, la circulación coronaria es capaz de la autorregulación, por lo que una disminución en la presión de perfusión se acompaña de la vasodilatación coronaria, que mantiene un flujo sanguíneo coronario bastante constante. El problema que esta capacidad

coronaria de los vasos de resistencia se dilate en respuesta a una caída de la presión de perfusión es ciertamente limitado, y en el punto de la vasodilatación máxima, una disminución adicional de la presión de perfusión coronaria se traducirá en una disminución en el flujo. En perros, instrumentados de manera consciente, la función contráctil (engrosamiento de la pared transmural y acortamiento del segmento subendocárdico) está bien mantenida en las presiones coronarias medias de llenado a 40 mm Hg, que corresponde a una PAD de ≈ 30 mm Hg.¹²⁷⁻¹²⁹ El límite inferior de la autorregulación en perros con hipertrofia del VI se desplaza hacia arriba de 15 a 20 mm Hg, pero pueden ser parcialmente restaurados por inhibición de la ECA, con el acompañamiento de la regresión de la hipertrofia del VI.¹²⁹ Estos estudios fueron llevados a cabo en perros con arterias coronarias intramurales normales. No tenemos buenos datos sobre valores equivalentes para la circulación coronaria humana.

En presencia de EAC oclusiva, la hemodinámica es mucho más complicada. Una EAC significativa desplazará el límite autorregulatorio inferior hacia arriba. Sin embargo, como el flujo sanguíneo miocárdico es muy heterogéneo,¹³⁰ las consecuencias de hipoperfusión coronaria son impredecibles y pueden depender de la tensión de la pared intramiocárdica (que a su vez se incrementa por una presión arterial alta, pero disminuye en la hipertrofia del VI), de los efectos de los medicamentos antihipertensivos sobre estas variables y, por supuesto, de la gravedad de la enfermedad coronaria oclusiva.

También hay una reserva reducida de flujo coronario (definido como la diferencia entre el flujo de reposo y el flujo a través de una circulación coronaria dilatada máximamente en cualquier nivel de la presión de perfusión) en pacientes con hipertrofia VI, aterosclerosis coronaria, o microangiopatía, con una capacidad funcional o estructural reducida de los vasos de resistencia coronaria a dilatarse.¹³¹ Este potencial de deterioro del suministro de oxígeno del miocardio puede verse agravado por un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio resultante del ejercicio, hipertrofia del VI y el aumento de la impedancia de salida del VI provocado por el aumento de la PAS. Esta combinación de un suministro de oxígeno disminuido y la demanda de oxígeno aumentado, especialmente durante el ejercicio, es particularmente perniciosa para el corazón, dado que se trata de un órgano aeróbico que puede desarrollar solo una pequeña deuda de oxígeno, y la extracción de oxígeno es casi máxima incluso en reposo y puede aumentar poco con el aumento de la demanda.

Es teóricamente posible, por lo tanto, que a pesar de que la reducción de PA mejora los resultados cardiovasculares en pacientes hipertensos (siempre y cuando

la perfusión coronaria se mantiene por encima del límite inferior de autorregulación para el flujo sanguíneo coronario), cualquier reducción adicional de PAD a niveles por debajo del límite inferior autorregulatorio podría reducir el flujo sanguíneo coronario. Esto podría traducirse en un aumento en la incidencia de eventos coronarios conforme la PAD disminuye más allá de este punto, sobre todo cuando el consumo de oxígeno del miocardio se incrementa, como sucede durante el ejercicio.

La relación entre la PAD y los eventos coronarios sería, si esto fuera cierto, una muestra de una curva en forma de J. Una dificultad importante es que no disponemos de datos sobre el nivel de la PAD que corresponde al límite inferior de la autorregulación en la circulación coronaria humana, ya sea en individuos sanos o en pacientes con hipertensión y EAC. También sería razonable suponer que una rápida reducción de la PAD a muy bajos niveles puede ser más peligrosa en pacientes con hipertensión combinada con EAC, aunque no tenemos pruebas de ensayo experimental o clínica para apoyar esta idea. Por tanto, debemos confiar en los estudios clínicos con criterios indirectos y en los pocos ensayos clínicos relevantes con datos de los resultados para tratar de resolver este problema.

Estudios clínicos

Un análisis de los 274 pacientes con EAC que completaron el subestudio: Ultrasonido intravascular de la comparación de amlodipino frente a enalapril para limitar ocurrencias de trombosis (CAMELOT)¹³² mostró que aquellos sujetos con una PA normal, de acuerdo con la definición dada en el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial³ ($< 120/80$ mm Hg), tuvieron una disminución media del volumen de ateroma coronario de 4.6 mm^3 . Los sujetos prehipertensos ($120\text{--}139 / 80\text{--}89$ mm Hg) no tenían cambio significativo y los sujetos hipertensos ($\geq 140/90$ mm Hg) tuvieron un incremento medio en el volumen de ateroma de 12.0 mm^3 . Los autores concluyeron que el estudio sugiere que en pacientes con EAC, el objetivo óptimo de la PA puede ser sustancialmente menor que el nivel $< 140/90$ mm Hg.

Los resultados de CAMELOT pueden tomarse solo como generadores de hipótesis porque el efecto logrado de PA en volumen de ateroma no fue un resultado preespecificado. Debido a que este fue un análisis post hoc, existe la posibilidad de efectos de confusión residuales, especialmente debido a que los individuos de la cohorte con PA superior eran mayores y tenían más probabilidades de haber sido asignados al grupo

de placebo del estudio y, por tanto, no se trataron ni con amlodipino ni con enalapril.

Si la autorregulación coronaria era clínicamente importante, se predijo que debe existir una relación en forma de U o en forma de J entre los eventos de DPA y EAC. Además, se puede esperar la presencia de EAC estructural para afectar las relaciones de presión-flujo en las arterias coronarias, con una tolerancia inferior de la presión diastólica.

El primer estudio retrospectivo en 1979 reportó un incremento de cinco veces del IAM entre los pacientes tratados con valores $< \text{PAD}$ (Korotkoff fase IV) 90 mm Hg ,¹³³ o $< 80\text{--}85 \text{ mm Hg}$ usando la fase Korotkoff más universal, la V. Esta observación fue confirmada por un metaanálisis posterior en 1987,¹³⁴ y un nuevo análisis del ensayo MRC de 1985 de la hipertensión leve, que informó de un aumento de la prevalencia de IAM en aquellos con PAD lograda $< 80 \text{ mm Hg}$.¹³⁵ Sin embargo, otros investigadores que utilizan los mismos datos han elaborado conclusiones opuestas acerca de si realmente existe una curva J.^{136,137}

Un análisis secundario de los datos de INVEST^{138,139} de los pacientes con EAC conocida y la hipertensión mostró una relación en forma de J entre la PA y el resultado primario (por todas las causas de muerte, accidente cerebrovascular no fatal y IAM no fatal), todas las causas de muerte, y el total de IAM, con un nadir a $119/84 \text{ mm Hg}$. Este no fue el caso para el accidente cerebrovascular. Estos resultados post hoc también fueron citados en un análisis realizado por Thune *et al.*¹⁴⁰ y un editorial que lo acompaña¹⁴¹ como el apoyo a la existencia de una curva J y una advertencia contra la excesiva reducción de la PA. Sin embargo, lo que no se mencionó fue que los pacientes que en el ensayo que tenían una PA $< 120/70 \text{ mm Hg}$ (el nivel por debajo del cual el riesgo de resultados adversos pareció elevarse) eran mayores y tenían una historia de IAM, cirugía de revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y cáncer, todos factores de confusión. Tras ajustar por estas y otras comorbilidades, no hubo mayor riesgo a una PAD de 50 mm Hg .¹³⁹

Hay mucho debate y desacuerdo sobre los supuestos metodológicos y las trampas, y varios informes han articulado las variables de confusión, especialmente la edad y las comorbilidades, incluyendo la fase tardía de IC, las cuales podrían haber afectado las conclusiones.¹⁴²⁻¹⁴⁷ En ninguno de los análisis retrospectivos fue posible controlar adecuadamente las muchas condiciones comórbidas que interactúan y que hacen que la PAD baja sea confusa, o las complejas relaciones entre la edad, la PAD, y el riesgo de ECV. Estos tres factores se asocian positivamente hasta aproximada-

mente los 50 años de edad. Para el resto de la vida, la PAD disminuye y la presión del pulso se ensancha, mientras que el riesgo cardiovascular incrementa de forma exponencial. La edad es, con mucho, el factor de riesgo más importante para el EAC; la prevalencia de eventos isquémicos cardíacos fatales aumenta 64 veces conforme la edad se duplica de 40 a 80 años. Sin embargo, la PAS fue un mejor predictor de los resultados de la presión del pulso.^{5,148,149} Por lo tanto, los efectos de una PAD baja o de una ampliación de la presión del pulso no se pueden separar fácilmente de los del envejecimiento en la predicción del riesgo de un IAM fatal. Este importante factor puede explicar gran parte de la confusión sobre la existencia de una curva J en los estudios observacionales.

Estos resultados sugieren que la presión del pulso amplia es un determinante significativo de si la PAD es un importante predictor de riesgo. Por lo tanto, en esos estudios que informaron una curva J, posibles explicaciones incluyen la disminución de la perfusión miocárdica durante la diástole, un aumento relacionado con la edad en la presión del pulso (que refleja grandes arterias más rígidas), o un epifenómeno relacionado con una enfermedad subyacente conocida o no detectada (por ejemplo, cáncer, IC), denominada causalidad inversa en la que la enfermedad preexistente explica tanto la presión arterial baja como el alto riesgo de muerte.

También hay evidencia directa contra el concepto de la curva J. Por ejemplo, en el ensayo CAMELOT,¹⁵⁰ 1991 pacientes habían documentado angiográficamente EAC, y la media de la PA de entrada fue 129/77 mm Hg. El tratamiento con un inhibidor de ECA o un BCC rebajó la PA por un adicional de 5/2 mm Hg, sin evidencia de una curva J en ninguno de los grupos tratados.

Los datos de los ensayos controlados diseñados principalmente para evaluar objetivos de PA mínima en sujetos hipertensos no han mostrado una curva J.

Los estudios poblacionales sugieren que $\approx 45\%$ de los adultos blancos con diabetes mellitus tienen enfermedad cardíaca coronaria en comparación con 25% de individuos no diabéticos.¹⁵¹

Esto hace que el estudio ACCORD sea relevante para la cuestión de los objetivos de PA en pacientes con EAC. El ACCORD fue un ensayo para evaluar los efectos globales de control glucémico intensificado, intensa disminución de la PA y reducción de los niveles de triglicéridos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y otros factores de riesgo de ECV. El estudio²⁰ aleatorizó 4733 pacientes, de los cuales 34% había tenido un evento cardiovascular previo, a un grupo de terapia intensiva, con un objetivo de PAS < 120 mm Hg, o al tratamiento estándar, apuntando a una PAS de < 140 mm Hg. Después de un año, la media de PAS fue de

119.3 mm Hg en el grupo de terapia intensiva y de 133.5 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar, con una diferencia de 14 mm Hg. Durante el seguimiento medio de 4.7 años no hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al resultado primario compuesto (IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte por causas cardiovasculares), IAM no fatal, mortalidad por cualquier causa, muerte por ECV, importante evento de enfermedad coronaria, o HF fatal o no fatal. Sin embargo, el riesgo fue que el punto final primario compuesto fue numéricamente inferior (12%) a los asignados al azar a la meta más baja. Del mismo modo, el riesgo de infarto de miocardio fue menor (13%) en el grupo aleatorizado a la meta más baja de PA, pero esto no fue estadísticamente significativo. Hubo una supuesta incidencia significativamente menor de ictus en el grupo de terapia intensiva (es decir, sin corregir para comparaciones múltiples), pero el número de AVC fue pequeño. La principal conclusión extraída por los investigadores de este estudio es que una PAS < 120 mm Hg en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no está justificada.^{20,152} En el contexto del enigma de la curva J discutido anteriormente vale la pena señalar que la media alcanzada de PAD en el grupo de terapia intensiva de los 4 a los 8 años después de la aleatorización fue en el rango de 60 a 65 mm Hg y que no había un aumento significativo en los eventos coronarios en estos, pero en realidad una disminución numérica en este tipo de eventos fue observada. Este hallazgo, junto con la protección significativa de un accidente cerebrovascular visto en ACCORD y en la mayoría de otros ensayos podría sugerir una interpretación diferente de los resultados ACCORD, a saber, que los valores de PAD inferiores son seguros, al menos en el intervalo de 60 a 65 mm Hg, y pueden proteger contra el accidente cerebrovascular. El estudio Intervención de la presión arterial sistólica (SPRINT), actualmente en curso, tiene un diseño de ensayo muy similar al del ACCORD, pero ha matriculado solo sujetos no diabéticos, con una fuerte representación de las personas mayores y los pacientes con ERC.

Los objetivos de la PA y la diabetes mellitus

Además del estudio ACCORD, discutido anteriormente, se han realizado otros estudios pertinentes para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes/hipertensión y enfermedad coronaria. En una cohorte de sujetos diabéticos con hipertensión y EAC en INVEST,¹¹⁶ el estricto control de la PAS (< 130 mm Hg) no se asoció con mejores resultados cardiovasculares en comparación con el control habitual (130-139 mm Hg), aunque en un prolongado seguimiento de ≈ 9 años, el riesgo de mortali-

dad por cualquier causa fue de 22.8% frente a 21.8%, respectivamente, lo que era solo estadísticamente significativo. Esta es una pequeña diferencia y no se sabe si puede considerarse como una contribución a la toma de decisiones clínicas.

En el estudio Control de la presión arterial adecuado en pacientes con diabetes (ABCD), la media PA lograda fue 132/78 mm Hg en el grupo intensivo y 138/86 mm Hg en el grupo de control de la PA moderada. Después de cinco años, no hubo diferencia entre los grupos en la progresión de las complicaciones microvasculares diabéticas o en la tasa de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o IC. Sin embargo, a diferencia del resultado en INVEST, los participantes de ABCD en el grupo intensivo tuvieron una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa.¹⁵³

Las últimas normas de atención médica en la diabetes mellitus (2013)²³ de la Asociación Americana de Diabetes recomienda un objetivo de presión arterial < 140/80 mm Hg; asimismo, valores más bajos (< 130/80 mm Hg) que pueden ser apropiados para ciertos individuos, como los pacientes más jóvenes, si se pueden lograr sin una carga indebida de tratamiento.

Reducir las metas de PA para la prevención de ACV

Los pacientes con ACV aterosclerótico deben incluirse entre los que se consideran de alto riesgo ($\geq 20\%$ en 10 años) para tener nuevos eventos cardiovasculares ateroscleróticos.¹⁵⁴

Además del ACCORD, en el que no hubo exceso de IAM, hubo disminución intensiva de la PA, además de algún beneficio en la prevención de accidentes cerebrovasculares, ha habido otros estudios en los que se han documentado los efectos de la disminución de la PA en los resultados del accidente cerebrovascular. Con alguna excepción, los informes concuerdan con el apoyo a mejores resultados con ictus con PA < 130/80 mm Hg.

La excepción fue un análisis observacional post hoc del estudio Régimen de prevención para evitar efectivamente segundo ACV (PROFESS), con la participación de 20 330 pacientes con ictus isquémico reciente. La hipertensión no fue un criterio de inclusión, aunque la mayoría de los pacientes tenían elevada la PA. Tampoco el PROFESS era un ensayo clínico de terapia antihipertensiva, sino principalmente de los agentes antiplaquetarios. Durante los 2.5 años de seguimiento, la razón de riesgo ajustada para los sujetos con una PAS en el rango de 120 a 129 mm Hg, en comparación con los de la gama de 130 a 139 mm Hg, fue de 1.10 (IC 95%: 0.95-1.28) para el accidente cerebrovascular y el intervalo de confianza de 1.01 (IC 95%: 0.64-

1.89) para el accidente cerebrovascular fatal; ambos no fueron estadísticamente significativos con 1.16 (IC 95%: 0.1.03-01.31) para un punto final compuesto de ACV, IAM, o la muerte vascular.¹⁵⁵

En un gran metaanálisis de 147 ensayos aleatorios de tratamiento antihipertensivo,¹⁵⁶ los porcentajes de reducción en los episodios de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular fueron similares en personas con y sin enfermedad cardiovascular y con independencia de la PA antes del tratamiento (hasta 110 mm Hg de PAS y 70 mm sHg DPA). Un metaanálisis de regresión que incluyó 31 ensayos de intervención de disminución de la PA en $\approx 74\ 000$ pacientes con diabetes mellitus, reportó una disminución del 13% en el riesgo de accidente cerebrovascular por cada 5 mm Hg en la reducción de la PAS, y de 11.5% por cada 2 mm Hg de reducción en la PAD. En contraste, la disminución en el riesgo de IAM se acercó, pero no alcanzó una significación estadística.¹⁵⁷

En el ONTARGET, los beneficios de la reducción de la PAS a menos de 130 mm Hg fueron impulsados principalmente por una reducción en el accidente cerebrovascular. El IAM no se vio afectado y la mortalidad cardiovascular se mantuvo sin cambios.⁹⁰

No hay consistencia en estos informes, a saber, una intensa disminución de la PA a menos de 130/80 mm Hg no disminuye ni aumenta significativamente la morbilidad o la mortalidad coronaria, pero puede tener un efecto protector contra el accidente cerebrovascular. Sin embargo, los datos del PROFESS son diferentes, por lo que el tema es todavía algo discutible.

Los pacientes de edad avanzada

Se podría predecir que una curva J tendría un efecto más devastador en individuos de edad avanzada, con un nadir a presiones más altas, debido a la mayor probabilidad de que tengan EAC y una reserva coronaria inferior. Muy pocos estudios han abordado esta cuestión, pero los que se han ocupado han producido resultados bastante tranquilizadores. Un subestudio del INVEST¹⁵⁸ mostró una relación en forma de J entre PAD y el resultado primario (por todas las causas de muerte, IAM no mortal o ictus no mortal), pero con un nadir de 75 mm Hg, a excepción de los muy ancianos, para quienes era aún más bajo (de 70 mm Hg). En el HYVET,¹⁵ los pacientes mayores de 80 años de edad con una PA media de 173.0/90.8 mm Hg fueron asignados al azar para recibir tratamiento con indapamida y con perindopril, si era necesario, en comparación con el placebo. En el grupo de tratamiento activo, la PA media cayó en casi 30/13 mm Hg y produjo una reducción del 30% en el accidente cerebrovascular y una reducción del 64% en la IC, pero no tuvo ningún efecto significativo sobre el IAM. Los autores del

HYVET declararon que “Los resultados apoyan un objetivo de PA de 150/80 mm Hg en los pacientes que recibieron el tratamiento, ya que se llegó a esa meta en casi el 50% de estos pacientes después de dos años.”¹⁵

En cuanto al rango de adultos de 65 a 79 años, tomamos nota de la recomendación del documento de consenso de expertos 2011 ACC/Fundación AHA sobre la hipertensión en los ancianos,¹⁵⁹ que establece: “El objetivo general recomendado de PA en personas con hipertensión no complicada es < 140/90 mm Hg. Sin embargo, este objetivo para los pacientes ancianos con hipertensión se basa en la opinión de expertos, más que en los datos de los ensayos clínicos controlados, y no está claro si la PAS objetivo debe ser la misma en los pacientes de 65 a 79 años de edad, frente a los pacientes de edad más avanzada”. Por ello, hemos mantenido un objetivo < 140/90 mm Hg para este grupo de edad.

Reflexiones

Los valores más bajos de PAS pueden estar asociados con mejores resultados con ictus, excepto en el caso del estudio PROFESS y la evidencia de los resultados de EAC es inequívoca. La evidencia de que la disminución excesiva de la PAD puede comprometer los resultados cardíacos (la curva J) es inconsistente. Los datos epidemiológicos y las pruebas de ensayos clínicos tanto a favor como en contra hablan de la existencia de una curva J para la PAD, pero no para la PAS, lo que sugiere la presencia de los principales factores de confusión de interpretación de datos, incluyendo el sesgo de selección, comorbilidades y las interacciones no lineales entre la edad, la disminución de la PAD y el aumento del riesgo cardiovascular. La gran mayoría de los individuos hipertensos, incluyendo aquellos con enfermedad cardíaca manifiesta, no experimentará problemas relacionados con la reducción de la PAD cuando se utilizan medicamentos antihipertensivos estándar. Las preocupaciones de que la perfusión coronaria está limitada por un umbral autorregulatorio aún no han sido validadas en seres humanos con coronarias sanas o incluso enfermos, y no existe consenso sobre el nivel de seguridad mínimo de la PAD en estos individuos. Aunque un umbral de autorregulación no se ha definido en los seres humanos, con o sin EAC, es evidente, principalmente de acuerdo con el ACCORD, que los objetivos de PA inferiores, por debajo de los niveles de 120/80 mm Hg, protegen contra el accidente cerebrovascular y no aumentan significativamente los eventos de EAC. La mayoría de los estudios que han abordado los objetivos más bajos de PA han alcanzado valores de PAD en el rango de 70 a 79 Hg mm, lo que parece ser seguro.

Por lo tanto, una recomendación razonable podría ser un objetivo de la PA < 140/90 mm Hg para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC. Sin embargo, hay algunos datos epidemiológicos, varios análisis post hoc de los ensayos clínicos, y una plétora de otros datos que apoyan, pero no prueban, que una meta más baja (< 130/80 mm Hg) puede ser apropiada en algunos individuos con EAC. Aconsejamos que la PA debe bajar lentamente en pacientes con EAC oclusiva con evidencia de isquemia miocárdica y se recomienda precaución en la inducción que disminuye la PAD a menos de 60 mm Hg, particularmente si el paciente es mayor de 60 años de edad. En los individuos hipertensos mayores con presiones de pulso de ancho, hacer que la PAS decrezca puede causar valores muy bajos (PAD < 60 mm Hg). Esto debería alertar al clínico para que evalúe cuidadosamente cualquier signo o síntomas adversos, especialmente los derivados de la isquemia miocárdica. En los pacientes de más de 80 años de edad, un objetivo razonable de PA es < 150/80 mm Hg, aunque no hay datos directos para apoyar este o cualquier otro objetivo específico de PA en este grupo de edad.

Recomendaciones

La meta < 140/90 mm Hg de PA es razonable para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria (clase IIb; nivel de evidencia B).

Una meta más baja de la PA (< 130/80 mm Hg) puede ser apropiada en algunos individuos con EAC, IAM previo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad de la arteria carótida, EAP o aneurisma de aorta abdominal) (clase IIb; nivel de evidencia B).

En pacientes con PAD elevada y EAC con evidencia de isquemia miocárdica, la PA debe ser disminuida lentamente y se recomienda precaución en la inducción de la disminución de la PAD a menos de 60 mm Hg en cualquier paciente con diabetes mellitus o que es mayor de 60 años de edad. En los individuos hipertensos mayores con presiones de pulso de ancho, disminuir la PAS puede causar valores muy bajos (PAD < 60 mm Hg). Esto debería alertar al clínico a evaluar cuidadosamente cualquier signo o síntomas adversos, especialmente los derivados de la isquemia miocárdica (clase IIa; nivel de evidencia C).

Manejo de la hipertensión en pacientes con EAC y angina estable

El manejo de la hipertensión en pacientes con EAC crónica y angina crónica estable se dirige hacia la

prevención de la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; una reducción en la frecuencia y la duración de la isquemia miocárdica; y la mejora de los síntomas. Cambios en la dieta y la adopción de un enfoque saludable para el corazón son críticos, con la habitual atención a la dieta, la ingesta de sodio, la moderación de la ingesta de alcohol, el ejercicio regular, la pérdida de peso, dejar de fumar, el control de la glucemia, el manejo de los lípidos y la terapia antiplaquetaria. El reconocimiento y el tratamiento del hipotiroidismo y la apnea obstructiva del sueño son complementos importantes de los pacientes en riesgo. Inevitablemente se requiere tratamiento farmacológico.

Un objetivo de PA razonable para los pacientes hipertensos con EAC demostrado es $< 140/90$ mm Hg.^{20,155,159-167} Una meta más baja de la PA ($< 130/80$ mm Hg) puede ser apropiada en algunos individuos con EAC o aquellos con IAM previo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad de la arteria carótida, PAD, aneurisma de aorta abdominal).

Betabloqueadores

Los betabloqueadores son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con EAC que causa la angina de pecho.^{168,169} Alivian la isquemia y la angina principalmente en función de su efecto inotrópico negativo y de acciones cronotrópicas. La frecuencia cardíaca disminuida aumenta el tiempo de llenado diastólico para la perfusión coronaria. Los betabloqueadores también inhiben la liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular. Los agentes cardiosselectivos (beta-1) sin actividad simpaticomimética intrínseca se utilizan con más frecuencia. Las contraindicaciones relativas a su uso incluyen bradicardia sinusal significativa o disfunción del nódulo auriculoventricular, hipotensión, IC descompensada y la enfermedad pulmonar bronquial espástica severa.

La EAP rara vez se hace peor sintomáticamente por el uso de estos agentes, y la enfermedad broncoespástica leve no es una contraindicación absoluta. Se debe tener precaución cuando los pacientes diabéticos con antecedentes de episodios de hipoglucemia son tratados, dado que los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Recientemente, ha habido una considerable controversia sobre la conveniencia de utilizar betabloqueantes como tratamiento de primera línea en la hipertensión en los pacientes que no tienen una indicación convincente; sin embargo, su uso en pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio previo o IC tiene una sólida base de datos positivos. Los betablo-

queantes deben ser prescritos como tratamiento inicial para el alivio de los síntomas en pacientes con angina estable. Además, los betabloqueantes pueden ser considerados como terapia a largo plazo para el resto de los pacientes con enfermedad vascular coronaria. Recientes directrices (ACC/Fundación AHA)^{169,170} han recomendado la terapia de betabloqueantes en pacientes con función normal del VI después de un IAM o síndrome coronario agudo (SCA) (clase I; nivel de evidencia B), específicamente carvedilol, succinato de metoprolol o bisoprolol, en todos los pacientes con disfunción sistólica del VI (fracción de eyección $\leq 40\%$) o con IC o IAM previo a menos que esté contraindicado (clase I; nivel de evidencia A). El uso de los betabloqueantes debe iniciarse y continuar durante tres años en todos los pacientes con función ventricular izquierda normal después de IAM o SICA (clase I; nivel de evidencia B).¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Bloqueadores de los canales de calcio

Como clase, los BCC reducen la demanda miocárdica de oxígeno al disminuir la resistencia vascular periférica y la reducción de la PA y aumentar el suministro de oxígeno del miocardio por vasodilatación coronaria. Los agentes no dihidropiridínicos, el diltiazem y el verapamilo, también disminuyen la velocidad de descarga del nódulo sinusal y la conducción nodal auriculoventricular.

Los BCC, o nitratos de acción prolongada, deben ser prescritos para el alivio de los síntomas cuando los betabloqueantes están contraindicados o cuando causan efectos secundarios inaceptables en los pacientes con angina estable (clase IIa; nivel de evidencia B).¹⁶⁸ Los BCC en combinación con betabloqueantes deben ser prescritos para el alivio de los síntomas cuando la terapia inicial con betabloqueantes no tiene éxito en pacientes con angina estable (clase IIa; nivel de evidencia B).¹⁶⁸ Además, los BCC se añaden a, o son sustituidos por, betabloqueantes cuando la PA sigue siendo elevada, cuando la angina persiste, o cuando los efectos secundarios de la droga contraindican su mandato.¹⁷¹ Se prefieren agentes dihidropiridínicos de acción prolongada sobre los no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) para su uso en combinación con betabloqueantes para evitar la bradicardia excesiva o el bloqueo cardíaco. El diltiazem o el verapamilo no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del VI,¹⁷¹ y el nifedipino de acción corta se debe evitar, ya que causa la activación simpática refleja y el empeoramiento de la isquemia miocárdica.¹⁶⁹

El amlodipino puede tener efectos pleiotrópicos más allá de la reducción de la PA que el favor de estabilización de la placa aterosclerótica.^{172,173}

Recomendaciones

La gestión de la EAC sintomática, especialmente la angina de pecho, se dirige al alivio de la angina y a la prevención de la progresión de la EAC y de eventos coronarios. Los pilares del tratamiento de la angina de pecho son los betabloqueantes, los antagonistas del calcio y los nitratos. Las estrategias farmacológicas para la prevención de eventos cardiovasculares en estos pacientes incluyen inhibidores de la ECA, ARA II, diuréticos tiazídicos o tipo tiazida, betabloqueantes (sobre todo después de IAM), BCC, fármacos antiplaquetarios y fármacos para el tratamiento de las dislipidemias. Las recientes directrices de la Fundación ACC/AHA recomiendan los inhibidores de la ECA o betabloqueantes, con la adición de medicamentos como los diuréticos tiazídicos o BCC para el manejo de la HTA en pacientes con cardiopatía isquémica estable.¹⁶⁹

No existen contraindicaciones especiales en pacientes hipertensos para el uso de nitratos, antiplaquetarios o fármacos anticoagulantes o agentes reductores de lípidos para el tratamiento de la angina y la prevención de eventos coronarios, excepto que en los pacientes con hipertensión grave no controlada que están tomando antiagregantes o anticoagulantes drogas, la PA deba reducirse sin demora para que haya un menor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Los pacientes con hipertensión y la angina de pecho crónica estable deben ser tratados con un régimen que incluye:

- Betabloqueantes en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo.
- Un inhibidor de la ECA o ARA II si hay IAM previo, disfunción sistólica del VI, diabetes mellitus o ERC.
- Un tiazida o diuréticos tiazida-como (clase I; nivel de evidencia A).

La combinación de un betabloqueante, un inhibidor de la ECA o ARA II, y una tiazida o diuréticos tiazida-como también debe ser considerada en la ausencia de un IAM previo, disfunción sistólica del VI, diabetes mellitus, o ERC proteinúrica (clase IIa; nivel de evidencia B).

Si los betabloqueantes están contraindicados o producen efectos secundarios intolerables, un BCC no dihidropiridínico (como diltiazem o verapamilo) puede ser sustituido, pero no si hay disfunción ventricular izquierda (clase IIa; nivel de evidencia B).

Si bien la angina o la hipertensión siguen sin ser controladas, un CCB dihidropiridina de acción prolongada se puede añadir al régimen básico del betabloqueante, inhibidor de ACE, diurético tiazídico y tipo tiazida o similar. La combinación de un betablo-

queante y cualquiera de los BCC no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad coronaria sintomática y la hipertensión debido al aumento del riesgo de bradiarritmias significativas y HF (clase IIa; nivel de evidencia B).

Para los pacientes con angina estable, el objetivo de PA es < 140/90 mm Hg (clase I; nivel de evidencia A). Sin embargo, una meta más baja de la PA (< 130/80 mm Hg) se puede considerar en algunos individuos con EAC, con un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o con equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad de la arteria carótida, PAD, aneurisma aórtico abdominal) (clase IIb; nivel de evidencia B).

No existen contraindicaciones especiales en pacientes hipertensos para el uso de antiagregantes o anticoagulantes, salvo que en los pacientes con hipertensión grave no controlada que están tomando antiagregantes o anticoagulantes drogas, el PA deba reducirse sin demora para aminorar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (clase IIa; nivel de evidencia C).

Hipertensión arterial sistémica en pacientes con SCA

Si no hay ninguna contraindicación para el uso de betabloqueantes en pacientes con SCA, el tratamiento inicial de la hipertensión debe incluir un betabloqueante de acción corta, selectivo y sin actividad simpaticomimética intrínseca (tartrato de metoprolol o bisoprolol). La terapia con betabloqueador normalmente debe iniciarse por vía oral dentro de las 24 horas de la presentación (clase I; nivel de evidencia A). Para los pacientes con hipertensión grave o isquemia en curso, un betabloqueante intravenoso (esmolol) puede ser considerado (clase IIa; nivel de evidencia B). Para los pacientes hemodinámicamente inestables, o cuando existe HF descompensada, el inicio de la terapia con betabloqueador debe retrasarse hasta que la estabilización se haya logrado (clase I; nivel de evidencia A).

En los pacientes con SCA e hipertensión, los nitratos se deben considerar para bajar la PA o para aliviar la isquemia en curso o una congestión pulmonar (clase I; nivel de evidencia C). Los nitratos se deben evitar en pacientes con sospecha de infarto del ventrículo derecho y en aquellos con inestabilidad hemodinámica. Se prefiere la nitroglicerina sublingual o intravenosa para el tratamiento inicial y se puede hacer una transición posterior a una preparación de acción más prolongada si está indicado.

Si hay una contraindicación para el uso de un betabloqueador o efectos secundarios intolerables, un BCC

no dihidropiridínico, como el verapamilo o el diltiazem, puede ser usado para los pacientes con isquemia en curso, a condición de que la disfunción LV o HF no esté presente. Si la angina de pecho o la hipertensión no es controlada solo con un betabloqueante, un BCC como la dihidropiridina de acción prolongada se puede añadir después del uso óptimo de un inhibidor de la ECA (clase IIa; nivel de evidencia B).

Un inhibidor de la ECA (clase I; nivel de evidencia A) o un ARB (clase I; nivel de evidencia B) deben ser añadidos si el paciente tuvo un IAM antes, si la hipertensión persiste, si el paciente tiene evidencia de disfunción del VI o HF, o si el paciente tiene diabetes mellitus. Para los pacientes con SCA de bajo riesgo con fracción de eyección del VI conservada y sin diabetes mellitus, los inhibidores de la ECA pueden considerarse un agente de primera línea para el control de la PA (clase IIa; nivel de evidencia A).

Los antagonistas de la aldosterona están indicados para pacientes que ya están recibiendo betabloqueantes y los inhibidores de la ECA después de un IAM y con disfunción del VI, o bien HF o diabetes mellitus. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse. Estos agentes deben evitarse en pacientes con niveles de creatinina sérica elevada (más de 2.5 mg/dL en los hombres, más de 2.0 mg/dL en mujeres) o niveles elevados de potasio (≥ 5.0 mEq/L) (clase I; nivel de evidencia A).

Los diuréticos de asa son preferibles a los diuréticos tiazídicos y de tipo tiazida para los pacientes con SCA que tienen HF (NYHA clase III o IV) o para pacientes con ERC y una tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL por minuto. Para los pacientes con hipertensión persistente no controlada con un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, y un antagonista de la aldosterona, una tiazida o diurético tipo tiazida puede añadirse en pacientes seleccionados para el control de la PA (clase I; nivel de evidencia B).

El objetivo de la PA es $< 140/90$ mm Hg en los pacientes con SICA que están hemodinámicamente estables (clase IIa; nivel de evidencia C). Un objetivo de la PA $< 130/80$ mm Hg en el momento del alta hospitalaria es una opción razonable (clase IIb; nivel de evidencia C). La PA debe bajar lentamente y se recomienda precaución para evitar la disminución de la PAD a menos de 60 mm Hg, ya que puede reducir la perfusión coronaria y empeorar la isquemia.

Manejo de la hipertensión en la IC

Recomendaciones

El tratamiento de la hipertensión en pacientes con IC debe incluir la gestión de los factores de riesgo, como,

por ejemplo, las dislipidemias, la obesidad, la diabetes mellitus, el tabaquismo, el sodio en la dieta y un programa de ejercicio supervisado de cerca (clase I; nivel de evidencia C).

Los fármacos que han demostrado mejorar los resultados para los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida también pueden reducir la PA. Los pacientes deben ser tratados con inhibidores de la ECA (o BRA), betabloqueantes (carvedilol, succinato de metoprolol, bisoprolol o nebivolol) y antagonistas del receptor de aldosterona (clase I; nivel de evidencia A).

Los diuréticos tiazídicos o tipo tiazida deben utilizarse para el control de la PA y para revertir la sobrecarga de volumen y los síntomas asociados. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III y IV) o aquellos con severa insuficiencia renal (tasa estimada de filtración glomerular < 30 mL por minuto), los diuréticos del asa se deben utilizar para el control de volumen, pero son menos eficaces que los de tipo tiazida o que los diuréticos de la reducción de la PA. Los diuréticos deben usarse junto con un inhibidor de la ECA o ARA II y un betabloqueante (clase I; nivel de evidencia C).

Los estudios han demostrado la equivalencia de los beneficios de los inhibidores de la ECA y los ARA II, del candesartán o valsartán en la IC con fracción de eyección reducida. Estos son eficaces en la reducción de la PA (clase I; nivel de evidencia A).

Los antagonistas de aldosterona espironolactona y eplerenona han demostrado ser beneficiosos en HF y deben ser incluidos en el régimen si hay insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV) con fracción de eyección reducida (menos del 40%). Podrán ser sustituidos por un diurético tipo tiazida en pacientes que requieran un agente ahorrador de potasio. Si un antagonista del receptor de aldosterona se administra con un inhibidor de la ECA o un BRA o en presencia de insuficiencia renal, el potasio sérico se debe supervisar con frecuencia. Estos medicamentos no se deben utilizar, sin embargo, si el nivel de creatinina sérica es ≥ 2.5 mg/dL en hombres o ≥ 2.0 mg/dL en mujeres, o si el nivel de potasio en suero es ≥ 5.0 mEq/L. La espironolactona o eplerenona se pueden usar con un diurético tiazídico o tipo tiazida, sobre todo en pacientes con hipertensión resistente (clase I; nivel de evidencia A).

Debe añadirse hidralazina más dinitrato de isosorbida al régimen de diuréticos, IECA o BRA y betabloqueantes en pacientes con NYHA clase III o IV HF con fracción de eyección reducida (clase I; nivel de evidencia A). Otros pueden beneficiarse de manera similar, pero esto aún no ha sido probado.

En los pacientes que tienen hipertensión e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, las recomendaciones son para controlar la hipertensión.

sión sistólica y diastólica (clase I; nivel de evidencia A), la frecuencia ventricular en presencia de fibrilación auricular (clase I; nivel de evidencia C) y congestión pulmonar y edema periférico (clase I; nivel de evidencia C).

El uso de agentes betaadrenérgico-bloqueantes, IECA, ARA II, o BCC en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada e hipertensión puede ser eficaz para reducir al mínimo los síntomas de la IC (clase IIb; nivel de evidencia C).

En la CI, los principios de la terapia para la hipertensión aguda con edema pulmonar son similares a los de IAMCEST y SCASEST, como se describió anteriormente (clase I; nivel de evidencia A). Si el paciente está hemodinámicamente inestable, el inicio de estas terapias debe retrasarse hasta que se haya logrado la estabilización de la IC.

Los medicamentos para evitar en pacientes con hipertensión la IC con fracción de eyección reducida son los BCC no dihidropiridínicos (como verapamilo y diltiazem), clonidina, moxonidina y hidralazina sin nitrato (clase III daño; nivel de evidencia B). Los alfaadrenérgicos bloqueadores, como la doxazosina, deben utilizarse solamente cuando otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión y HF son

insuficientes para lograr el control de la PA en las dosis máximas toleradas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos también deben utilizarse con precaución en este grupo (clase IIa; nivel de evidencia B).

El objetivo de la PA es $< 140/90$ mm Hg, pero se puede considerar la reducción de la presión arterial aún más, hasta $< 130/80$ mm Hg. En pacientes con PAD elevada que tienen EAC e IC con evidencia de isquemia miocárdica, la PA debe bajar lentamente. En los individuos hipertensos mayores con presiones de pulso de ancho, reducir la PAS puede causar valores muy bajos ($PAD < 60$ mm Hg). Esto debería alertar al clínico a evaluar cuidadosamente cualquier signo o síntomas adversos, especialmente los causados por la isquemia miocárdica y el empeoramiento de la IC (clase IIa; nivel de evidencia B). En los octogenarios debe comprobarse la presencia de cambios ortostáticos y debe evitarse la $PAS < 130$ mm Hg y una $PAD < 65$ mm Hg.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr 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.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-161.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al; The 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.
- 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.
- 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.
- 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 [published correction appears in *Lancet*. 2002;361:1060]. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2012 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 2012.
- Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:315-353.
- 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.
- Yusuf S. Preventing vascular events due to elevated blood pressure. *Circulation*. 2006;113:2166-2168.

11. Lackland DT, Keil JE, Gazes PC, Hames CG, Tyroler HA. Outcomes of black and white hypertensive individuals after 30 years of follow-up. *Clin Exp Hypertens.* 1995;17:1091-1105.
12. Gazes PC, Lackland DT, Mountford WK, Gilbert GF, Harley RA. Comparison of cardiovascular risk factors for high brachial pulse pressure in blacks versus whites (Charleston Heart Study, Evans County Study, NHANES I and II Studies). *Am J Cardiol.* 2008;102:1514-1517.
13. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet.* 2000;356:1955-1964.
14. Van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Blauw GJ. In a population based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens.* 2006;24:287-292.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D *et al.*; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-1898.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE *et al.*; 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: the SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677.
18. 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: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-788.
19. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N *et al.*; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-1697.
20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA *et al.*; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-1585.
21. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976;37:269-282.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:5-14.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl.1):S11-S66.
24. 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.
25. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V *et al.* The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1506-1512.
26. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF *et al.* Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2005;162:33-41.
27. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):S49-S53.
28. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):S76-S99.
29. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):S102-S138.
30. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):S1-S45.
31. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2009;26: 142-148.
32. US Department of Health and Human Services. 2004 Surgeon General's Report: The Health Conse-

- quences of Smoking. Atlanta, GA; US Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
33. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A *et al.*; Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:2301-2305.
34. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
35. US Office of the Surgeon General. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services PHS; 1989:89-8411.
36. Isles C, Brown JJ, Cumming AM, Lever AF, McAraeve D, Robertson JI *et al.* Excess smoking in malignant-phase hypertension. *BMJ.* 1979;1:579-581.
37. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-239.
38. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010;303:235-241.
39. Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and hypertension: A review. *Circulation.* 1969;39: 403-421.
40. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282:1523-1529.
41. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162:1867-1872.
42. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003;289:76-79.
43. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010;23:1170-1178.
44. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G *et al.*; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-1762.
45. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, Scholze J. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens.* 2001;19: 667-674.
46. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:201-207.
47. Frohlich ED. Clinical management of the obese hypertensive patient. *Cardiol Rev.* 2002;10:127-138.
48. Wenzel UO, Krebs C. Management of arterial hypertension in obese patients. *Current Hypertens Rep.* 2007;9:491-497.
49. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:563-572.
50. Anderson JL, Halperin JL, Albert N, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH *et al.* Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127: 1425-1443.
51. Coffman JD. Vasodilator drugs for peripheral vascular disease. *N Engl J Med.* 1979;301:159-160.
52. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet.* 1987; 2:650-653.
53. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ.* 1991;303: 1100-1104.
54. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1991; 151:1769-1776.
55. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL *et al.* ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary: A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *Circulation.* 2006;113:1474-1547.
56. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009.
57. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.
58. Khouri Y, Steigerwalt SP, Alsamara M, McCullough PA. What is the ideal blood pressure goal for patients

- with stage III or higher chronic kidney disease? *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:492-501.
59. Karohi C, Raggi P. Approach to cardiovascular disease prevention in patients with chronic kidney disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14:391-413.
 60. Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S. Pathogenesis of hypertension. In: Black H, Elliott W, eds. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Sanders; 2012:12-26.
 61. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:772-783.
 62. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res.* 2007;101:27-39.
 63. Ding K, Kullo IJ. Genome-wide association studies for atherosclerotic vascular disease and its risk factors. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:63-72.
 64. Abd El-Aziz TA, Hussein YM, Mohamed RH, Shalaby SM. Renin angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease. *Gene.* 2012;498:270-275.
 65. Konopka A, Szperl M, Piotrowski W, Roszczyński M, Stępińska J. Influence of renin-angiotensin system gene polymorphisms on the risk of ST-segment-elevation myocardial infarction and association with coronary artery disease risk factors. *Mol Diagn Ther.* 2011;15:167-176.
 66. Tanner RM, Lynch AL, Brophy VH, Eckfeldt JH, Davis BR, Ford CE *et al.* Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension. *PLoS One.* 2011;6: e23609.
 67. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461:747-753.
 68. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. *Cardiology.* In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. 3rd ed. *Etiology and Pathogenesis of Systemic Hypertension.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2009:511-522.
 69. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension.* 2007;49:1202-1206.
 70. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;66:307-317.
 71. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308-315.
 72. Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:286-296.
 73. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1-13.
 74. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D *et al.*; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-2605.
 75. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2007;50:228-233.
 76. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1468-1474.
 77. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL *et al.* Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am. J. Hypertens.* 2004;17:314-320.
 78. Endtmann C, Ebrahimian T, Czech T, Arfa O, Laufs U, Fritz M *et al.* Angiotensin II impairs endothelial progenitor cell number and function in vitro and in vivo: implications for vascular regeneration. *Hypertension.* 2011;58:394-403.
 79. 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.
 80. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F, Böhm 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Lemarié CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11:19-31.
 84. Ali Q, Hussain T. AT2 receptor non-peptide agonist C21 promotes natriuresis in obese Zucker rats. *Hypertens Res.* 2012;35:654-660.
 85. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:687-689.
 86. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:639-643.
 87. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy and safety. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:677-686.
 88. Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;11:CD002003.
 89. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weismann N. Differential effects of calcium antagonist

- subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65:1991-2002.
90. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-1559.
 91. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP *et al.*; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-1906.
 92. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V *et al.*; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428.
 93. 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.
 94. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results: Medical Research Council Working Party. *BMJ (Clin Res Ed).* 1985;291:97-104.
 95. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265:3255-3264.
 96. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-2997.
 97. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L *et al.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43:963-969.
 98. Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H *et al.*; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care.* 2008;31:353-360.
 99. Cushman WC, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PA, Ford CE *et al.*; ALLHAT Collaborative Research Group. Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14:20-31.
 100. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PT, Black HR *et al.*; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:153-162.
 101. 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.
 102. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-691.
 103. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-1462.
 104. PROGRESS Collaborative Group. Randomised 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.
 105. 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.
 106. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J *et al.*; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-2068.
 107. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L *et al.*; VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-2031.
 108. Sica DA. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation trial: a study in contrasts. *Hypertension.* 2006;48:362-363.
 109. 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 randomised trial: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* 2002;360:752-760.
 110. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174-1183.
 111. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-717.
 112. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B *et al.*; 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. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-1321.
113. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H *et al.*; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364: 11-21.
 114. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M *et al.*; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-PALA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
 115. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB *et al.*; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289:2073-2082.
 116. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH *et al.*; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-2816.
 117. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000;356:359-365.
 118. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction: the Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation.* 1991;83:52-60.
 119. McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K, Køber L, Massie BM, Krumb H. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:341-343.
 120. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD004349.
 121. Elliott WJ. What should be the blood pressure target for diabetics? *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:308-313.
 122. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* 2011;154:541-548.
 123. Izzo JL Jr, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88:1257-1271.
 124. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291-1297.
 125. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, Wenger NK, Allison M, Wu L *et al.*; Women's Health Initiative Investigators. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2007;115:855-860.
 126. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y *et al.* Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens.* 2012;30: 893-900.
 127. Canty JM Jr. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circ Res.* 1988; 63:821-836.
 128. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, Cooper SM, Marcus ML. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. *Circulation.* 1988;77:1108-1115.
 129. Rouleau JR, Simard D, Blouin A, Kingma JG Jr. Angiotensin inhibition and coronary autoregulation in a canine model of LV hypertrophy. *Basic Res Cardiol.* 2002;97:384-391.
 130. Hoffman JI. Heterogeneity of myocardial blood flow. *Basic Res Cardiol.* 1995;90:103-111.
 131. Strauer BE. The concept of coronary flow reserve. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19(suppl 5):S67-S80.
 132. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C *et al.* Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:833-838.
 134. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet.* 1979;1:861-865.
 135. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet.* 1987;1:581-584.
 136. Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension.* 2000;36:907-911.
 137. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA.* 1991;265:489-495.
 138. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J *et al.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990; 335:765-774.
 139. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM *et al.* Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol.* 2010;106:498-503.
 140. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144:884-893.
 141. Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, Velasquez EJ, McMurray JJV, Califf RM *et al.* Effect of antecedent

- hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. *Hypertension*. 2008;51:48-54.
142. Denardo SJ, Anderson RD, Pepine CJ. Blood pressure targets after high-risk myocardial infarction; is it time to update the guidelines? *Hypertension*. 2008; 51:26-27.
 143. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, La Rosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2897-2908.
 144. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ; Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012;59:14-21.
 145. Waller PC, Isles CG, Lever AF, Murray GD, McInnes GT. Does therapeutic reduction of diastolic blood pressure cause death from coronary heart disease? *J Hum Hypertens*. 1988;2:7-10.
 146. Fletcher A, Beevers DG, Bulpitt CJ, Butler A, Coles EC, Hunt D *et al.* The relationship between a low treated blood pressure and IHD mortality: A report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). *J Hum Hypertens*. 1988;2:11-15.
 147. Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens*. 1990;8:547-555.
 148. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994;23:395-401.
 149. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB, Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94: 380-384.
 150. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP; INDANA Project Steering Committee, Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individualpatient data. *Ann Intern Med*. 2002;136:438-448.
 151. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D *et al.*; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-2225.
 152. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MS, Boyko EJ, Reiber GE, Bennett PH, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington, DC: National Institutes of Health; 1995:429-448.
 153. Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;362:1628-1629.
 154. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 (suppl 2): B54-B64.
 155. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R, Dhamoon MS, Goff DC Jr, Higashida RT *et al.*; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1998-2027.
 156. Oviagele B, Diener H-C, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R *et al.*; PROFESS Investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011;306:2137-2144.
 157. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
 158. Psaty BM, Furburg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D *et al.* Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1183-1192.
 159. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-DeHoff RM *et al.* Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010;123:719-726.
 160. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS *et al.*; ACCF/AHA 2011 expert consensus document on Hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123: 2434-2506.
 161. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP; PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122:2142-2151.
 162. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-68.
 163. Banach M, Bhatia V, Feller MA, Mujib M, Desai RV, Ahmed MI *et al.* Relation of baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107:1208-1214.
 164. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G *et al.* Blood pressure tar-

- gets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011;124:1727-1736.
165. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J *et al.*; ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes. Subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:74-83.
 166. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC *et al.* 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.
 167. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M *et al.*; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:939-946.
 168. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M *et al.*; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31: 1281-1357.
 169. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA *et al.*; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458-2473.
 170. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP *et al.*; American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126:3097-3137.
 171. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ *et al.* 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014; 130:1749-1767.
 172. Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, Williams S, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med*. 2012;157:735-743.
 173. Rosendorff C. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1535-1541.
 174. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: Review of the evidence. *Atherosclerosis*. 2002;165:191-199.