

Hipertensión arterial: hechos esenciales

Dres. Bernardo Layerle¹, Washington Vignolo²

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) es una afección de alta prevalencia y elevada morbimortalidad. Su manejo debe ser individualizado según el riesgo cardiovascular total de cada paciente. Se han formulado recomendaciones para el uso de diferentes métodos de toma de la presión arterial (PA) (consultorio, domicilio, MAPA) con objetivos tanto diagnósticos como pronósticos y de orientación terapéutica. Hay acuerdo en iniciar un cambio de estilo de vida en todo paciente hipertenso o con PA normal alta. El momento de inicio de tratamiento farmacológico así como las metas de PA a alcanzar son puntos controvertidos aunque se formulan recomendaciones específicas. El mayor beneficio logrado en términos de reducción de eventos adversos en el tratamiento de la HTA depende de la magnitud del descenso de las cifras tensionales lograda. Hay, sin embargo, indicaciones y contraindicaciones definidas para el uso de ciertos tipos de fármacos antihipertensivos en situaciones clínicas particulares.

Creemos que el concepto más importante a transmitir sobre el tratamiento de la HTA es muy simple: descendamos las cifras tensionales del paciente, si es posible, hasta llegar a las metas, pero aunque no logremos llegar a las mismas, igualmente estaremos disminuyendo en forma marcada su riesgo.

Palabras clave: HIPERTENSIÓN
PREVALENCIA

1. Definición

Existen múltiples definiciones de la HTA enunciadas desde diferentes puntos de vista. Algunas de ellas enfocan en aspectos fisiopatológicos, otras enfocan en aspectos clínicos; nosotros proponemos una vieja definición de Kaplan que la caracteriza como “aquel nivel de PA en que los beneficios de la acción superan los riesgos y los costos de la inacción”. Jerarquizamos el aspecto práctico de esta definición que permite un nivel de corte variable adaptado a cada paciente para definir los valores deseables de PA y, lo que es más importante, para guiar la terapéutica.

2. Riesgo de eventos cardiovasculares vinculados a la hipertensión

El estudio Framingham⁽¹⁾ realizó un seguimiento prospectivo durante 36 años que demostró que la HTA aumentaba el riesgo de eventos cardiovascu-

lares adversos: coronariopatía, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca, tanto en varones como en mujeres.

Un metaanálisis de Lewington⁽²⁾, de más de 1.000.000 de adultos sin enfermedad vascular previa incluidos en 61 estudios prospectivos observacionales (seguimiento promedio de 12,7 años), demostró que el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y por ACV aumentaba proporcionalmente a las cifras de PA tanto sistólica (PAS) como diastólica (PAD). Este fenómeno se observó tanto en hombres como en mujeres en un amplio rango etario (edades entre 40 y 89 años).

Este metaanálisis también demostró que los valores promedio de PAS conjuntamente con los de la PAD son ligeramente mejores predictores de mortalidad que cada una de ellas por separado, y fuertemente más predictores que la presión de pulso.

1. Cardiólogo. Internista. Especialista en Medicina Familiar. Ex Profesor Adjunto de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Fellow of the American College of Cardiologists. Fellow of the European Society of Cardiology. Ex Presidente de la Sociedad Uruguaya de Cardiología.

2. Cardiólogo. Internista. Profesor Agregado de la Clínica Médica B de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

Es de destacar que no se evidenció un umbral (hasta 115/75 mmHg) por debajo del cual no existiera menor mortalidad con menores cifras tensionales.

3. Diagnóstico de HTA

3.1. Medida de la PA

Aunque parezca elemental, consideramos fundamental recordar cómo debe tomarse correctamente la PA en forma no invasiva⁽³⁾.

Luego de un reposo previo de varios minutos, se deben medir las cifras tensionales con el paciente sentado, con el brazo apoyado a la altura del corazón. Se debe repetir la medición uno a dos minutos después, al menos en una oportunidad. Se considerará como valor válido el promedio de ambas mediciones.

En los pacientes añosos, dada la frecuente presencia de hipotensión ortostática, se debe también medir en posición de pie, al minuto y a los 5 minutos de pasar de la posición sentado a esta última.

El manguito del esfigmomanómetro debe tener un ancho que abarque aproximadamente 2/3 de la distancia entre la axila y el pliegue del codo y debe rodear 80% de la circunferencia del brazo. Debe colocarse a la altura del corazón, en el sector interno del brazo (aproximadamente a 2,5 cm del pliegue del codo). Es importante destacar que los manguitos relativamente pequeños para el brazo (como puede pasar en pacientes obesos) sobrevaloran la PA con falsos diagnósticos de hipertensión, mientras que los relativamente grandes subestiman la misma.

La PAS coincide con la aparición de los ruidos de Korotkoff (fase 1) y la PAD con la desaparición de los mismos (fase 5).

En la primera visita se debe medir la PA en ambos brazos y tomar en cuenta el valor mayor. Esto se justifica por la presencia esporádica de obstrucciones arteriales en el territorio de la arteria subclavia. De existir discordancia en las presiones medidas en ambos brazos, una diferencia en la PAS \geq 10 mmHg se correlaciona con enfermedad vascular periférica, y una PAS \geq 15 mmHg con enfermedad cerebrovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad total⁽⁴⁾.

En los pacientes jóvenes con PA elevada es importante medir la PA o palpar los pulsos en los miembros inferiores por la posibilidad de coartación de aorta.

Tabla 1. Definiciones de HTA. Guía 2007 de HTA de la Sociedad Europea de Cardiología

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consultorio	≥ 140	≥ 90
Domicilio	$\geq 130-135$	≥ 85
MAPA 24 horas	$\geq 125-130$	≥ 80
Día	$\geq 130-135$	≥ 80
Noche	≥ 120	≥ 70

3.2. Número de medidas de PA requeridas para el diagnóstico de HTA

En este punto existen diversos criterios, optamos por seguir los criterios de la guía europea 2007⁽³⁾ que recomienda efectuar varias tomas en un lapso de días o semanas si la PA está elevada en forma moderada a severa, y de meses cuando se sospecha HTA leve o presión normal alta (definiciones que se analizarán más adelante en este capítulo).

3.3. Niveles de corte en la definición de HTA arterial

Considerando la población general, se define como hipertensos aquellos sujetos que presentan:

1. Promedio de PA en consultorio $\geq 140/90$ mmHg.
2. Promedio de PA en domicilio $\geq 130-135/85$ mmHg.
3. Promedio de PA de 24 horas en el MAPA $\geq 125-130/80$ mmHg. Promedio de PA diurna $\geq 130-135/85$ mmHg y nocturna $\geq 120/70$ mmHg (tabla 1).

Un análisis post hoc del estudio MAPEC⁽⁵⁾ fue presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Hipertensión arterial en mayo del 2012. Se trató de un estudio prospectivo donde los valores de corte utilizados para el diagnóstico de HTA que proporcionaron la mayor sensibilidad y especificidad para predecir riesgo cardiovascular aumentado coincidieron con los propuestos por las guías para los hombres. Sin embargo, en las mujeres fueron 10/5 mmHg más bajos (cifras de PA promedio diurnas en el MAPA 125/80 mmHg y nocturnas de 110/65 mmHg). Esto sugiere que se debería tener una línea de corte para el diagnóstico de HTA con el MAPA menor para las mujeres que para los hombres. De todos modos parecería razonable esperar nueva evidencia antes de cambiar las recomendaciones.

De acuerdo al nivel de cifras tensionales el Joint National Committee VII⁽⁶⁾ y la European So-

Tabla 2. Clasificación de la HTA según las cifras de PA

Calificación		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
ESC-ISH	JNC-VII		
Óptima	Normal	< 120	< 80
Normal	Prehipertensión	120-129	80-84
Normal alta		130-139	85-89
HTA grado 1	HTA estadio 1	140-159	90-99
HTA grado 2	HTA estadio 2	160-179	100-109
HTA grado 3		≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada		≥ 140	< 90

society of Cardiology-International Society of Hypertension han estratificado la PA en diferentes categorías, con algunas diferencias entre ambas clasificaciones como se aprecia en la tabla 2.

A los efectos de uniformizar la terminología en este artículo optaremos por el uso de los criterios europeos. Seguiremos los lineamientos generales de la guía europea en el manejo del paciente dado que, a nuestro parecer, categorizan mejor el riesgo individual del mismo.

Es importante destacar que en un seguimiento de más de diez años el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en sujetos con PA normal alta, si bien fue menor que el de aquellos con HTA definida, fue mayor que el de las personas con PA óptima ⁽⁶⁾.

Otras entidades diagnósticas son:

- HTA “de túnica blanca”: se define como aquella situación en quela PA en varias visitas en el consultorio promedia valores $\geq 140/90$ mmHg y en el MAPA $< 125/80$ mmHg ⁽³⁾.
- HTA “enmascarada” ⁽³⁾. Corresponde al fenómeno inverso de la HTA de túnica blanca. La PA en el consultorio es $< 140/90$ mmHg, mientras que en el MAPA está elevada. Su prevalencia en la población es la misma que la de la HTA de túnica blanca, y uno de cada siete u ocho pacientes presentaría este fenómeno.

Una pregunta que el médico se hace con frecuencia es cuál es la importancia clínica de estas dos entidades. ¿Corresponden a subas de cifras tensionales banales que de mantenerse en la misma condición no afectarían la morbimortalidad de nuestro paciente?

El estudio PAMELA ⁽⁷⁾, con un seguimiento de 11 años, mostró que la incidencia de la mortalidad cardiovascular y total era mayor en los pacientes que solo tenían HTA de túnica blanca o enmascarada con respecto a aquellos que eran normotensos

tanto en el consultorio, en el MAPA como en el control domiciliario de las cifras tensionales.

La mortalidad ordenada en forma decreciente fue la siguiente: 1) pacientes en rango hipertensivo en los tres métodos de medición de la PA; 2) pacientes con PA en rango hipertensivo en dos métodos de medición de la PA; 3) pacientes con HTA en un solo método; 4) pacientes con PA normal en los tres métodos de medida.

Por otro lado, PAMELA evidenció que, si bien tanto la HTA de túnica blanca como la HTA enmascarada se asocian con un aumento de la mortalidad con respecto al normotenso, la HTA enmascarada implica una mortalidad mayor que la de túnica blanca.

4. Estudios paraclínicos

4.2. Objetivos

La solicitud de paraclínica debe responder a ciertos objetivos sopesando la relación costo-beneficio. La indicación de exámenes paraclínicos debe ser precedida de una valoración clínica con una anamnesis y un examen físico adecuado que la oriente.

Los objetivos para solicitar exámenes complementarios serían:

- a) Definir la existencia o no de HTA o de un adecuado control de la misma.
- b) Definir la existencia o no de daño de órgano blanco o de condiciones clínicas asociadas.
- c) Definir el riesgo cardiovascular.
- d) Definir la existencia de HTA secundaria.

4.2. Exámenes de rutina

- a) **Examen de orina.** En ausencia de patología de vía urinaria pasible de generar proteinuria, la detección de proteínas en rango significativo

en la orina evidencia daño renal. Este puede corresponder a daño de órgano blanco o nefropatía, ya sea como enfermedad clínica asociada o como causa de HTA secundaria. El análisis más profundo de los hallazgos patológicos en el examen de orina se realizará en el capítulo correspondiente.

La dosificación de microalbuminuria es un examen más sensible que el examen de orina común. Tiene valor pronóstico ya que evidencia daño renal y, eventualmente, terapéutico, porque, como veremos más adelante, indicaría el uso de IECA o ARA II para retardar la progresión del daño renal.

Si bien en las guías europeas se indica de rutina, entendemos que en el balance costo-beneficio se debería indicar cuando su resultado cambie la conducta terapéutica y/o el seguimiento del paciente.

- b) **Urea y creatinina.** La alteración de la función renal evidencia también daño renal, pudiendo corresponder a daño de órgano blanco o nefropatía, ya sea como enfermedad clínica asociada o como causa de HTA secundaria.
- c) **Ionograma.** Su indicación en la evaluación inicial del hipertenso puede evidenciar enfermedad suprarrenal subyacente o hiperaldosteronismo secundario, si se detecta una hipopotasemia espontánea. En los controles ulteriores sirve fundamentalmente para monitorizar los efectos secundarios de los fármacos perdedores o ahorradores de K⁺.
- d) **Glucemia.** Este estudio permite detectar diabetes (dos glucemias basales $\geq 1,26$ g/L) o prediabetes (glucemia basal alterada $> 1,00$ g/L $< 1,26$ g/L). Ambas entidades conllevan un aumento significativo del riesgo cardiovascular y pueden requerir, además de su terapéutica específica, tratamiento antihipertensivo más precoz y con determinado tipo de fármacos, como se analizará más adelante.
En los casos de glucemia basal alterada se sugiere la realización de una glucemia postcarga de glucosa (a las dos horas). La elevación de la misma tiene un valor predictivo de eventos cardiovasculares mejor que la glucemia basal, pudiendo identificar una intolerancia a la glucosa (glucemia postcarga $\geq 1,40$ g/L ≤ 2 g/L) o una diabetes (dos glucemias postcarga ≥ 2 g/L).
- e) **Perfil lipídico.** Este estudio es fundamental para la valoración del riesgo cardiovascular global, permitiendo detectar disminución del HDLc y/o aumento del LDLc y/o aumento de los triglicéridos.

f) **Electrocardiograma de 12 derivaciones.**

Permite valorar el ritmo, la presencia de trastornos de la conducción, patrón de hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) (con baja sensibilidad) y eventuales secuelas de necrosis. En definitiva, permite valorar daño de órgano blanco, enfermedad clínica asociada y eventuales contraindicaciones para el uso de fármacos que depriman el nodo sinusal o el sistema de conducción cardíaco.

4.3. Exámenes opcionales

- a) **Ecocardiograma.** La mayoría de los autores coinciden en que este estudio es opcional. Sin embargo, debe indicarse ante la sospecha de hipertrofia o disfunción ventricular izquierda, o de enfermedad cardíaca asociada (isquémica, valvular, etcétera). Por ser más sensible que el electrocardiograma, también está justificado en aquellos casos en los que el hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) como lesión de órgano blanco sea factible e implique un cambio en la conducta terapéutica.
- b) **Eco doppler carotídeo.** Pensamos que su indicación está justificada ante la sospecha de arteriopatía carotídea o cuando la presencia de engrosamiento parietal o lesiones ateromatosas es factible y cambie la conducta terapéutica.
- c) La **proteinuria cuantitativa de 24 horas**, los **estudios de la disfunción endotelial** y los **estudios dirigidos a despistar causas secundarias de HTA específicas** se analizarán en los capítulos correspondientes.
- d) **Fondo de ojo.** Permite visualizar lesiones de órgano blanco en base a la presencia de alteraciones en los vasos y eventualmente en el parénquima retiniano secundarios a la HTA. De acuerdo a la clasificación de Sánchez-Salorio ⁽⁸⁾, hay una esclerosis involutiva característica de los cambios seniles (síndrome vascular esclero-involutivo) no vinculable a la HTA. En este existe ligera estrechez arteriolar con modificaciones en el trayecto y ramificación en ángulo recto así como aumento del brillo central de las mismas. Hay que diferenciar esta esclerosis de lo que se denomina síndrome vascular esclero-hipertensivo, donde existe una afectación de los vasos de la retina en el adulto y en el paciente adulto vinculado a la HTA. En este síndrome se identifican arterias en hilo de cobre y plata (grados progresivos en el aumento del reflejo oftalmoscópico de la pared de las arteriolas retinianas esclerosadas) y signos del cruce arteriovenoso.

Corresponde a un estrechamiento venoso en los cruces arteriovenosos de los vasos retinianos principales (signo de Gunn y de Salus). No presenta alteraciones en el parénquima retiniano. También hay que diferenciarlo del síndrome vascular hipertono hipertensivo que se da en pacientes jóvenes con elevación intensa y rápida de la PA y donde se visualiza una aparente estenosis arteriolar con dilatación y tortuosidad venosa, así como el signo de Gulst (alteración perimacular de las arterias) conservando el parénquima indemne.

A su vez, estos dos síndromes vasculares hipertensivos (“esclero” en el adulto y el añooso e “hipertono” en el joven) se deben diferenciar de los síndromes con afectación de la retina. Ellos son: 1) En el adulto y añooso con una HTA severa mantenida, la retinopatía esclerohipertensiva en la que asocia hemorragia, exudados duros y eventualmente cuando asocia papiledema correspondería a la retinopatía esclerohipertensiva malignizada. 2) En el joven con una elevación de la PAD muy intensa o brusca la retinopatía hipertono hipertensiva con hemorragias dispersas, edema difuso, exudados duros (depósitos lipídicos retinianos) y algodonosos (manchas isquémicas retinianas profundas vinculables a mecanismo venooclusivo), signos del cruce y, eventualmente, edema de papila con lo que pasaría a llamarse retinopatía hipertonohipertensiva malignizada.

En el 2005 se publicó un metaanálisis⁽¹⁰⁰⁾ de estudios que evaluaron la asociación de la retinopatía hipertensiva con la PA, la lesión de órgano blanco y el riesgo cardiovascular. Dentro de las alteraciones de la retinopatía, se consideró sobre todo la presencia de exudados y hemorragias, que fueron las únicas alteraciones evaluables en forma confiable en las fotografías de retina disponibles. Dicho estudio mostró que tanto el valor predictivo positivo (47% a 72%) como el valor predictivo negativo (32% a 67%) de la retinopatía hipertensiva para el diagnóstico de HTA fueron bajos. Menos de la mitad de los cambios en la retina asociados con la HTA no se pueden explicar por la PA alta, y la mitad de los pacientes sin retinopatía hipertensiva padecían HTA. Vale decir que el fondo de ojo no puede definir si un paciente es normotensio o hipertenso. En lo que refiere a la asociación con lesión de órgano blanco, la presencia de retinopatía hipertensiva duplicó el riesgo de asociar hipertrofia de VI y aumento del espesor de la íntima media carotídea. Con respecto a la predicción de riesgo cardiovascular, dicha reti-

nopatía se asoció a una duplicación del riesgo de ACV. Esta asociación se dio también en sujetos normotensos. Los autores concluyeron que la indicación rutinaria del fondo de ojo en los hipertensos tenía un escaso valor adicional para el manejo de los mismos.

Pensamos que el fondo de ojo sería un procedimiento indicado en el momento del diagnóstico de la HTA, considerando su aporte a la valoración de lesión de órgano blanco y predicción de ACV (no como aporte diagnóstico). Luego se repetiría si su resultado cambiase la conducta terapéutica, fundamentalmente ante la sospecha de HTA maligna (evidenciada por el edema de papila).

- e) **MAPA.** Dado que hay un capítulo específico sobre este estudio, realizaremos un análisis socrático sobre su aporte en el diagnóstico y pronóstico de la HTA y sobre sus indicaciones.

Predicción de eventos

Considerando los últimos ocho años destacamos diversos estudios que evaluaron el valor predictivo de eventos cardiovasculares de las tres formas habituales de medir la PA (consultorio, domiciliario y MAPA)⁽⁹⁾.

Consultorio versus control domiciliario

Se destacan tres metaanálisis de estudios observacionales prospectivos con seguimiento de 3,2 a 8,2 años⁽¹⁰⁻¹²⁾. Dos de ellos (Bobrie con medidas cuatro días a la semana y 4.939 pacientes y Niiranem con medidas siete días a la semana y 2.081 pacientes) concluyeron que el control domiciliario de la PA predice mejor la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos que el control en consultorio de la misma. El metaanálisis de Stergiu (de menor tamaño, con 665 pacientes y medidas tres días a la semana) no mostró diferencias significativas entre ambos métodos

MAPA versus consultorio

Se destacan nueve estudios con seguimientos entre 6,6 y 10 años⁽¹³⁻²¹⁾. Ocho de los nueve estudios concluyeron que el MAPA era un mejor método para predecir eventos que el control de la PA en consultorio. Un estudio⁽²⁰⁾ no mostró diferencias significativas.

MAPA versus control domiciliario versus consultorio

Se destacan dos estudios^(22,23). El estudio de Fagard⁽²²⁾ (391 pacientes, seguimiento 10,9 años) no encontró diferencias significativas entre el control domiciliario y el MAPA con respecto a la predicción

de eventos cardiovasculares. Sin embargo, ambos métodos fueron superiores con respecto al control en consultorio. El estudio de Sega (23) (2.051 pacientes y seguimiento promedio de 10,9 años) no mostró diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los tres tipos de control de la PA.

En suma, tanto el MAPA como el control domiciliario parecen tener mayor valor predictivo de eventos que el control de PA en consultorio, no habiendo diferencias significativas entre ambos con respecto a este punto.

Sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de HTA

Consultorio versus domicilio tomando como patrón el MAPA

Un metaanálisis evaluó la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de HTA con el control en consultorio y con el control domiciliario tomando como patrón el MAPA (24). Este metaanálisis incluyó 5.863 pacientes y mostró que tanto el control en consultorio como en domicilio tuvieron menor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HTA que el MAPA. También mostró que no había diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad entre el control domiciliario y el de consultorio. Las cifras de PA límites para el diagnóstico de HTA fueron para el período diurno del MAPA 135/85 mmHg, para el control en consultorio 140/90 mmHg y para el control domiciliario 135/85 mmHg.

Sin embargo, cuando se consideró los estudios con PA cercana o mayor al límite diagnóstico, la sensibilidad entre la toma en consultorio y en domicilio no tuvo diferencias significativas, pero la especificidad fue mejor para el control domiciliario. Este tipo de estudio representa mejor a una típica población de pacientes sospechosos de padecer HTA sin un grupo control de normotensos establecido, acercándose más a las indicaciones habituales de screening del MAPA (9).

Como era de esperar, cuando se elevan los umbrales diagnósticos de HTA mejora la especificidad y disminuye la sensibilidad tanto para el control domiciliario como en consultorio.

En resumen: el control domiciliario de la PA es mejor que el control en consultorio para el diagnóstico de HTA en una población general de screening, pero no es tan bueno como el MAPA (9).

Como otro elemento a favor del control domiciliario de la PA, un metaanálisis sobre hipertensos que reportaban la presencia o no de control domiciliario de los pacientes, mostró que aquellos con control domiciliario de la PA tuvieron porcentual-

mente una mayor disminución de la PA media y llegaron en mayor proporción a las cifras de PA objetivo (25). De todas maneras hay que tener en cuenta que puede haber un sesgo, por ejemplo que los hipertensos que se tomaron la PA en domicilio fueron más responsables y, por lo tanto, pudieron haber cumplido mejor las indicaciones terapéuticas.

Además hay que considerar las características psicológicas de los pacientes y evitar esta indicación en casos puntuales, por ejemplo tendencia a la hipocondría, trastorno obsesivo compulsivo, etcétera.

A los efectos de aconsejar sobre el método de toma de PA más idóneo para nuestro paciente se deben considerar, por un lado, las dificultades de realizar un MAPA en forma sistemática en nuestro país a todo paciente hipertenso, y, por otro lado, la valiosa información aportada por los controles domiciliarios sumados a los controles en consultorio de la PA.

Por tanto, a los efectos de la valoración diagnóstica, pronóstica y terapéutica, sugerimos realizar control de PA en consultorio y en domicilio en forma periódica y sistemática tanto en hipertensos como en pacientes con sospecha de HTA. Por otro lado existen indicaciones perentorias de MAPA que a nuestro criterio son:

- **Sospecha de HTA de túnica blanca o enmascarada.**
- **Dudas en el diagnóstico, control o pronóstico de la HTA.**
- **Aparente resistencia a fármacos.**
- **Hipotensión bajo fármacos antihipertensivos.**
- **HTA episódica.**
- **Disfunción autonómica.**
- **HTA en el embarazo.**

5. Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico de HTA o HTA de túnica blanca, enmascarada o PA normal alta, se deben indicar medidas de cambio de estilo de vida.

5.1. Cambio de estilo de vida

Las medidas higiénico-dietéticas que implica el cambio de estilo de vida tienen una repercusión directa en el descenso de las cifras tensionales y/o en la disminución del riesgo cardiovascular global, según el JNC VII:

- La cesación de tabaquismo disminuye el riesgo cardiovascular global.

- Reducción de peso. Una reducción de 10 kg de peso se asocia a una reducción de la PAS promedio de alrededor de 5 a 10 mmHg.
- Ejercicio físico. La realización de ejercicio aeróbico regular (por ejemplo, caminar rápido media hora casi todos los días de la semana) reduce la PAS entre 4 y 9 mmHg.
- La reducción de ingesta de sal (2,4 g/día de Na o 6 g/día de NaCl) disminuye la PAS entre 2 y 8 mmHg.
- El cambio en calidad de la alimentación (frutas, verduras, pescado, disminución de grasas saturadas) disminuye la PAS entre 8 y 14 mmHg.
- La moderación en el consumo de alcohol (no más de dos copas [30 ml] de etanol en hombres y una copa [15 ml] de etanol en mujeres) disminuye entre 2 y 4 mmHg la PAS.

Los autores de la guía NICE realizaron un metaanálisis⁽⁹⁾ de los estudios que analizaron el impacto de las medidas de cambio de estilo de vida en la disminución de las cifras tensionales en pacientes hipertensos (98 estudios que incluyeron 7.998 pacientes). Este análisis mostró que las medidas antedichas (excepto el cese de tabaquismo) disminuían en promedio entre 2 y 9 mmHg tanto la PAS como la PAD. La combinación de medidas (especialmente dieta y ejercicio) reducía un promedio de 5,5 mmHg la PAS y 4,5 mmHg la PAD, llegando el descenso de las cifras tensionales en un cuarto de los casos a por lo menos 10 mmHg.

Alimentación

En este metaanálisis los 14 estudios que evaluaron la intervención dietética (1.474 pacientes) en su mayoría compararon régimen hipocalórico en pacientes con sobrepeso versus régimen habitual. Estos estudios fueron heterogéneos en cuanto a su diseño y variaron en la metodología y definición de las dietas prescriptas.

Mientras que en el grupo control hubo poco cambio en el peso, en el grupo de intervención dietética se lograron descensos ponderales de entre dos y nueve kilogramos. En este último grupo hubo un descenso promedio significativo tanto de la PAS (6,0 mmHg, IC 95%, 2,7-6,9) como de la PAD (4,8 mmHg, IC 95%, 2,7-6,9).

En 40% de los pacientes hubo una reducción de la PAS promedio de al menos 10 mmHg.

Ejercicio

Se incluyeron 17 estudios randomizados (1.357 pacientes) que en su mayoría incluían pacientes con sobrepeso. En la rama de intervención se realizaron tres a cinco sesiones semanales de ejercicio aeróbico y se logró una reducción promedio de la PAS

de 3,1 mmHg (IC 95% 0,7-5,5) y de la PAD de 1,8 mmHg (IC 95%, 0,2-3,5) con respecto al grupo control.

Nuevamente hubo heterogeneidad con respecto al diseño y la metodología de los estudios, obteniéndose en 31% de los pacientes una reducción de la PAS promedio de al menos 10 mmHg.

Terapias de relajación

Se incluyeron 33 estudios randomizados con 1.481 pacientes. La estrategia común para los estudios fue la promoción de la relajación ya sea a través de la educación, técnicas físicas (respiración-relajación muscular progresiva), terapias de charla, manejo de estrés o combinación de las mismas.

También aquí hubo heterogeneidad en el diseño y la metodología de los estudios, aunque la mayoría incluyó sesiones de alrededor de una hora (30 a 90 minutos) semanales.

El grupo de intervención presentó una reducción promedio de la PAS de 3,7 mmHg (IC 95% 1,3-6,0) y de la PAD de 3,5 mmHg (IC 95% 1,9-5,1). El 33% de los pacientes de esta rama mostró una reducción promedio de la PAS de por lo menos 10 mmHg.

Alcohol

En este metaanálisis se incluyeron cuatro estudios randomizados (490 pacientes) que valoraron el efecto de los cambios en el consumo de alcohol y la PA. Al inicio, los pacientes reportaron un consumo de 300 a 600 ml o 30 a 60 unidades/semana. Si bien el diseño y la metodología de los estudios variaron, la intervención incluyó un número de visitas al agente de salud para ser aconsejado con el objetivo de reducir el consumo.

La rama de intervención presentó una disminución promedio de la PAS de 3,4 mmHg (IC 95% 0,9-6,0) y de la PAD de 3,4 mmHg (IC 95% 1,5-5,4). Aproximadamente un tercio de los pacientes presentó una reducción promedio de la PAS de por lo menos 10 mmHg.

Cafeína

La cafeína interactúa con un receptor agonista de la adenosina generando vasoconstricción y elevación de la PA. Existe un aumento dosis dependiente de la PAS (5-15 mmHg) y de la PAD (5-10 mmHg) por varias horas luego del consumo⁽²⁶⁾.

No se identificaron estudios randomizados controlados con un seguimiento de por lo menos ocho semanas que evaluaran el impacto del consumo de café en los pacientes hipertensos.

Se efectuó una revisión sistemática de 11 estudios (522 pacientes) de pacientes tanto normotensos

como hipertensos (27) con una mediana de seguimiento de ocho semanas, que tuvieron un grupo control (consumo promedio de cinco tazas de café o sustancias cafeinadas/día) y una rama de intervención (sin consumo de café o equivalentes excepto café descafeinado). El grupo control presentó un aumento de la PAS promedio de 2,4 mmHg (IC 95% 1,0-3,7) y de la PAD de 1,2 mmHg (IC 95%, 0,4-2,1).

Dada la presencia de factores de confusión como la edad, estilo de vida y enfermedad cardiovascular, asociado a la ausencia de estudios adecuados, no se puede inferir el efecto a largo plazo del consumo rutinario de cafeína.

Reducción de la ingesta de sal

Se incluyeron cinco estudios randomizados (420 pacientes) (28-33). A los pacientes pertenecientes a la rama de intervención se les asesoró para lograr una ingesta de sal por debajo de 4,5 a 6,0 g/d (70-100 mmol/día). Se logró en estos pacientes una disminución promedio de la PAS de 3,4 mmHg (IC 95% 2,3-4,5) y de la PAD de 2,2 mmHg (IC 95% 1,5-3,0). Un tercio de ellos logró una reducción promedio de la PAS de por lo menos 10 mmHg.

Suplemento de calcio, magnesio y potasio

El análisis de los estudios de la suplementación de calcio, magnesio y potasio no mostró beneficio en el descenso de las cifras tensionales que justifique su recomendación sistemática.

En resumen, se plantea en todo paciente hipertenso:

- **Cambio de estilo de vida con práctica de ejercicio aeróbico, disminución del consumo de sal (<6 g/día) con un cambio en la calidad de alimentación (frutas, verduras, pescado, disminución de grasas saturadas), régimen hipocalórico en pacientes con sobrepeso, moderación en el consumo de alcohol y uso de técnicas de relajación.**
- **Evitar la ingesta excesiva de café.**
- **No existe evidencia para aconsejar suplementos de calcio, magnesio, potasio ni combinación de los mismos.**
- **Asesoramiento para lograr el cese del tabaquismo.**

5.2. Tratamiento farmacológico

Evaluación del riesgo cardiovascular del paciente

La decisión sobre el inicio del tratamiento farmacológico se debe basar en la evaluación individual del riesgo cardiovascular del paciente (3).

Para ello hay que analizar:

- Nivel de PA.
- Factores de riesgo: edad y sexo (hombres > 55 años, mujeres > 65 años), tabaquismo, dislipemia (CT >190 mg/dL o LDL >115 mg/dL o HDL < 40 mg/dL en hombres y < 48 mg/dL en mujeres), glucemia basal en ayunas 101-125 mg/dL, prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) anormal (140-198 mg/dL), obesidad abdominal (circunferencia abdominal hombres > 102 cm, mujeres > 88 cm) y antecedentes familiares de eventos vasculares precoces (hombres <55 años, mujeres <65 años).
- Lesión de órgano blanco: HVI, evidencia de engrosamiento de pared arterial carotídea (espesor medio intimal > 0,9 mm) o placa de ateroma, índice de PA tobillo brazo < 0,9, creatininemia (hombres 1,3 -1,5 mg/dL; mujeres 1,2 -1,4 mg/dL), filtrado glomerular estimado bajo (<60 ml/min/1,73 m²), microalbuminuria 30-300 mg/24 horas (índice a/c hombres ≥ 22 mg/g, mujeres ≥ 31 mg/g).
- Síndrome metabólico: tres o más de las siguientes a: gteracioneslucemia basal alterada, obesidad abdominal, HTA, triglicéridos > 150 mg/dL, y disminución de HDL colesterol.
- Diabetes: glucemia basal ≥ 1,26 mg /dL en dos oportunidades, glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL en dos oportunidades, hemoglobina glicosilada ≥ 6,5%, glucemia “al barrer” > 200 mg/dL con síntomas de descontrol metabólico asociados.
- Enfermedades clínicas asociadas: cerebrovascular (ACV isquémico, hemorrágico, accidente isquémico transitorio [AIT]), cardíaca (cardiopatía isquémica, revascularización miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva), renal (nefropatía diabética, creatinina > 1,5 mg/dL en hombres o > 1,4 mg/dL en mujeres, proteinuria > 300 mg/24 horas), arteriopatía periférica y retinopatía avanzada (hemorragia, exudado o edema de papila).

En base a estos ítems la guía europea propone evaluar el riesgo de mortalidad cardiovascular con el esquema reproducido en la figura 1.

Por otra parte, en la figura 2 se compara la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular fatal usada en la guía europea con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular a diez años de Framingham.

Inicio de fármacos

En las guías europeas se sugiere comenzar el tratamiento farmacológico en las siguientes circunstancias:

- HTA grado 3.

Otros FR, DOBS o enfermedades	Presión arterial (mmHg)				
	Normal	Normal alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Ningún otro FR	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1 o 2 FR	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más FR o SM o DM o lesión órgano blanco subclínica	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo adicional muy alto				

Figura 1. Determinación del riesgo cardiovascular según la Guía 2007 de HTA de la Sociedad Europea de Cardiología

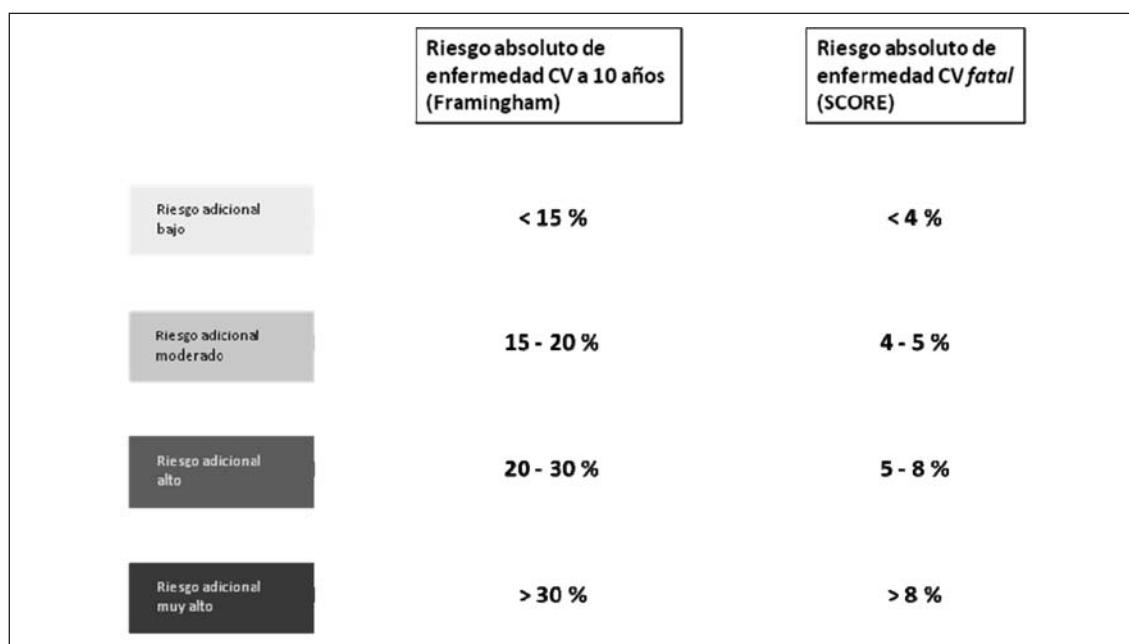


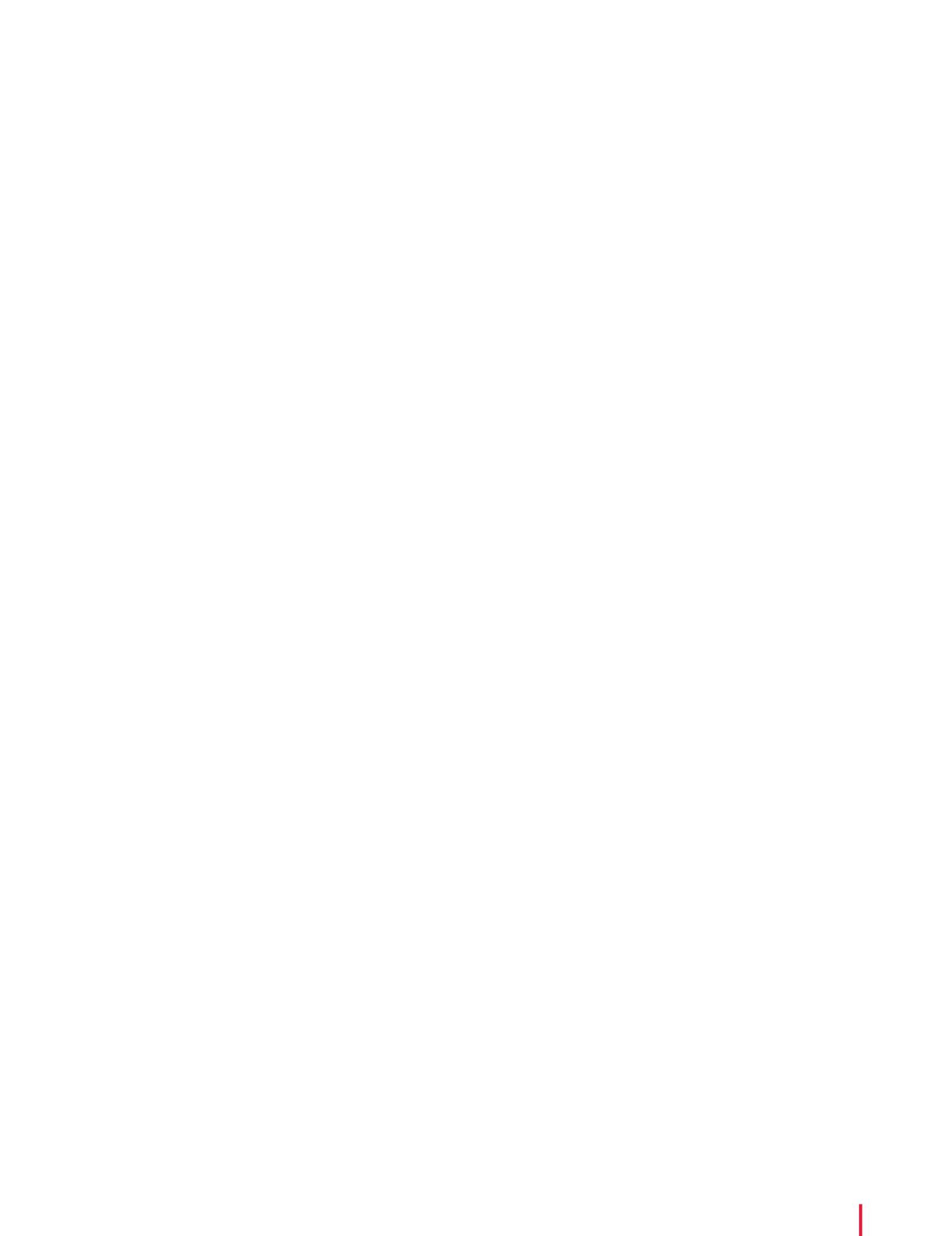
Figura 2. Comparación de los sistemas de evaluación de riesgo cardiovascular de Framingham y Score

- HTA grado 1 o 2:
 - Asociada a riesgo adicional alto o muy alto.
 - HTA grado 2 sin riesgo adicional alto o muy alto pero mantenida.
 - HTA grado 1 sin riesgo adicional alto o muy alto pero mantenida.
- PA normal alta cuando asocia riesgo adicional alto o muy alto.

Hay que destacar que no existen estudios que hayan sido diseñados para evaluar el momento de

inicio del tratamiento farmacológico en los pacientes hipertensos. Sin embargo, dado el elevado riesgo vascular de las tres primeras situaciones enumeradas (HTA grado 3 o HTA grado 1 o 2 con riesgo adicional alto o muy alto o HTA grado 2 mantenida) y la demostración incontrovertible de la rápida disminución de dicho riesgo con el descenso de las cifras tensionales, mantenemos estas indicaciones de inicio del tratamiento farmacológico.

La discusión se suscita con las dos últimas indicaciones.



HTA grado 1 incluyeron pacientes con riesgo mayor a leve-moderado.

Por lo tanto, por el momento no tenemos evidencia que avale el inicio de tratamiento farmacológico en estas poblaciones.

Sin embargo, no debemos olvidar que sí existe demostración cabal del desarrollo de daño de órgano blanco subclínico en los hipertensos mal controlados⁽³⁹⁾. Este hecho debe contrapesar la ausencia de evidencia en lo referente al inicio del tratamiento farmacológico.

De acuerdo a todo lo analizado, parece razonable indicar el inicio del tratamiento farmacológico en los siguientes casos:

- **HTA grado 3.**
- **HTA grado 1 o 2 cuando:**
 - Asocia riesgo adicional alto o muy alto.
 - HTA grado 2 sin riesgo adicional alto o muy alto pero mantenida durante semanas a pesar de indicación de cambio de estilo de vida.
 - HTA grado 1 sin riesgo adicional alto o muy alto pero mantenida durante meses a pesar de indicación de cambio de estilo de vida.

Cifras tensionales objetivo

Cuando se definen las metas a alcanzar en el descenso de las cifras tensionales debe tener en cuenta que el objetivo es lograr una disminución de la morbilidad cardiovascular a largo plazo.

Las pautas europeas del 2007⁽³⁾ recomiendan como metas del tratamiento:

- PA < 140/90 mmHg en la población general.
- PA < 130/80 mmHg cuando el paciente presenta múltiples factores de riesgo y/o daño de órgano blanco y/o condición clínica asociada y/o diabetes y/o nefropatía crónica.

Posteriormente a la publicación de estas guías, se ha suscitado una discusión en cuanto a la razonesabilidad de estas metas. Para poder evaluar este punto revisaremos primero la evidencia disponible sobre el mismo. La misma puede clasificarse en:

1. Estudios observacionales.
2. Estudios de intervención farmacológica.
3. Metaanálisis.

1) Estudios observacionales

Como ya se analizó, el metaanálisis de Lewington⁽²⁾ de más de 1.000.000 de pacientes mostró que la mortalidad vascular es inversamente proporcional al valor de las cifras tensionales, sin evidenciar un umbral hasta valores tan bajos como 115/75 mmHg.

De todas maneras, al ser un estudio observacional y no de intervención terapéutica, de ninguna manera asegura que no exista un umbral por debajo del cual el descenso de la PA con fármacos sea deletéreo.

2) Estudios de intervención farmacológica

Hay que destacar que salvo excepciones (por ejemplo el ACCORD^[52]), no hay estudios que hayan sido diseñados para evaluar las metas de PA objetivo en los pacientes hipertensos.

Para el análisis de la evidencia disponible tenemos que diferenciar cuáles estudios generan evidencia satisfactoria a los efectos de establecer una pauta terapéutica, los que generan evidencia “de soporte” a determinadas pautas terapéuticas, y aquellos cuyos resultados solo permiten generar hipótesis sobre dichas pautas, pero no definen las mismas⁽³⁹⁾.

Los estudios considerados como generadores de una evidencia satisfactoria para definir una pauta terapéutica con respecto a las cifras tensionales objetivo en el tratamiento de la HTA son aquellos que valoran tratamiento intenso versus menos intenso y presentan objetivos primarios “duros” (muerte, eventos vasculares, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal en etapa de sustitución de la función renal).

Los estudios considerados como generadores de una evidencia “de soporte” son aquellos con el mismo diseño que los previos, pero en los que los objetivos “duros” son los “end points” secundarios.

Por último, aquellos estudios cuyos “objetivos” se establecen luego de realizado el diseño de los mismos (post hoc), es decir en los que se investigan objetivos para los que no fueron diseñados, se consideran estudios cuya evidencia es solo generadora de hipótesis.

Estudios con evidencia “satisfactoria” o “de soporte”:

- Descenso de la PA por debajo de 140/90 mmHg en la población general.

Cuatro de los cinco estudios que compararon tratamiento farmacológico antihipertensivo contra placebo en pacientes hipertensos de la población general llegaron a cifras de PAS <140 mmHg. Tres de los cuatro tuvieron una reducción de objetivos “duros” primarios (mortalidad total en el HDPF^[35,59,60], y ACV en el FEVER^[38] y en el MRC⁽³⁷⁾) mientras que los cuatro presentaron reducción de objetivos secundarios “duros” (ACV en el OSLO^[34]).

Hay que destacar que el objetivo primario del OSLO fue negativo, y tanto el HBFP como el

FEVER tuvieron un porcentaje significativo de pacientes de riesgo más elevado.

De acuerdo a esta evidencia es razonable mantener las cifras tensionales objetivos en la población general establecidas en la pauta europea: < 140/90 mmHg. La guía NICE 2011⁽⁹⁾ mantiene estas metas de cifras tensionales para la población general. Esta guía también sugiere como cifras objetivo de PA en esta población valores de menos de 135/85 mmHg en MAPA diurno y en el monitoreo domiciliario de la PA.

- Descenso de la PA por debajo de 140/90 mmHg en pacientes añosos.

De los diez estudios en pacientes mayores de 65 años con el diseño planteado⁽⁴¹⁻⁵⁰⁾, solo uno (JATOS^[24]) logró una PAS promedio < 140 mmHg, pero no presentó beneficio en los objetivos primarios ni secundarios.

El resto de los estudios presentaron beneficio en los objetivos “duros” primarios y/o secundarios con el descenso de la PA. De ellos, el que llegó a una PAS promedio menor fue el HYVET⁽⁴⁹⁾ con una PAS promedio lograda de 145 mmHg. Este estudio presentó una reducción del objetivo primario de ACV y de los objetivos secundarios (muerte de causa cardiovascular y muerte total).

Una población que merece una consideración aparte en este grupo es la de los pacientes mayores de 80 años.

El único estudio diseñado específicamente para este subgrupo fue justamente el estudio HYVET con los resultados referidos. Hay que destacar que el grupo de pacientes reclutados fue una población de edad mayor o igual a 80 años pero con la particularidad que se trataba de pacientes activos con una menor comorbilidad que la habitual en este grupo etario.

Un metaanálisis reciente⁽⁶¹⁾ incluyó siete estudios que consideraron pacientes con edad ≥ 80 años en subgrupos y al HYVET. Incluyó 6.701 pacientes con un seguimiento medio de 3,5 años y demostró que el tratamiento farmacológico fue significativamente mejor que el placebo en la reducción del riesgo de ACV, de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. La PAS media lograda en el estudio HYVET sigue siendo la menor con beneficios demostrados en este metaanálisis.

De todas maneras, en los pacientes de ≥ 80 años hay que considerar el riesgo de síncope por hipotensión ortostática y caídas vinculados al tratamiento antihipertensivo, así como el hecho de la menor comorbilidad de los pacientes incluidos en HYVET, lo que podría minimizar los riesgos antedichos.

Considerando todo lo analizado parecería razonable tener como meta de tratamiento en los pacientes añosos (especialmente en aquellos de ≥ 80 años) una PA objetivo < 150/90 mmHg y no < 140/90 mmHg. Sin embargo, si el paciente está recibiendo tratamiento antihipertensivo previo con cifras tensionales menores a este rango con buena tolerancia, no se aconseja reducir dicho tratamiento.

Cifras tensionales objetivo en diabéticos (<130/80 mmHg)

De los estudios con el diseño planteado realizados en la población de diabéticos solo dos de ellos llegaron a una PAS <130 mmHg (ABCD-NT^[51] y ACCORD^[52]). No presentaron beneficio ni perjuicio en los objetivos primarios. Sin embargo, sí presentaron reducción en un objetivo secundario “duro”, el ACV. El ACCORD tuvo un diseño especialmente apropiado para el análisis de las cifras tensionales objetivo y reclutó 4.733 diabéticos tipo 2. De todas maneras el poder estadístico de este estudio puede haber sido insuficiente para los objetivos primarios. El estudio presentó una tasa de eventos cardiovasculares que fue casi la mitad de la esperada, de tal manera que la rama de tratamiento intensivo tuvo menos de 70% de potencia para detectar la meta predefinida de 20% de reducción de riesgo y aun menos potencia para detectar diferencias menores en la reducción de dicho riesgo⁽⁶²⁾. Posteriormente se publicó un metaanálisis de los efectos de la reducciones intensivas de la PA sobre el infarto de miocardio y el ACV en diabéticos (79.913 pacientes provenientes de 31 estudios)⁽⁶³⁾. Este metaanálisis mostró una reducción del riesgo relativo de ACV de 31% con el tratamiento antihipertensivo más intenso versus el menos intenso. No hubo diferencias significativas con respecto al infarto de miocardio (tendencia al beneficio no significativa) sin mostrar una curva en J.

Sin embargo, las cifras tensionales logradas con el tratamiento intensivo variaron según los diferentes estudios, por lo que no avala necesariamente las cifras objetivo planteadas.

Estrictamente, entonces, no hay estudios que demuestren fehacientemente que las cifras tensionales objetivo en los diabéticos hipertensos deban ser <130/80 mmHg. Sin embargo, dada la evidencia previamente analizada parece razonable mantener las mismas ya que, con respecto a los eventos “duros”, no hay perjuicio y parecería haber beneficio, sobre todo en lo referente a la reducción de la tasa de ACV.

Cifras tensionales objetivo en cardiopatía isquémica (<130/80 mmHg)

De los estudios con el diseño planteado que analizaron pacientes con cardiopatía isquémica y llegaron efectivamente a estas cifras, dos de ellos presentaron beneficio en los objetivos primarios: EUROPA⁽⁵⁷⁾ y CAMELOT-AM⁽⁵⁸⁾. Hubo una reducción del objetivo compuesto de eventos cardiovasculares en ambos. Hay que destacar que en el EUROPA los pacientes tenían una PA basal promedio de 132/82 mmHg y en el CAMELOT-AM de 128,9/77,7 mmHg. Los dos restantes (CAMELOT-Enalapril^[58] y PEACE^[64]) no presentaron beneficio ni perjuicio en los objetivos primarios y secundarios.

Realizaremos más adelante las recomendaciones sobre este ítem.

Cifras tensionales objetivo en enfermedad cerebrovascular (< 130/80 mmHg)

No hay estudios con el diseño planteado⁽³⁹⁾ en pacientes con enfermedad cerebrovascular que hayan llegado a la PA recomendada. Sin embargo, la reducción de las cifras tensionales en estos pacientes ha demostrado mayoritariamente reducir los eventos cardiovasculares adversos. Por otro lado, en los estudios con el diseño planteado de otras poblaciones que han llegado a estas metas de PA, varios han demostrado una reducción de la tasa de ACV.

Realizaremos más adelante las recomendaciones sobre este ítem.

3) Análisis post hoc

Cardiopatía isquémica

Análisis post hoc de estudios, dos de ellos en pacientes portadores de cardiopatía isquémica (INVEST^[65] y TNT^[66,67]) y uno en pacientes con enfermedad aterosclerótica y pacientes diabéticos (ONTARGET^[68]) mostraron una curva en J con el descenso progresivo de la PA. Por debajo de determinadas cifras tensionales umbrales (PAD < 80 mmHg en el INVEST, 81,4 mmHg en TNT, y PAS < 126 mmHg en ONTARGET), la disminución de eventos asociada a la reducción de cifras de PA se invertía y había un aumento de eventos coronarios. Este fenómeno no se observó para el ACV.

Si bien los análisis post hoc no tienen el valor de los estudios donde los resultados se expresan en relación al endpoint predefinido, dado que no hay estudios con un diseño específico para definir las cifras tensionales objetivo en los hipertensos con cardiopatía isquémica, y que los estudios considerados como de evidencia satisfactoria o de soporte

no son concluyentes, creemos que lo más apropiado es mantener las cifras de PA objetivo en este grupo de pacientes <140/90 mmHg y no <130/80 mmHg.

Accidente cerebrovascular

Por un lado cabe destacar que los estudios post hoc previamente analizados no mostraron una curva en J para el desarrollo de ACV, y que varios estudios que analizaron otro tipo de poblaciones (no en pacientes con ACV como criterio de inclusión necesario), mostraron disminución de este tipo de evento con cifras de PA logradas de < 130/80 mmHg.

Por otro lado, no debemos olvidar que la evidencia actual no es suficiente para recomendar cifras por debajo de 130/80 mmHg en este tipo de pacientes, y que muchos de ellos son “panvasculares”, vale decir que presentan cardiopatía isquémica asociada.

Por lo tanto, hasta que no dispongamos de mayor evidencia, parecería razonable intentar en estos pacientes llegar a una PA objetivo de PAS entre 130-139 mmHg y PAD entre 80-89 mmHg⁽⁶⁹⁾.

Grupos farmacológicos⁽⁷⁰⁾

Existen varias familias de fármacos antihipertensivos: 1) diuréticos; 2) betabloqueantes; 3) bloqueantes de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II; 4) bloqueantes de los receptores de angiotensina II; 5) calcioantagonistas; 6) bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa; 7) antagonistas de la renina y otros.

Diuréticos

Promueven un aumento de la eliminación urinaria de agua y NaCl. Actúan en diferentes sectores de la nefrona.

Las tiazidas y los diuréticos tiazidosímiles inhiben el cotransportador de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo exacto por el que estos fármacos bajan la PA no está totalmente establecido. A corto plazo el aumento de la eliminación de NaCl y agua disminuye el volumen del líquido extracelular con lo que cae el gasto cardíaco y por tanto la PA. A largo plazo el efecto hipotensor más importante parece depender de una reducción de las resistencias vasculares periféricas.

La tiazida más usada en nuestro medio es la hidroclorotiazida a dosis de 12,5 a 25 mg vía oral por día. En situaciones de HTA severa o resistente la dosis puede aumentarse a 50 mg vía oral por día asociada a otros antihipertensivos. Los diuréticos tiazidosímiles incluyen indapamida y clortalidona. La indapamida se administra a dosis de 2,5 mg vía oral por día o de 1,5 mg si se emplean preparados

de liberación prolongada. La clortalidona no está disponible en Uruguay, pero debe ser mencionada, ya que ha sido utilizada en múltiples ensayos clínicos.

Estos fármacos tienen como eventuales efectos adversos el desarrollo de hipopotasemia y en forma rara de hiponatremia. Las tiazidas pueden además causar gota y aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

Los diuréticos de asa bloquean la actividad del transportador Na-K-2Cl localizado en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El único disponible en nuestro medio es el furosemide. El bloqueo del transportador Na-K-2Cl elimina la reabsorción de NaCl en este segmento nefronal. El resultado es una natriuresis marcada de hasta 25% de la carga de Na filtrada. Junto con el Na se elimina Cl. Además hay un aumento en la eliminación urinaria de K y de H. La corta vida media de todos los diuréticos incluidos en este grupo es un inconveniente para su utilización como fármacos antihipertensivos. Son, sin embargo, los únicos diuréticos que mantienen su efectividad cuando hay deterioro marcado de la función renal (clearance de creatinina < 30 ml/min).

Los diuréticos ahorreadores de potasio actúan en la nefrona distal. Se trata de fármacos poco potentes como diuréticos pero que son capaces de promover retención de K y minimizar las pérdidas urinarias de este ión cuando se los asocia a tiazidas o diuréticos de asa. Como regla general no deben asociarse a suplementos de K ni usarse en caso de insuficiencia renal avanzada. Es conveniente vigilar tanto la potasemia como la función renal durante el tratamiento.

Incluyen: a) los inhibidores de los canales sódicos de las células principales localizadas en el segmento final del túbulito contorneado distal y en los túbulos colectores, y b) los antagonistas de los receptores mineralocorticoideos. Entre los primeros se cuenta el amiloride y el triamtirene; entre los antialdosterónicos se incluyen la espironolactona y la eplerenona. La espironolactona tiene un lugar destacado en el tratamiento de la HTA resistente. Posee algunos efectos colaterales adversos tales como la ginecomastia y la disfunción eréctil, disminución de la libido y alteraciones menstruales. Estos efectos adversos no ocurren con la eplerenona.

Betablockantes

Su efecto antihipertensivo tiene varios mecanismos. Por un lado disminuyen el gasto cardíaco por su efecto inotrópico negativo y cronotrópico negati-

vo. Además, actúan sobre el aparato yuxtaglomerular inhibiendo la secreción de renina, lo que disminuye los niveles de angiotensina II circulante.

Entre los betabloqueantes más usados se cuenta el atenolol, el metoprolol, el bisoprolol y el carvedilol.

Algunos betabloqueantes, como el carvedilol y el labetalol, bloquean también los receptores alfa1, lo que les confiere un efecto vasodilatador.

Estos fármacos están contraindicados en pacientes asmáticos, cuando hay disfunción sinusal o trastornos de la conducción AV marcados o arteriopatía obstructiva severa de miembros inferiores con isquemia de reposo.

Entre sus efectos colaterales se destacan la astenia, la depresión y los trastornos del sueño. Aumentan el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, particularmente el atenolol, sobre todo cuando se asocia con tiazidas.

Antagonistas de los canales cárnicos

Ejercen su efecto antihipertensivo bloqueando el ingreso de Ca⁺² a las células musculares lisas de la pared arteriolar por los canales de calcio tipo L voltaje dependientes. Se produce una relajación del músculo liso arteriolar y una disminución de las resistencias periféricas.

Se clasifican en dihidropiridinas: amlodipina, lecardipina, nifedipina, etcétera, y no dihidropiridinas: diltiazem y verapamil. La amlodipina tiene vida media larga por lo que se administra en una única dosis diaria de 5 a 10 mg por vía oral. La nifedipina tiene, en cambio, vida media corta, por lo que se emplean en general preparados de liberación prolongada (sistema GITS: Gastrointestinal Transport System) que mantienen concentraciones estables del fármaco en sangre y evitan oscilaciones potencialmente peligrosas de la PA. La dosis es de 30 a 60 mg vía oral una vez al día. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos verapamil y diltiazem tienen acciones inhibitorias sobre los nodos sinus y AV que están ausentes en los fármacos dihidropiridínicos. No se recomienda su uso cuando existe disfunción significativa de estas estructuras así como tampoco asociarlos a otros fármacos con efectos similares como los betablockantes.

Entre los efectos colaterales más frecuentes se destaca el edema de miembros inferiores, que puede llegar a ser significativo y molesto. Es causado por vasodilatación arteriolar directa asociada a vasoconstricción refleja, lo que aumenta el gradiente de presión hidrostática transcapilar y promueve la acumulación de líquido en el intersticio. No depende por tanto de una retención generalizada de flui-

dos. Este efecto colateral puede manifestarse tardíamente durante el tratamiento.

Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona

Los dos principales grupos de estos fármacos son los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II). Los IECA inhiben la síntesis de angiotensina II a partir de angiotensina I al bloquear la enzima convertidora. Por otro lado, aumentan la concentración de bradiquinina y de algunas prostaglandinas.

Los ARA II actúan bloqueando los receptores tipo 1 de angiotensina II. No generan un aumento significativo de la bradiquinina.

Con ambos grupos de fármacos habitualmente las concentraciones séricas de potasio no se modifican en personas con función renal normal. La potasemia puede no obstante elevarse si el paciente padece insuficiencia renal, recibe además suplementos de potasio o si se asocian a diuréticos ahorreadores de potasio, AINE o betabloqueantes. Los pacientes con nefropatía diabética son particularmente susceptibles de padecer hipertotassemia inducida por estos medicamentos.

Son fármacos efectivos y seguros. Logran bajar la PA en forma significativa y con pocos efectos adversos si se los usa juiciosamente. Conviene comenzar con dosis bajas que se titulan de acuerdo a la respuesta clínica.

Entre los principales IECA destacamos: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, quinapril, benacepril, trandolapril y fosinopril. Entre los principales ARA II destacamos: losartán, valsartán, telmisartán, candesartán, olmesartán, irbesartán, eprosartán.

Entre los principales efectos adversos de los IECA se citan la tos, que puede obligar a suspender el tratamiento en cerca de 7% de los casos, y el angioedema, que es una complicación rara pero potencialmente letal. Ambos grupos de fármacos pueden condicionar deterioro de la función renal en pacientes con estenosis arterial renal que asienta sobre un riñón anatómica o funcionalmente único, o con estenosis renal bilateral. Esta última complicación también puede verse en pacientes hipovolémicos especialmente si se asocian al uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Elección de fármacos

A los efectos de elegir el fármaco a utilizar en un paciente dado, debemos considerar su eficacia en lo que respecta a la reducción de las cifras tensionales y al descenso de la morbimortalidad, así como

también ciertas características particulares que pueda presentar dicho paciente.

Eficacia

- Reducción de la PA por los distintos grupos de fármacos

Un metaanálisis publicado en el 2003 (71) evaluó los principales estudios de intervención farmacológica que reportaron la entidad del descenso de las cifras tensionales vinculables a cada fármaco. En el mismo se comprobó que la magnitud de la reducción tanto de la PAS como de la PAD era similar con la dosis estándar de los cinco grandes grupos de fármacos antihipertensivos estudiados. El descenso de la PA ocurrió cualquiera fuera su nivel pretratamiento, pero fue mayor cuanto más alto fuera el mismo.

Los efectos adversos de las tiazidas, los betabloqueantes y los calcioantagonistas fueron fuertemente dosis dependiente. Los vinculables a los IECA no fueron dosis dependiente, y los ARA II no generaron efectos adversos significativos en este metaanálisis.

- Impacto en la morbimortalidad de los diferentes grupos de fármacos

Tratar versus no tratar

El primer gran concepto que tenemos que jerarquizar en este ítem es que en los pacientes hipertensos el tratamiento farmacológico demostró disminuir la morbimortalidad frente al no tratamiento. Un metaanálisis (72) a nivel de pacientes de más de 500.000 de individuos mostró una reducción significativa tanto del riesgo de eventos coronarios de 22%, como de ACV de 41%, en los sujetos tratados con fármacos antihipertensivos versus placebo.

En este metaanálisis el uso de cualquiera de los cinco tipos de fármacos demostró disminuir significativamente la tasa de eventos adversos coronarios y de ACV frente a placebo. Desde el punto de vista de la magnitud de la reducción de riesgo frente al placebo, hubo algunas diferencias menores que no vamos a jerarquizar porque en este ítem estamos comparando fármacos versus placebo y no fármaco versus fármaco.

¿Tratar con algún fármaco es mejor que con otro?

• Comparación de fármaco versus fármaco

Cuando se compararon entre sí en el metaanálisis de Law, que estamos analizando las diferentes familias de fármacos, no hubo diferencias significativas con respecto a la reducción de eventos. Una excepción podría estar dada por los betabloqueantes que fueron levemente inferiores a las demás drogas en la reducción de la tasa de ACV (RR 1,18; IC 95% 1,03-1,36); y los calcioantagonistas que

fueron levemente superiores a los demás fármacos en la reducción de la misma (RR 0,91; IC 95% 0,84-0,98).

Un metaanálisis reciente⁽⁷³⁾ evaluó el efecto sobre la mortalidad total y cardiovascular de 20 estudios de intervención con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) versus control (placebo, control activo o tratamiento usual). Se trató de un metaanálisis a nivel de estudios y no a nivel de pacientes. Los estudios INVEST⁽⁷⁴⁾, ACCOMPLISH⁽⁷⁵⁾ y ONTARGET⁽⁷⁶⁾ fueron descartados por tener inhibidores del SRAA en ambas ramas de comparación.

Este metaanálisis mostró una reducción significativa del 5% de la mortalidad global (aunque en el límite de la significación estadística HR 0,95, IC 95% 0,91-1,00, p 0,032) y 7% de reducción de la mortalidad cardiovascular (HR 0,93; IC 95% 0,88-0,99, p 0,018) con el uso de inhibidores del SRAA.

El análisis de metaregresión estadístico evidenció que la disminución de la mortalidad con los bloqueantes del SRAA se correlacionó con los rangos más elevados de PAS inicial así como con la entidad de reducción de las cifras tensionales. Si bien no hubo heterogeneidad significativa entre los estudios, los tres de mayor peso en el resultado del metaanálisis fueron ASCOT BPLA⁽⁷⁷⁾, HYVET y ADVANCE⁽⁷⁸⁾. Estos tres estudios utilizaron planes antihipertensivos que incluyeron un IECA, el perindopril. ASCOT BPLA y HYVET utilizaron perindopril como *segunda droga* en el control de la PA (ASCOT BPLA la usó en 58,5% de los pacientes y HYVET en 73%). El ADVANCE utilizó una combinación fija de perindopril indapamida que fue cumplida por 73% de los pacientes, pero en la rama control 55% de los pacientes fueron tratados con perindopril y 5% recibió otro IECA. Parecería que ADVANCE terminó siendo un estudio que comparó indapamida versus no indapamida, más que perindopril versus control⁽⁷⁹⁾.

Un análisis post hoc del mismo metaanálisis mostró que mientras que el análisis de los estudios con IECA evidenciaba una disminución significativa de 10% del riesgo de mortalidad total, el análisis de los estudios con ARA II no mostraba diferencias significativas con el grupo control en este punto. Parecería que a los IECA les fue mejor que a los ARA II. Sin embargo, hay que destacar que cuando se comparó los IECA versus ARA II post hoc en este metaanálisis, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la mortalidad cardiovascular. Además hay dos estudios no incorporados en este metaanálisis que fueron diseñados para comparar cabeza a cabeza IECA versus ARA II

(ONTARGET⁽⁷⁶⁾ y DETAILED⁽⁸⁰⁾) que no mostraron diferencia significativa en su efecto terapéutico.

Por lo tanto, pensamos que los inhibidores del SRAA son excelentes fármacos antihipertensivos, pero creemos que en la población general de hipertensos el mayor beneficio de las mismas deriva de la magnitud del descenso de las cifras tensionales. Considerando la evidencia disponible no se puede contestar la pregunta de si los IECA son o no superiores a los ARA II.

- Si no es un fármaco o grupo de fármacos determinado, ¿qué es lo que genera el beneficio en el tratamiento farmacológico?

En el metaanálisis de Law⁽⁷²⁾ se demostró que a medida que se disminuía tanto la PAS como la PAD, disminuían progresivamente los eventos coronarios y el ACV, con una pendiente similar a la de la disminución de eventos asociada a las cifras tensionales progresivamente menores en el metaanálisis observacional de Lewington ya analizado. También coincidieron ambos metaanálisis en que la pendiente fue mayor para el ACV que para los eventos coronarios y en que la reducción fue mayor cuanto más año era el paciente.

Vale decir que la disminución de eventos en los hipertensos es directamente proporcional a la disminución de las cifras tensionales. Si a este hecho se asocia la ausencia de un beneficio claro con el uso de un fármaco frente a otro en la población general de hipertensos, se puede concluir que el principal beneficio del tratamiento farmacológico está dado por la disminución de las cifras tensionales.

Un solo fármaco versus combinación de fármacos

En el tratamiento farmacológico de la HTA existe una discusión sobre el uso de un fármaco a dosis crecientes o el uso de combinación de fármacos a menor dosis.

En el 2009 se publicó un metaanálisis⁽⁸¹⁾ de 42 estudios que incluían 10.968 pacientes, donde se comparó el efecto antihipertensivo de un fármaco versus el efecto de dos fármacos versus placebo (tiazidas, betabloqueantes, IECA y calcioantagonistas).

Este estudio mostró que la utilización de dos fármacos generaba un efecto antihipertensivo que era prácticamente igual a la suma de los efectos antihipertensivos de ambos fármacos por separado. Sin embargo, cuando se duplicaba la dosis de un mismo fármaco, solo se obtenía un incremento de aproximadamente 20% del efecto del fármaco a la dosis previa.

Por lo tanto, el efecto antihipertensivo resultante de la asociación de dos fármacos a dosis es-

tándar quintuplica el efecto logrado con la duplicación de la dosis estándar de un solo fármaco.

En el Cardiovascular Research Network Hypertension Registry⁽⁸²⁾, en 161.585 pacientes con diagnóstico nuevo de HTA, el uso de combinación de fármacos se asoció con un mejor control de la PA al cabo de 12 meses comparado con el uso inicial de una única droga (OR 1,2, IC 95% 1,15-1,24, p <0,001).

Hasta ahora hemos analizado la combinación de dos fármacos versus un fármaco. ¿Qué pasa cuando comparamos la asociación de tres fármacos versus la combinación de dos?

Un estudio randomizado prospectivo doble ciego con seguimiento a nueve semanas⁽⁸³⁾, comparó el uso de dos fármacos (amlodipina-valsartán o amlodipina-hidroclorotiazida o valsartán-hidroclorotiazida), versus la combinación de los tres fármacos (amlodipina-valsartán-hidroclorotiazida) en 2.271 pacientes con HTA moderada a severa (PAS media 145 mmHg, PAD media 100 mmHg).

En las primeras dos semanas se usaron dos fármacos a dosis bajas y luego se fue aumentando la dosis hasta llegar a la dosis objetivo e incorporando el tercer fármaco en la rama de asociación de tres fármacos.

Los pacientes tratados con asociación de tres fármacos tuvieron una disminución de la PAS media y de la PAD media mayor que el resto de los grupos (p<0,001) y se logró llegar a un adecuado control de la PA en general (PA < 140/90 mmHg) (p<0,0001) y de la PAS y PAD por separado (p<0,0002) en mayor porcentaje que el resto.

Parecería entonces que el uso de una combinación de dos fármacos tiene un efecto antihipertenso mayor que el de un fármaco a dosis más altas. Ocurre algo similar con el uso de tres fármacos frente al uso de una combinación de dos fármacos. También en ambos casos permitiría llegar en mayor proporción a un adecuado control de la PA.

Por otro lado, el riesgo de efectos colaterales de un fármaco aumenta con el incremento de dosis de la misma, mientras que el uso de fármacos asociados a dosis más bajas disminuye la incidencia de efectos colaterales⁽⁷¹⁾.

Faltaría analizar si todos estos beneficios de la asociación de fármacos antihipertensivos frente al uso de un solo fármaco se traduce finalmente o no en una disminución de los eventos cardiovasculares “duros” (infarto de miocardio, ACV o muerte).

Como ya se discutió en el metaanálisis de Law con 464.164 pacientes que padecieron 52.039 eventos se observó cómo a medida que se disminuían las cifras tensionales, disminuía progresivamente el riesgo de todos los eventos vasculares.

Asumiendo el rango promedio de disminución de la PA (tanto sistólica como diastólica) determinado con el uso de una única droga a dosis estándar y, por otro lado, el rango claramente mayor de disminución de dichas cifras con el uso de la asociación de tres fármacos a mitad de la dosis estándar, sugirió una disminución de eventos francamente mayor con esta última opción frente a la primera.

Una vez decididos a usar combinación de fármacos, surge la interrogante sobre si indicar los diferentes fármacos por separado o la combinación de los mismos en un solo comprimido.

Por el momento no tenemos estudios que hayan demostrado el beneficio de una sobre la otra opción en los objetivos “duros”. En 2010 se publicó un metaanálisis⁽⁸⁴⁾ de estudios que evaluaron conformidad, persistencia con el tratamiento, seguridad y control de la PA con el uso de una combinación de fármacos a dosis fija en un solo comprimido versus combinación libre de varios fármacos. Este estudio mostró que el objetivo compuesto de conformidad + persistencia con el tratamiento fue favorable para la primera opción, sin diferencias significativas en el resto de los objetivos evaluados.

Cronoterapia

Además de la dosis y del número de fármacos antihipertensivos parece importante el momento de su administración en el día. A modo de ejemplo, el estudio MAPEC⁽⁸⁵⁾ randomizó 2.156 hipertensos a recibir todos los fármacos antihipertensivos en la mañana o uno o más de dichos fármacos por la noche. Los pacientes fueron estudiados con MAPA de 48 horas al ser reclutados y luego por lo menos en forma anual. El seguimiento medio fue de 5,6 años. Se observó una reducción significativa en el objetivo primario de morbimortalidad cardiovascular total en aquellos sujetos que recibieron al menos parte de su tratamiento antihipertenso por la noche. Esto se acompañó de prevalencia significativamente mayor de adecuado control de la PA en el MAPA.

En base a estudios como el mencionado se ha sugerido la administración nocturna de al menos algunos de los fármacos antihipertensivos como forma de lograr un mejor control de la PA y una reducción de eventos CV adversos. Se ha denominado cronoterapia a esta estrategia terapéutica.

Fármacos a combinar

En primer lugar se sugiere usar fármacos de vida media larga para lograr un efecto antihipertenso estable durante todo el día. En cuanto al tipo de fármacos a combinar son asociaciones razonables las siguientes: IECA o ARA II con diuréticos, IECA o ARA II con calcioantagonistas, calcioantagonis-

tas con diuréticos y betabloqueantes con calcioantagonistas. El estudio ACCOMPLISH ha generado evidencia de la superioridad de la combinación de un IECA (benazepril) y un calcioantagonista (amlodipina) frente a la combinación del mismo IECA con un diurético (bendroflumetiazida) ⁽⁷⁵⁾.

La asociación de betabloqueantes y diuréticos no se aconseja dados sus efectos metabólicos adversos, particularmente el aumento del riesgo de desarrollo de diabetes como se analizará a posteriori.

La combinación de IECA y ARA II fue estudiada en ONTARGET (ramipril asociado a telmisartán) en una población de alto riesgo vascular con alrededor de 70% de hipertensos. No se observó beneficio con la combinación de fármacos y hubo mayor incidencia de efectos adversos, particularmente insuficiencia renal.

Conclusiones del uso de fármacos combinados

- A largo plazo, el evaluar el uso de un único fármaco frente al uso de combinación de fármacos en el tratamiento de la HTA se transforma en una discusión puramente semántica. Todos los estudios de intervención farmacológica, incluso aquellos que evaluaron un fármaco frente a otro fármaco, requirieron varios medicamentos para el control adecuado de la PA en la evolución alejada. Por lo tanto, a largo plazo, para lograr las metas de cifras tensionales, necesariamente hay que usar combinación de fármacos.
- La discusión se suscita entonces en el inicio del tratamiento. Dada la evidencia analizada, creemos que, excepto en los pacientes con HTA leve, riesgo adicional leve a moderado y que se controlen adecuadamente con bajas dosis de un fármaco, en el resto de los hipertensos aconsejamos el uso de combinación de fármacos a mitad de dosis como tratamiento de inicio.
- Si bien aún no hay estudios con evaluación de eventos “duros” que lo demuestren, la combinación de varios fármacos a dosis fija en un solo comprimido sería preferible, en la mayoría de los casos, al uso de los fármacos por separado, dada la mayor comodidad y adherencia al tratamiento que ello implica.
- Sin embargo, hay que considerar los eventuales beneficios de la cronoterapia. Se sugiere que aquellos pacientes con descenso de PA nocturna anormal o con HTA de difícil control reciban al menos parte de su farmacoterapia antes de acostarse. Esperaríamos mayor nivel de evidencia antes de indicar sistemáticamente la administración de los fármacos antihipertensivos en la noche. Recomendamos cautela tanto

en los pacientes añosos como en aquellos con patología cerebrovascular y cardiopatía isquémica o con disfunción autonómica.

Situaciones especiales

Cardiopatía isquémica

Los betabloqueantes son fármacos de primera línea en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y son también eficaces fármacos antihipertensivos. Por tanto son particularmente útiles en hipertensos que asocian dicha cardiopatía si no existen contraindicaciones.

Los betabloqueantes deberían ser incluidos en el plan antihipertensivo de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable por su potente efecto antianginoso ⁽⁸⁶⁾. Además es bien conocido el hecho de que mejoran el pronóstico en los primeros años luego de un IAM lo que ha sido confirmado por el metaanálisis de Law del 2009, ya citado. Finalmente ciertos betabloqueantes, como el carvedilol, el metoprolol CR-XL, el bisoprolol y el nevibolol ejercen efectos neurohumorales que prolongan la sobrevida en pacientes con disfunción sistólica marcada del VI tanto de causa isquémica como no isquémica ⁽⁸⁷⁾.

Se aconseja por tanto el uso sistemático de betabloqueantes en pacientes hipertensos en las siguientes condiciones asociadas:

- Cardiopatía isquémica estable.
- Luego de un IAM durante al menos dos años.
- Disfunción sistólica del VI (en estos últimos se debe usar carvedilol, metoprolol CR XL, bisoprolol o nevibolol).

Otro grupo de fármacos que puede beneficiar a los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica asociada son los inhibidores del SRAA. La evidencia es más fuerte para los IECA que para los ARA II ⁽⁸⁷⁾.

Se aconseja el uso sistemático de IECA o eventualmente ARA II en hipertensos con las siguientes condiciones asociadas:

- Luego de un IAM.
- Cuando existe disfunción sistólica del VI.

Fármacos antihipertensivos y desarrollo de diabetes

a) Abuissa ⁽⁸⁸⁾ publicó un metaanálisis con 116.220 pacientes hipertensos o por lo menos con otro factor de riesgo, de 12 estudios clínicos randomizados de IECA y ARA II comparados con placebo u otros fármacos antihipertensivos, que reportaron inicio de diabetes.

Los otros fármacos antihipertensivos fueron calcioantagonistas, betabloqueantes y diuréticos. Existió una reducción de riesgo relativo de de-

sarrollo de diabetes con el uso de IECA versus “otros” antihipertensivos y placebo, de 27% (RR 0,73, IC 95% 0,63-0,84), con ARA II de 23% (RR 0,77, IC 95% 0,71-0,83) y una u otra droga de 25% (RR 0,75, IC 95% 0,69-0,82).

- b) Andraws ⁽⁸⁹⁾ publicó otro metaanálisis con 92.408 pacientes hipertensos o de alto riesgo cardiovascular, no diabéticos, de 13 estudios randomizados que compararon IECA o ARA II con placebo u otros fármacos antihipertensivos y que reportaron inicio de diabetes.

Los otros fármacos antihipertensivos fueron calcioantagonistas, betabloqueantes y diuréticos.

Este metaanálisis mostró una disminución del riesgo relativo de desarrollo de diabetes de 23% tanto con IECA como con ARA II (RR 0742, IC 95% 0,677-0,994) con respecto a los pacientes que fueron tratados con placebo u otros fármacos antihipertensivos. El rango de disminución del riesgo fue equivalente en los dos grupos de fármacos. En el subgrupo de pacientes hipertensos el rango de disminución de riesgo fue de 27% (RR 0,73, IC 95% 0,66-0,88), en el de pacientes con enfermedad arterial o disfunción ventricular izquierda fue de 33% (RR 0,67, IC 95% 0,5-0,9).

- c) Bangalore ⁽⁹⁰⁾ realizó otro metaanálisis de 94.492 pacientes hipertensos que recibieron betabloqueantes como primera línea de tratamiento comparados con placebo u otros fármacos, y que reportaron desarrollo de diabetes. Los betabloqueantes analizados fueron atenolol, propanolol y metoprolol.

En los estudios que compararon betabloqueantes versus placebo (atenolol y propanolol) hubo un aumento del riesgo relativo de desarrollo de nueva diabetes de 33% en los pacientes que recibieron estos fármacos (RR 1,33; IC95% 1,00-1,76, p= 0,05). Este aumento de riesgo fue más pronunciado en los pacientes mayores de 60 años (RR 2,13; IC 95% 1,34-3,38).

En los estudios que compararon betabloqueantes (atenolol, metoprolol o propanolol) con diuréticos tiazídicos hubo una disminución del riesgo relativo de desarrollo de diabetes de 26% (RR 0,74; 95% IC 0,61-0,90, p<0,002) en los pacientes betabloqueados con respecto a los que recibieron diuréticos. En los estudios que compararon betabloqueantes con agentes antihipertensivos no diuréticos (calcioantagonistas, IECA o ARA II), hubo un aumento del riesgo relativo referido de 22%, 21% y 19% en los pacientes betabloqueados con respecto a los otros grupos de fármacos respectivamente. En suma, es-

te metaanálisis mostró que la terapia antihipertensiva con betabloqueantes se asocia con un aumento del riesgo de aparición de diabetes con respecto al placebo y al uso de fármacos antihipertensivos no diuréticos. El exceso de riesgo fue mayor en los pacientes mayores de 60 años, en los portadores de glucemia basal alterada y en aquellos con mayor índice de masa corporal.

- d) Elliot ⁽⁹¹⁾ publicó un network metaanalysis donde revisó 22 estudios clínicos con 143.153 participantes que no presentaban diabetes al inicio del estudio, que usaron como droga de primera línea ARA II, IECA, calcioantagonistas, placebo o diuréticos y que reportaron el desarrollo de diabetes. Se usó como estándar para comparar aquellos estudios que tuvieron como fármaco de primera línea los diuréticos.

Diecisiete estudios enrolaron pacientes hipertensos, tres estudios reclutaron pacientes de alto riesgo cardiovascular y uno pacientes con insuficiencia cardíaca.

El riesgo de aparición de diabetes según el fármaco antihipertensivo utilizado fue de menor a mayor, ARA II (RR 0,57), IECA (RR 0,67), calcioantagonistas (RR 0,75), betabloqueantes (RR 0,90) y diuréticos (RR 1).

Una limitación del network metaanalysis es que se compararon fármacos que en los estudios no se habían comparado directamente (ARA II e IECA). Sin embargo, sus resultados son compatibles con lo observado en los metaanálisis previamente analizados. Otra observación es que no se discriminó el carvedilol (con un efecto neutro o de ligera mejoría en la sensibilidad a la insulina) con respecto a los otros betabloqueantes.

En suma: dado el mayor riesgo relativo de desarrollo de diabetes, no deberían usarse los betabloqueantes y los diuréticos tiazídicos como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA arterial, excepto que coexistan patologías que lo hagan necesario (cardiopatía isquémica, etcétera). Hay, sin embargo, betabloqueantes como el carvedilol y diuréticos tiazídicos similares como la indapamida, que no presentan evidencia de aumento del riesgo de desarrollo de diabetes y que tienen un perfil metabólico seguro.

Esta advertencia es más importante en aquellos pacientes con síndrome metabólico, aumento del índice de masa corporal, glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa, antecedentes familiares de diabetes u otras

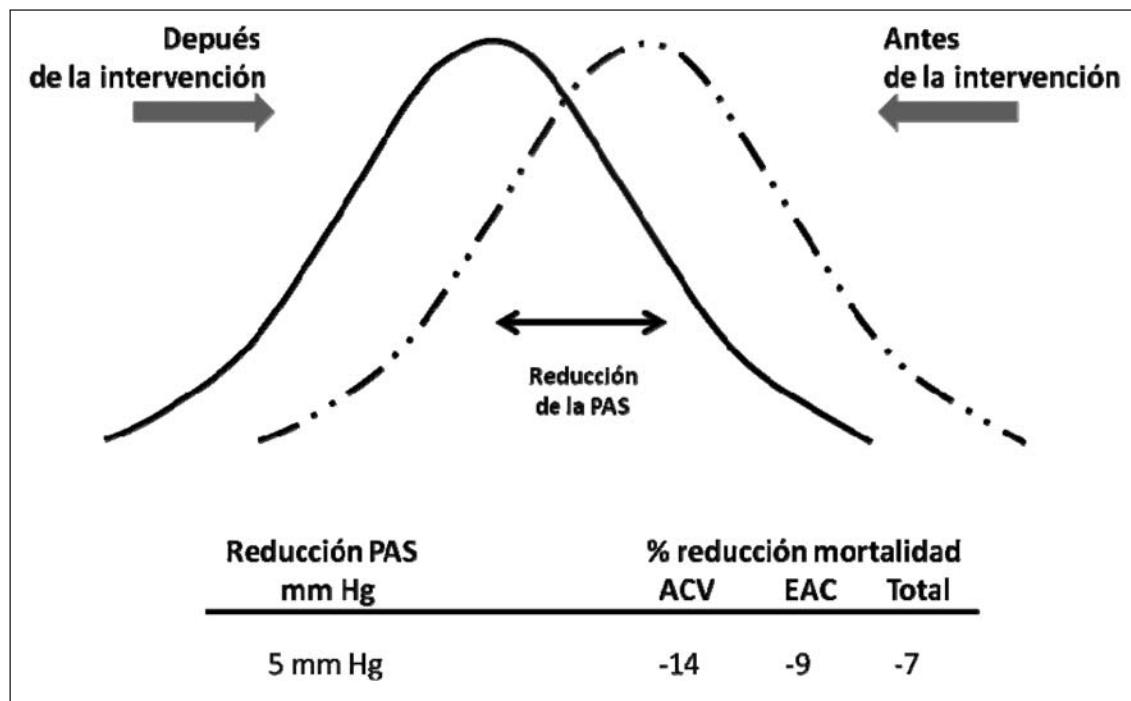


Figura 3. Impacto poblacional del descenso de la PA. Modificado de Whelton et al. JAMA 2002; 228: 1882

condiciones que impliquen mayor riesgo para el desarrollo de la misma.

Sin embargo hay que destacar que en la población general y en los pacientes ya diabéticos estos fármacos han impactado favorablemente en la disminución de eventos en los hipertensos.

Aquellos pacientes con criterios de riesgo para el desarrollo de diabetes se beneficiarían del uso de IECA o ARA II por su potencial capacidad de disminuir el riesgo de desarrollo de dicha enfermedad frente a los otros agentes antihipertensivos.

Tratamiento antihipertensivo en los diabéticos

La diabetes es una enfermedad de alto riesgo cardiovascular (92). Un enfoque multifactorial agresivo de los factores de riesgo vascular es esencial para disminuir este riesgo y se ha demostrado posible y efectivo (93). El adecuado descenso de la PA es particularmente importante. Sin embargo, como ya se mencionó, resulta difícil sugerir en base a la evidencia disponible los valores de PA objetivo más recomendables. Todas las clases de fármacos antihipertensivos parecen igualmente útiles (63) y la discusión sobre si uno es mejor que otro pierde importancia cuando se considera que la mayoría de los diabéticos requiere dos o más fármacos para bajar sus cifras tensionales (94). Los bloqueantes del SRAA parecen ser particularmente útiles dada la nefroprotección que confieren (95-97). El subestudio de diabé-

ticos de ACCOMPLISH mostró que la asociación de IECA y amlodipina proporciona una mayor protección cardiovascular que la asociación de IECA e hidroclorotiazida (98).

Impacto poblacional del descenso de las cifras tensionales

No podemos concluir sin dejar de destacar el alto impacto poblacional de descensos de las cifras tensionales aún no demasiado grandes. Whelton y colaboradores (99) calcularon que un descenso de la PAS media de la población de tan solo 5 mmHg determinaría una disminución de la mortalidad por ACV de 14%, de la mortalidad por enfermedad coronaria de 9% y de la mortalidad total de 7% (figura 3).

Bibliografía

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275:1571-6.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903-13.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension:

- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28:1462-536.
4. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:905-14.
 5. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1165-73.
 6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
 7. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Segà R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846-53.
 8. Sánchez-Salorio M, Díaz-Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez Ares MT. Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. LXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2001.
 9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension. clinical management of primary hypertension in adults. this guidelines partially updates and replaces NICE clinical guideline 34. NICE clinical guidelines 127 [monografía en Internet].London:NICE; 2011[citado 20 Nov 2012]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG127/NICEGuidance/pdf/English>
 10. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse V, et al. Cardiovascular prognosis of masked hypertension detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-9.
 11. Niiranen TJ, Hänninen M-R, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-Measured Blood Pressure Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Risk Than Office Blood Pressure. *Hypertension* 2010; 55:1346-51.
 12. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: The Didima Study. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1590-6 10.
 13. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004; 22:1691-7.
 14. Dawes MG, Coats AJ, Juszczak E. Daytime ambulatory systolic blood pressure is more effective at predicting mortality than clinic blood pressure. *Blood Press Monit* 2006; 11:111-8.
 15. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156-61.
 16. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13:325-32.
 17. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45:499-504.
 18. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25:1554-64.
 19. Ingelsson E, Björklund-Bodegard K, Lind L, Arnlov J, Sundstrom J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295:2859-66.
 20. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:2145-52.
 21. Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, Polonia J. Cardiovascular prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in a Portuguese hypertensive population followed up for 8.2 years. *Blood Press Monit* 2010; 15:240-6.
 22. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005; 19:801-7.
 23. Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.
 24. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with

- ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011; 342:d3621.
25. **Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A.** Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 329:145-8. Fe de errata en: *BMJ* 2004; 329(7464):499
26. **James JE.** Is habitual caffeine use a preventable cardiovascular risk factor? *Lancet* 1997; 349:279-81.
27. **Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ.** The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999; 33:647-52.
28. **Chalmers J, Morgan T, Doyle A, Dickson B, Hopper J, Mathews J, et al.** Australian National Health and Medical Research Council dietary salt study in mild hypertension. *J Hypertens* 1986; 4Suppl:S629-37.
29. **Fagerberg B, Andersson OK, Persson B, Hedner T.** Reactivity to norepinephrine and effect of sodium on blood pressure during weight loss. *Hypertension* 1985; 7:586-92.
30. **Jula AM, Karanko HM.** Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994; 89:1023-31.
31. **Silman AJ, Locke C, Mitchell P, Humpherson P.** Evaluation of the effectiveness of a low sodium diet in the treatment of mild to moderate hypertension. *Lancet* 1983; 1:1179-82.
32. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. *Lancet* 1989; 1:399-402.
33. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: a crossover study. Australian National Health & Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11:1011-24.
34. **Helgeland A.** Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69:725-32.
35. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242:2562-71.
36. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980; 1:1261-7.
37. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:97-104.
38. **Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group.** The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157-72.
39. **Zanchetti A, Grassi G, Mancia G.** When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-34.
40. **Diao Diana WJM, Cundiff David K, Gueyffier Francois.** Pharmacotherapy for mild hypertension. In: The Cochrane Library 2012; 9. Obtenido de: <http://cochrane.bvsalud.org> [consulta: 20/11/2012]
41. **Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al.** Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349-54.
42. **Coope J, Warrender TS.** Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145-51.
43. Prevention of ACV 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; 265:3255-64.
44. **Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO.** Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-5.
45. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304:405-12.
46. **Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabinde GG, Birkenhager WH, et al.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757-64.
47. **Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA.** Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 1):1823-9.
48. **Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hoffman A, Olofsson B, et al.** The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal re-

- sults of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875-86.
49. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-98.
 50. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115-27.
 51. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and ACVs. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.
 52. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85.
 53. Posts-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710-7.
 54. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous ACV or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
 55. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in ACV Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699-703.
 56. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent ACV and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225-37.
 57. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-8.
 58. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. 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; 292:2217-25.
 59. Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. 5-Year findings of the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1984; 6(2 Pt 2):I198-206.
 60. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in ACV incidence among persons with high blood pressure. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group*. *JAMA* 1982; 247:633-8.
 61. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28:1366-72.
 62. Lv J, Perkovic V. Blood pressure management in diabetes: a path forward? *J Hypertens* 2011; 29:1283-4.
 63. Rebaldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and ACV in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253-69.
 64. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058-68.
 65. 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; 144:884-93.
 66. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2897-908.
 67. Bangalore S MF, Wun C, Zuckerman A, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC. J Curve Revisited: an analysis of the treatment to new targets (TNT trial) (Abstract). *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(Suppl A):A217.
 68. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360-9.
 69. Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent ACV versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol* 2010; 106:825-9.
 70. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L, editors. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. US: Mc Graw-Hill; 2008.
 71. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427-31.
 72. 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.

73. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad J-J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Euro Heart J* 2012; 33:2088-97.
74. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. 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; 290:2805-16.
75. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28.
76. 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; 358:1547-59.
77. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366:907-13.
78. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
79. Donzelli A. Reduction in all-cause mortality: from ACE inhibitor or from associated drugs?. [monografía en Internet]. Oxford: Eur Heart J; 2012 [citado 20 Nov 2012]. disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/04/16/eurheartj.ehs075/reply>
80. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-61.
81. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290-300.
82. Byrd JB, Zeng C, Tavel HM, Magid DJ, O'Connor PJ, Margolis KL, et al. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am Heart J* 2011; 162:340-6.
83. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009; 54:32-9.
84. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55:399-407.
85. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27:1629-51.
86. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81.
87. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Attie A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847.
88. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:821-6.
89. Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol* 2007; 99:1006-12.
90. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100:1254-62.
91. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-7.
92. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
93. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
94. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008; 21:1164-71.

- tes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703-13.
95. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
96. **Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P.** The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-8.
97. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
98. **Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al.** Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:77-85.
99. **Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al.** Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882-8.
100. **van den Born B, Hulsman C, Joekstra J, Schlingerman R, van Montfrans G.** Value of routine fundoscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331(7508): 73