CAPÍTULO 6
Hipertensión Arterial

Eliseo Ferrari y Julián Minetto

Definición

Es difícil y arbitrario poner un punto de corte definido a los registros de presión arterial, dado que el riesgo cardiovascular relacionado a hipertensión es una especie de valor continuo sin un umbral preciso. La definición de hipertensión arterial adoptada por las guías europeas nos habla de un valor umbral de presión arterial, por encima del cual se podría realizar una intervención terapéutica que obtenga beneficios clínicos demostrados en ensayos clínicos. Por lo cual bajo esta definición podríamos considerar los valores clásicos. Tomado así, las guías europeas definen la presencia de hipertensión cuando en dos o más visitas separadas por, al menos, una semana, los promedios de dos o más mediciones de presión arterial son iguales o mayores a 90 mm Hg para la tensión arterial diastólica (TAD) y 140 mm Hg para la tensión arterial sistólica (TAS). Se considera como hipertensión sistólica aislada, cuando la presión arterial sistólica es mayor a 140 mm Hg, y la presión diastólica, inferior a 90 mm Hg (*Guías europeas de hipertensión 2018 European Heart Journal (2018) 00, 1–98*).

Esta definición se ha mantenido en los últimos años sin mayores controversias. Hasta que recientemente las guías del "*American College of Cardiology*" (ACC) propusieron un cambio en los valores de corte, definiendo como hipertensión un valor mayor a 130-80 mm Hg.

En el estudio PSC ("*Prospective Studies Colaboration*"), sobre una base de datos de casi un millón de personas se vio que, a partir de un valor de presión sistólica (TAS) de 110-115 mm hg y de diastólica (TAD) de 70 a 75 mm hg, todo aumento de la TAS de 20 mm hg o de 10 mm hg de la TAD produce un aumento a más del doble del riesgo de muerte por ACV y cardiopatía isquémica en edades entre 40 a 69 años, aunque cae a la mitad entre 80 a 89 años.

Epidemiología

Es uno de los problemas más serios de salud a nivel mundial, pues se le atribuyen a la hipertensión alrededor de 9,3 millones de muertes cada año. Se calcula que es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable (*Anthony J Viera*).

A nivel mundial se calcula que prevalencia de hipertensión es de 30 a 45%. Según la OMS la prevalencia es mayor en África (donde llegaría a 46%), mientras que en América del Norte y América del Sur es de alrededor de 35%.[8]

La prevalencia se incrementa con la edad, llegando a 60 a 70% en los mayores de 70 años (*Guías europeas de hipertensión 2018)*. La prevalencia se halla en aumento y se calcula que para el año 2025 habrá un incremento en más de un 10% de los valores previos.

La prevalencia de hipertensión en la Argentina se calcula entre un 28 a 35%, con enorme variabilidad según las encuestas (*Marin MJ, Fabregues*). Se han publicado estudios los últimos 30 años con enorme dispersión de los valores. El estudio RENATA (*Marin MJ, Fabregues*) en la Argentina mostró una prevalencia de HTA de 34%, valores similares a los referidos por la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo en el año 2009 (*Martin R. Salazar*).

Los resultados que disponemos nos muestran que muchos pacientes desconocen que son hipertensos y muchos no están adecuadamente controlados. En nuestro medio, en el estudio RENATA, el control fue adecuado solo en 26% de los pacientes.

En el estudio NHANES, en Estados Unidos, se pudo observar que se incrementa el porcentaje de pacientes que conocen que son hipertensos desde un 75% a un 82%, con la consecuente reducción de eventos (*Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD*). En el estudio PURE[13] multicéntrico, llevado a cabo tanto en comunidades rurales como urbanas, con la inclusión de 142.042 personas, la prevalencia de hipertensión alcanzó un valor de 40,8%. De ellos 87,5% recibían tratamiento antihipertensivo, pero sólo 32% estaban adecuadamente controlados.

Diagnóstico

Uno de los inconvenientes en el diagnóstico de hipertensión es la variabilidad entre las tomas. Se requieren varias tomas de presión arterial antes de catalogar a un paciente como hipertenso. La presencia de un fenómeno de alerta eleva la presión arterial en la consulta en muchos casos. Se ha denominado a este fenómeno hipertensión de guardapolvo blanco y se observa en alrededor de 20 a 30% de las consultas.

El diagnóstico de HTA debe hacerse luego de varias mediciones separadas por dos o más visitas. En cada oportunidad debería tomarse la presión arterial al menos dos veces con un intervalo de un minuto. No hay acuerdo preciso sobre cuántas tomas serían necesarias y esto varía según los valores de presión arterial registrados y comorbilidades del paciente. En general, salvo la existencia de daño de órgano blanco, complicaciones establecidas vinculadas a HTA o valores muy elevados de presión arterial, se deben hacer varias tomas a fin de confirmar el diagnóstico (*Guías europeas de hipertensión 2018)*. Una posibilidad que se plantea sería realizar control domiciliario de la presión arterial (MDPA), hecho por el paciente o su familia, pero antes de todo se debe asegurar la reproductibilidad y la calidad de las tomas en el domicilio. Si esto se logra, deberían realizarse registros durante al menos 3 o 4 días o mejor aún una semana con, al menos, una toma matinal y una vespertina. En cada ocasión el paciente debe estar sentado cómodamente, con su

brazo apoyado y se debe repetir la toma al minuto. Se debe tomar la presión en ambos brazos y se adopta como registro el valor más elevado (*Neil R Poulter, Dorairaj Prabhakaran*).

La otra opción es realizar un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). Las guías NICE del Reino Unido sugieren que es costo efectivo, pues evitaría múltiples visitas médicas y permitiría evitar tratamiento innecesario. Ambos sistemas –el MAPA o el MDPA– permiten separar aquellos pacientes que tienen hipertensión únicamente en la visita al médico, lo que se denomina "hipertensión de guardapolvo blanco". Situación que difiere en las diferentes casuísticas, pero sería al menos 25% de los pacientes. Esto es mucho más probable de ver en pacientes con hipertensión leve.

Clasificación

La presión se puede clasificar de acuerdo a sus valores en estadios. Existe un sistema de clasificación sugerido las guías del "*American College of Cardiology*" (ACC) a fines del año 2017*(Whelton PK, Carey RM, Aronow WS*). Las guías europeas de hipertensión arterial, del año 2018 sugieren un sistema de clasificación diferente, como veremos (Tabla 6.1)).

Como podemos ver, las guías americanas adoptan otros valores de presión arterial. El estadio I corresponde a valores de TA de 130 mm Hg para la presión arterial sistólica y más de 80 mm Hg de TA para la diastólica. El estadio II seria TAS y TAD mayores a 140/90 mm Hg.

Tabla 6.1. *Clasificación de la hipertensión de acuerdo con las guías del ACC (American Collegge of Cardiology) y de la Sociedad Europea de Hipertensión 2017/18.*

SOCIEDAD EUROPEA DE HIPERTENSIÓN 2018

Categoría	Presión sistólica	Presión diastólica
Óptimo	<120 mm Hg.	<80 mm Hg.
Normal	120-129 mm Hg.	80-85 mm Hg.
Normal alto	130-139 mm Hg.	85- 89 mm Hg.
Estadio 1	140-159 mm Hg.	90-99 mm Hg.
Estadio 2	160-179 mm Hg.	100-109 mm Hg.
Estadio 3	>180 mm Hg.	>110 mm Hg.

Guías del ACC 2017

Clasificación	Valor TAS	Valor TAD
Normal	<120 mm Hg.	<80 mm Hg.
Elevada	120-129	<80 mm Hg.
Estadio 1	130-139	80-89 mm Hg.
Estadio 2	>140	>90 mm Hg.

Hay alguna controversia respecto a los valores adoptados y no todas las sociedades han tomado este nuevo punto de corte. Los autores de las guías norteamericanas sugieren que muy pocos pacientes requerirían tratamiento farmacológico adicional pues la meta más estricta es solo para los pacientes con riesgo cardiovascular más elevado, que supere 10% a 10 años, mientras que para el resto de los pacientes en estadio I, solo se necesitarían cambios de hábitos de vida. La realidad es que con los valores propuestos por las guías americanas, la prevalencia de hipertensión en Estados Unidos se elevaría desde 31,9% (con el punto de corte de 140/90 mm Hg) a 46%, con el nuevo valor de 130/80 mm Hg. De la misma manera se elevaría el número de pacientes hipertensos de 72 a 103 millones de personas, y se reduciría el porcentaje de pacientes controlados de 53,4% a 39% (*Paul Munter*).

Figura 6.1. *Factores de riesgo.*

FACTORES DE RIESGO
• Edad > 55 años en hombres y > 65 años en mujeres. • Sexo masculino. • Tabaquismo. • Dislipemia • Antecedentes familiares de hipertensión arterial • Antecedentes familiares de ECV prematura • Obesidad o sobrepeso • Menopausia prematura. • Estrés psicosocial. • Hiperuricemia. • Sedentarismo • Diabetes • FC >80

La toma de decisiones sobre el manejo del paciente se debe hacer teniendo en consideración el riesgo cardiovascular global, donde entra en juego la presencia de factores de riesgo (Figura 2), presencia de daño de órgano blanco (Figura 3), y enfermedad cardiovascular establecida (Figura 4) (*Guías europeas de hipertensión 2018)*. Las guías europeas sugieren emplear como calculador de riesgo el sistema *ESCORE*, que tomando parámetros muy sencillos como presión arterial edad, sexo, valores de colesterol y tabaquismo calculan la mortalidad cardiovascular a 10 años.

La presión diferencial es la diferencia existente entre la presión arterial sistólica y la diastólica. Es un factor de riesgo adicional cuando se halla elevada por encima de 55-60 mm Hg. Este fenómeno se observa, sobre todo, en los ancianos y tiene relación con el remodelado del árbol vascular.

Figura 6.2. *Daño de órgano blanco.*

Daño asintomático de órgano blanco
Rigidez arterial: Presión de pulso > 60 mm Hg. VOP > 10 m/segundo. Signos de Hipertrofia ventricular. Sokolov > 35 mm. R AVL > 11 mm. Índice de Cornell > 2440 mm/miliseg. Voltaje de Cornell > 28 mm varón y 20 mm mujer. Ecocardiograma con HVI masa mayor a 115 grs/m2. en el varón y 95 en la mujer. Índice tobillo brazo < 0,9. Enfermedad renal crónica con clearence 30 a 60 ml/minuto. Microalbuminuria > 30 mg/día Retinopatía avanzada.

Objetivo de presión arterial

El objetivo general en los pacientes con hipertensión es obtener registros de presión arterial menores a 140/90 mm Hg, adoptando las guías europeas (*Guías europeas de hipertensión 2018)*.

La actualización de las guías del ACC propone un punto de corte menor, con inicio de tratamiento, con un objetivo de obtener valores por debajo de 130/80 mm Hg. Las guías incluyen en el estadio I, incluye a pacientes antes considerados normotensos con registros de TAS/TAD de 130 a 139 mm hg y 80 a 89 mm Hg *(Whelton PK, Carey RM, Aronow WS*). Sus recomendaciones se basan sobre todo en el resultado del estudio SPRINT.

Figura 6.3. *Enfermedad cardiovascular.*

Enfermedad Cardiovascular establecida o renal establecida
Enfermedad cerebrovascular Cardiopatía isquémica. Fallo de bomba. Enfermedad arterial periférica sintomática Presencia de placas ateromatosas Fibrilación auricular.

El estudio *SPRINT (The SPRINT Research Group*) fue de diseño abierto y desarrollado por el *"National Heart Lung Blood" NHLB*, en Estados Unidos. Tuvo como objetivo comparar dos objetivos diferentes de presión arterial en pacientes hipertensos con elevado riesgo cardiovascular. En esta categoría entraron pacientes con un riesgo mayor a 15% a 10 años, o con enfermedad renal crónica con clearence entre 20 a 60 ml/minuto. Excluyeron a pacientes con insuficiencia renal con clearence menor a 20 ml/minuto y pacientes con diabetes.

Un grupo de pacientes tuvo como objetivo obtener un valor de presión arterial sistólica (TAS) menor a 140 mm Hg (denominado grupo cuidado usual) y otro grupo una TAS menor a 120 mm Hg (grupo tratamiento intensivo). Se reclutaron 9.631 pacientes. La variable primaria elegida fue la suma de cualquier evento cardiovascular, IAM fatal y no fatal y ACV. La presión arterial sistólica (TAS) se redujo al año en promedio a un valor de 139,7 mm Hg en el grupo cuidado usual y 121,4 mm Hg en el grupo intensivo. Al cabo de 3,2 años la TAS llegó a un valor de 134,6 y 121,5 mm Hg respectivamente. El estudio se suspendió prematuramente luego de 3,2 años. Según el criterio de los autores se había producido una reducción significativa del evento primario y la mortalidad y no se justificaba, en ese contexto, la prosecución. La variable compuesta suma de cualquier evento cardiovascular se desarrolló en 5.2% en el grupo intensivo vs 6.8% en el grupo tratamiento standard. La reducción fue de 25% (RR 0,75 IC de 0,64 a 0,89). El NNT resultante fue de 61 pacientes en 3.2 años de seguimiento. También se redujo la mortalidad total un 27% (RR 0,73 IC 0,60 a 0,90).

Los valores de presión arterial mostrados en el estudio *SPRINT* llevaron a plantear un objetivo diferente de presión que el sugerido previamente. Esto llevó al ACC en su última guía a cambiar los valores presión arterial. Pero hay varias observaciones que, por lo menos, mueven a crítica y, tal vez, preguntarse si esta decisión no sería un poco apresurada.

En primer lugar, en el estudio *SPRINT* se excluyeron poblaciones representativas de buena parte de los hipertensos, por ende, sus resultados no pueden ser generalizadas a toda la población.[9,24,25,122] Se calcula que aproximadamente 16% de los pacientes hipertensos cumplen los criterios de reclutamiento del estudio SPRINT, por ende, sus resultados se aplicarían *a priori* a un grupo poblacional relativamente pequeño.

El objetivo más estricto lleva, consecuentemente, a la polifarmacia, comprometiendo la adherencia a expensas de mayores efectos adversos, entre ellos hipotensión postural y, desde ya, mayores costos. Los efectos adversos fueron más comunes en el grupo intensivo y se desarrollaron en 4,7% del grupo intensivo vs 2.5% en el grupo standard. Esto implica un aumento de riesgo de 87% (RR 1.87 IC de 1.50 a 2.33) con un NNH (número necesario para producir un efecto adverso) de 46 en 3.2 años (*Anthony J Viera*).

El diseño abierto del estudio pudo haber llevado a un mayor cuidado general de los pacientes del grupo intensivo. De hecho, las diferencias de presiones entre ambos grupos superan las esperables para los efectos atribuidos a un solo medicamento, que usualmente no suelen ser mayores de 5 a 8 mm Hg.

Se cuestiona el mecanismo de toma de presión arterial, directamente observado. Este registro podría sobreestimar los valores. Probablemente los valores presentados serian un 10 a 15 mm Hg mayores, con lo cual no difieren de los estudios precedentes.

Como suele suceder toda vez que se suspende prematuramente un estudio, se tiende a sobreestimar los beneficios y subestimar los riesgos. Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de la prolongación del estudio *SPRINT* a 4 años y muestran que los efectos beneficiosos de un tratamiento intensivo se sostienen a largo plazo.

Otros estudios no obtuvieron los mismos resultados que estudio *SPRINT*. El estudio *HOPE 3 (Eva M. Lonn, M.D., Jackie Bosch*) comparó una estrategia de administrar una asociación candesartan + hidroclorotiazida vs placebo a pacientes con presión arterial menor a 160 mm Hg con riesgo cardiovascular intermedio. Se entiende por tal, un riesgo calculado de eventos cardiovasculares de alrededor de 1% por año. La presión media sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de los pacientes reclutados fue 138.1/81.9 mm Hg. Se redujo la TAS 10.0±13.1 mm Hg en el grupo tratado comparado a 4.0±12.9 en el grupo placebo. La TAD se redujo en el grupo activo 5.7+/-8.2 mm Hg vs. 2.7±7.9 en el grupo placebo. Al cabo de 5,6 años no se demostraron diferencias en el evento primario, que se desarrolló en 4,1% del grupo tratamiento activo vs 4,4 del grupo placebo (RR 0,93 IC de 0,79 a 1,10). Si analizamos por subgrupos se obtiene algún beneficio en los pacientes con TAS mayor a 143 mm Hg, con lo cual no podemos sugerir un cambio en los objetivos de tratamiento en base a los resultados de este estudio

Otro estudio que evaluó la intensificación terapéutica, aunque en una población especial de diabéticos tipo 2, fue el *ACCORD (ACCORD Study Group*). Reclutó a pacientes con diabetes tipo 2, y comparó dos objetivos distintos de TA, un grupo tuvo por objetivo una TAS menor a 140 mm Hg y otro grupo menor a 120 mm Hg. No se demostraron diferencias entre cada grupo de tratamiento con la intensificación del objetivo de presión arterial.

Como podemos ver, los datos no son concluyentes. Estos estudios generan la discusión si se debería modificar el objetivo de presión arterial como ya lo propuso el ACC. En el caso del estudio *HOPE* 3, cabría la discusión si se beneficiarían los pacientes con hipertensión estadio I, pero con bajo riesgo, una población pobremente representada en la mayoría de los trabajos precedentes.

En una revisión COCHRANE se incluyeron datos de 11 estudios randomizados con un seguimiento medio de 3,7 años, con inclusión del *SPRINT*. No se pudieron demostrar diferencia en mortalidad cardiovascular ni total, con un objetivo más estricto menor a 135/85 vs el usual de 140/90 (*Arguedas JA, Leiva V, Wright JM)*

Se desarrollaron más efectos adversos en el grupo con control estricto de TA, como sincope y fallo renal. Esto llevó a la *American Family Phisicians* (AFP) a proponer como razonable un objetivo de TA menor a 140/90 mm Hg para los pacientes de 20 a 65 años *(Coles S, Fisher L, Lin KW, Lyon C, Vosooney AA American Family Physician).*

Se podría concluir que, con los datos hasta aquí presentes, el objetivo de presión arterial en general sería un valor de TA menor a 140/90 mm Hg como sugieren las guías europeas. En pacientes jóvenes, menores a 50 años, probablemente se podrían intentar un valor menor a 130/80 mm Hg, aunque las evidencias son discutibles (*Guías europeas 2018*).

En pacientes de 50 a 74 años el objetivo podría ser menor, y tal vez se podría intentar un valor menor a 130 mm Hg.

En algún momento se planteó que habría un riesgo por reducción excesiva de la presión arterial con el tratamiento instituido. Esta hipótesis de curva en J de la presión arterial implicaba un posible aumento de mortalidad en pacientes con valores menores de TA. Sin embargo, esta hipótesis quedó relegada luego de los resultados del estudio *HOT*, del propio estudio PSC, y el

extenso meta-análisis publicado por *MR Law* y colaboradores, que luego analizaremos. En todos estos casos no se pudo documentar aumento de mortalidad o complicaciones con un mayor descenso de presión arterial. Pese a todo, en pacientes con enfermedad coronaria sería prudente evitar caídas de la presión arterial diastólica por debajo de 75 mm Hg porque se podría agravar la isquemia coronaria.

En pacientes con hipertensión (HTA) estadio I, con riesgo bajo o moderado (hasta 2 FR) sin daño de órgano blanco, se podría ensayar tratamiento no farmacológico por un lapso prudencial. Un reciente meta análisis mostró eficacia con tratamiento farmacológico también en este grupo de pacientes, por lo que no sería recomendable demorar demasiado el inicio de tratamiento farmacológico.

Las guías del ACC sugieren tratamiento no farmacológico a los pacientes con valores de TAS/TAD mayores a 130-80 mm Hg, estadio I, si el riesgo cardiovascular es menor a 10% por, al menos, 3 a 6 meses. En los pacientes con HTA estadio II, recomiendan tratamiento farmacológico.

En hipertensión estadio I, pero alto riesgo, por la presencia de 3 o más factores de riesgo, síndrome metabólico o daño de órgano blanco, se aconseja tratamiento farmacológico (*Guías europeas 2018*). Como se puede ver, la detección de daño de órgano blanco, por ende, adquiere fundamental relevancia y, de por sí solo, inclina la balanza a iniciar tratamiento farmacológico.

En pacientes con presión normal alta se aconseja tratamiento no farmacológico, con control periódico del paciente, aunque depende la sumatoria de factores de riesgo.

En pacientes con hipertensión estadio II o III, es decir, con valores mayores a 160-100 mm Hg se inicia tratamiento farmacológico desde el inicio (*Guías europeas 2018*).

Tabla 6.2. ***O****bjetivos de tratamiento en hipertensión arterial comparación de guías europeas y americanas (Whleton- Aronow).*

Diferentes objetivos de presión arterial para pacientes menores de 65 años		
GUÍAS EUROPEAS 2018	**GUÍAS AMERICAN COLLEGGE of CARDIOLOGY 2017**	**GUÍAS AMERICAN FAMILY PHISICIANS 2022**
Paciente menor a 65 años. < 140/90 mm Hg. Preferiblemente <130/80 *	Riesgo cardiovascular > 10 % a 10 años < 130/80 mm Hg.	< 140/90 mm Hg

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico constituye una parte fundamental en el manejo de los pacientes hipertensos. Se debe indicar a todos los pacientes, independientemente de si reciben tratamiento farmacológico o no. En pacientes de riesgo bajo, estadio I sin daño de órgano blanco, puede llegar a ser el único tratamiento si se logran las metas deseadas (*Guías Europeas 2018 – Guías American Family Physician*). No todas las guías están de acuerdo en este ítem, las guías de la "*International society of hypertension"* y proponen inicio de tratamiento farmacológico en estadio I.

Reducción de peso

El exceso de peso se correlaciona con la hipertensión, sobre todo la obesidad troncal. Con reducción de peso se logran caídas de la tensión arterial además de mejorar la insulinorresistencia, el grado de control de la diabetes si se halla presente y la hipertrofia ventricular. La presión arterial se reduce alrededor de 1 mm Hg por cada kg de peso perdido. Con una reducción del peso de alrededor de 5 kg se pueden obtener reducciones de la TA de 3,3 a 4,4 mm Hg *Guías Europeas 2018)*.

Es recomendable reducir la ingesta de grasas saturadas, colesterol e ingesta calórica. El aporte de potasio, magnesio, o calcio no es necesariamente recomendado a todos los pacientes. Evidencias de estudios de cohorte muestran que una dieta rica potasio y pobre en sodio se asocia a menor riesgo cardiovascular.

Se recomienda consumo de pescado al menos 2 veces por semana. Se debe promover el consumo de vegetales frescos y frutas. La dieta mediterránea, rica en frutas secas y aceite de oliva, reduce la mortalidad cardiovascular (*Guías Europeas 2018*).

Ingesta de sodio

La dieta rica en sal contribuye a la elevación de la presión arterial, aunque la respuesta de la población a la reducción en el consumo es heterogénea. Existe un grupo de personas denominadas sensibles a la sal, que tienen mayor respuesta a la restricción de la sal. Representarían un 30 a 50% de las personas, siendo más común este comportamiento en ancianos, pacientes de raza negra y obesos (*Theodore A. Kotchen*). El consumo de sal se asocia a hipertensión y mayor riesgo cardiovascular (*Liping Huang, Kathy Trieu-Yuan Ma*).

Se calcula que el ingreso promedio de sal en la población general es alrededor de 7,5 a 12 gramos día. En Estados Unidos el ingreso promedio es alrededor de 10 grs/día y en algunos países europeos supera los 12 gramos diarios (*Kathy Trieu-Yuan Ma)*.

Hace muchos años el estudio *DASH* demostró que una reducción del ingreso de sodio a menos de 100 mEq día, sumado a una dieta rica en frutas, vegetales y granos y pobre en grasas saturadas, lograba significativas reducciones de la tensión arterial (*Sacks Frank*).

La reducción en la ingesta de sal parece reducir, la mortalidad cardiovascular.[34] Sin embargo, existen controversias sobre la posibilidad de una curva de mortalidad en J, donde un aporte muy bajo de sal podría ser perjudicial. Esta relación surge de estudios observacionales y es controversial.

Como recomendación general, se debe limitar el consumo de sal a menos de 5 o 6 gramos, o 2,4 gramos de sodio o 100 mmol por día.[9,17,18,] Las guías del ACC sugieren limitar el consumo de sodio a menos de 1500 mg/día. Este nuevo objetivo es muy difícil de lograr y no parecería que se logren mayores beneficios entre un valor de 2.400 mg, comparado a uno más estricto de 1500 mg por día de sodio por día.

La reducción del ingreso de sodio se logra eliminando los quesos, alimentos en lata, pan, fiambres, embutidos y evitando el agregado de sal a la comida. La reducción promedio de la presión que se obtiene con una dieta estricta es de 4 a 6 mm Hg.

Hay que tener presente que la mayor parte del ingreso de sodio es por la presencia de sal oculta en muchos alimentos, por lo que se debe educar a los pacientes en la lectura de las etiquetas de los productos de consumo diario.

Abandono del tabaco

El tabaco ejerce un efecto presor transitorio que se agota en minutos, pero, por, sobre todo, es un factor de riesgo mayor para cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares (*Guías Europeas 2018*).

Alcohol

Se recomienda moderación en la ingesta no sobrepasando los 8 a 15 gramos diarios, o hasta 100 grs por semana (*Guías Europeas 2018*).

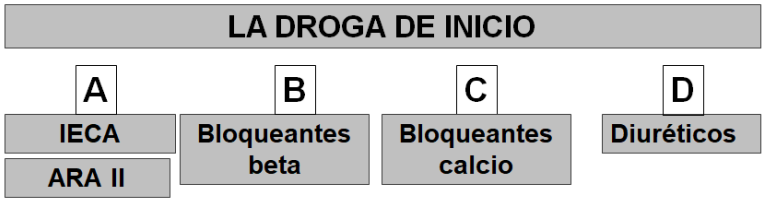
Actividad física

Es recomendable un programa de actividad aeróbica. Se recomienda un mínimo de actividad de 150 minutos por semana, repartidos en sesiones de 30 a 45 minutos 4 o 5 veces por semana. Esto logra una reducción de la tensión arterial en promedio de 4 a 9 mm Hg (*Guías Europeas 2018*).

Tratamiento farmacológico

Existen cinco grupos de drogas de primera línea en el tratamiento antihipertensivo, que como sugieren las guías NICE del Reino Unido, podemos denominar como A-B-C-D. Las mismas son: diuréticos (D), bloqueantes beta (B), bloqueantes del calcio (C), inhibidores de enzima convertidora e inhibidores del receptor de la angiotensina II (A) (Figura 6) (*Richard McManus, Mark Caulfield- ReechaSofat*).

Figura 6.4. *Drogas de primera línea.*



Se han publicado múltiples estudios comparativos y extensos metaanálisis que han procurado demostrar diferencias entre las distintas drogas. Sin embargo, los resultados han mostrado diferencias menores y, en esencia, el efecto parece depender más de la reducción de la presión arterial que a cada droga en particular, aunque la mayor cantidad de trabajos corresponden a los diuréticos.

Las diferentes guías publicadas los últimos años difieren en sus recomendaciones. Las guías americanas JNC VII recomendaban a los diuréticos como drogas de primera línea en el tratamiento, salvo comorbilidades (*James PA, Oparil S*). Los diuréticos tienen como ventaja ser de las drogas más evaluadas y no superadas por ninguna otra, aunque se discute la relevancia de sus efectos metabólicos y el riesgo de diabetes a largo plazo (*Morris Brown)*.

Las guías europeas plantean que cualquier droga de las mencionadas puede ser elegida como primera línea y que la selección partiría más del riesgo cardiovascular y las comorbilidades. Postura similar adopta la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) y las más recientes del ACC (*Aram Chobaniam*).

Se ha cuestionado a los BB como drogas de primera línea, pues no han demostrado reducir las complicaciones cardiovasculares derivadas de la hipertensión, de la misma manera que los diuréticos o las otras drogas (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Si bien la mitad de los pacientes tiene hipertensión leve, y podrían responder a monoterapia, en muchas ocasiones se necesita asociar más de una droga para logar el objetivo de presión arterial.

Las guías NICE del Reino Unido recomendaban en pacientes jóvenes, menores de 55 años, seleccionar una droga inhibidora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, para los mayores de 55 años, un bloqueante del calcio o un diurético. Sin embargo, en una actualización de las mismas guías surgieron reparos sobre el riesgo metabólico de los diuréticos.

Los diuréticos ocasionan mayores riesgos metabólicos, afectan el bienestar y se cuestiona que tienen menos impacto sobre la variabilidad de la presión arterial respecto a los bloqueantes del calcio. Sin embargo, la variabilidad nunca ha sido testeada adecuadamente como para saber si esto tiene efecto en la morbimortalidad cardiovascular (*Morris Brown, Kennedy Cruickshank*).

Las diferencias entre las distintas drogas son menores, y, muchas veces, sujetas a sesgos de publicación de los diferentes ensayos clínicos. Lo más importante es el descenso de la presión arterial más allá de la droga empleada, dentro de los grupos previamente mencionados.

Los niveles de evidencias en las comparaciones de drogas antihipertensivas los analizaremos al final de capitulo.

Principales drogas

Diuréticos.Tiazidas

Los diuréticos de elección en el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas. Inhiben el simporter sodio-cloro en el túbulo contorneado distal y tiene una acción natriurética menor. Las tiazidas producen una caída del volumen plasmático con reducción, en el corto plazo, del gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el gasto cardíaco tiende a retornar a lo normal en 4 a 6 semanas, al igual que el volumen plasmático, pero la presión permanece baja, lo mismo que la resistencia periférica. Por lo tanto, el efecto a largo plazo sería una reducción de la resistencia periférica cuyo mecanismo no se conoce totalmente (*Edwin K. Jackson-Michael E. Ernst*)

Las tiazidas logran reducciones de tensión arterial sistólica (TAS) de 10 a 15 mm Hg y para la tensión arterial diastólica (TAD) de 5 a 10 mm Hg, con lo cual un 50% de los pacientes responden en monoterapia. La mayoría de los pacientes responden a dosis bajas, alrededor de 12,5 mg/día de clortalidona. Hay pacientes más sensibles al efecto de la ingesta de sal como desencadenante del aumento de la presión arterial, los que se han dado en llamar “sal sensibles”; entre ellos tenemos los ancianos, los obesos y los individuos de raza negra. Este tipo de comportamiento se daría en 30 a 50% de la población norteamericana, que los convierte en más respondedores a los diuréticos (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Eficacia en variables duras

Los diuréticos son drogas eficaces, pues han demostrado claramente una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión. Reducen riesgo de ACV y fallo de bomba, superando en el primer punto a los IECA, y en el segundo a los bloqueantes del calcio (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Los diuréticos demostraron reducción significativa de eventos en el marco de ensayos clínicos controlados contra placebo, con evidencias para clortalidona e hidroclorotiazida (*SHEP Cooperative Research Group-Medical Research Council of Work*).

Más recientemente indapamida demostró eficacia en hipertensión en pacientes ancianos, en el marco del estudio *HYVET*.

En conclusión, en los diferentes ensayos clínicos controlados, los diuréticos reducen riesgo de ACV 29 a 38%, fallo de bomba 41 a 49%, cardiopatía isquémica 14 a 21% y muerte de cualquier causa 10 a 11%.

En una revisión de la base de datos *COCHRANE* los diuréticos demostraron reducir en términos absolutos la tasa de eventos en 5 años 5,5% y el NNT fue de 18 pacientes con lo cual se convierten en una estrategia efectiva y de bajo costo (*Buy Qyin*).

Las guías americanas JNC VII, hace algunos años, recomendaban los diuréticos en primera línea de tratamiento. Una actualización de estas guías, (el JNC VIII), ya no mantuvo esa recomendación. Sugiriendo que cualquier tratamiento podría ser de primera línea y la elección dependería de las condiciones generales del paciente (*James PA, Oparil S*).

En general las guías NICE del Reino Unido sugieren su uso más selectivo en pacientes mayores de 55 años o pacientes de raza negra. Las guías, sin embargo, expresan reparos en contra de los diuréticos en primera línea por los trastornos metabólicos que producen.

Las guías europeas proponen un esquema de selección más amplio sugiriendo que la eficacia de cualquiera de las drogas de primera línea es la misma y la selección depende de cada paciente y sus condiciones comórbidas.

La tendencia actual es emplear menores dosis de diuréticos, como ser 12,5-25 mg /día de hidroclorotiazida o clortalidona, con lo cual el riesgo potencial de los efectos adversos puede reducirse sin afectar la eficacia (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Pese a la eficacia de los diuréticos, su uso ha declinado ostensiblemente en los Estados Unidos en los últimos años, dependiendo de falta de estímulos, en favor de las nuevas combinaciones de drogas promovidas por la industria farmacéutica.

Los diuréticos pueden considerarse como drogas de primera línea en pacientes que presentan hipertensión con insuficiencia cardíaca, hipertensión sistólica aislada o hipertensión no complicada en pacientes ancianos.

Existe alguna controversia acerca de alguna diferencia en eficacia entre las distintas tiazidas, aunque la evidencia es controvertida. En un estudio comparativo, clortalidona (CTD) logró una reducción de eventos de 49%, (HR: 0.51 - IC 0,43 a 0,61) comparada con placebo. Hidroclorotiazida comparada con placebo también logró una reducción de eventos de 35%, (HR 0.65 - IC: 0,55 a 0.75). Pero comparadas ambas, la reducción de eventos fue mayor para el grupo CTD vs HCTZ (HR: 0.79 IC: 0.68 a 0.92). Los resultados de este estudio, se han cuestionado por no tratarse de un ensayo clínico controlado (*Michael P. Dorsch, Brenda W. Gillespie*).

En otro estudio de carácter observacional y retrospectivo de cohortes, se analizó la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes que iniciaban un tratamiento con diuréticos por la presencia de HTA. Se reclutaron 14.104 pacientes que emplearon clortalidona y 287.390 que utilizaron hidroclorotiazida. No se demostraron diferencias en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), fallo de bomba y suma de eventos, entre ambos fármacos (HR: 1.00; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.85 a 1.17). La clortalidona se asoció con mayor riesgo de hipopotasemia (riesgo relativo [RR]: 2.72; IC 95%: 2.38 a 3.12), hipomagnesemia, hiponatremia y diabetes tipo 2 (RR: 1.21; IC 95%: 1.12 a 1.30). Si bien es un estudio de carácter observacional, aporta información sobre el uso de diuréticos en el mundo real (*Hripcsak G, Suchard MA, Shea S*).

En base a estas evidencias algunos autores proponen seleccionar clortalidona e indapamida (estudio *HYVET* que desarrollaremos más adelante) entre las tiazidas como antihipertensivos, por sobre la hidroclorotiazida, pero es un tema de controversia por lo que hemos expuesto.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo entre clortalidona (CTD) e hidroclorotiazida (HTZ) Se reclutaron 13.523 pacientes de más de 65 años de edad. Un grupo recibió HTZ dosis de 25 a 50 mg día y otro grupo CTD 12,5 a 25 mg. El seguimiento fue de 2,4 años, al cabo de los cuales no se pudieron demostrar diferencias entre ambas en la suma de eventos. Si bien se puede criticar el diseño abierto del estudio (*Aaref Ishani*).

Seguridad. Efectos adversos

Las tiazidas pueden producir hipopotasemia, aunque la pérdida de potasio suele ser discreta y dosis dependiente. En uno de los mayores estudios sobre empleo de diuréticos, el *ALHHAT*, clortalidona redujo el nivel de potasio 0,2 mEq/l. La hipopotasemia podría colaborar en la alteración del metabolismo de la glucosa y por ende el mayor riesgo de diabetes. El uso concomitante de una IECA o un ARA II reduce el riesgo de hipopotasemia *(Michael E. Ernst, Pharm.D).*

Los diuréticos ocasionan aumento del colesterol total en un 5 a 7%. También aumentan el colesterol LDL y los triglicéridos, con reducción del colesterol HDL.[9] Mucho se discute el valor de estos hallazgos. Sin embargo, este efecto no se ha observado en todos los trabajos y parece ser transitorio, agotándose a los 6 a 12 meses y no parece tener impacto en la tasa de eventos cardiovasculares en los pacientes con hipertensión (*Kasiske B*).

Los diuréticos pueden empeorar la insulinorresistencia e incrementar los niveles de glucosa. En algunos estudios se vio un aumento de la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con diuréticos, como se observó en el estudio *CAPP y ALLHAT*. El *NNH (Number Need Harm),* es decir, el número de pacientes necesarios para que se desarrolle un efecto adverso, en este caso aparición de un nuevo caso de diabetes, fue en cada uno de estos estudios de 125 y 167 respectivamente. En otros trabajos no se observaron diferencias en el riesgo de diabetes, como sucedió en el estudio M.R.C. (*Medical Research Council of Working Party*). Si bien se plantea que el hiperinsulinismo podría ser potencialmente aterogénico, no hay evidencias de que el desarrollo de insulinorresistencia por diuréticos influya en una mayor morbilidad cardiovascular.

Un meta-análisis en red de los principales estudios publicados, que incluyó 145.152 pacientes, comparó entre sí las principales drogas antihipertensivas y el riesgo de diabetes que ellas ocasionan. Tomando los diuréticos como comparadores, los ARA II redujeron riesgo de diabetes 43%, (RR 0,57 IC de 0,46 a 0,72); los IECA lo redujeron 33% (RR 0,67 IC 0,56 – 0,80), y los bloqueantes del calcio 25%, (RR 0,75 IC de 0,62 –0,90). Mientras que los BB no tuvieron efecto, (RR 0,90 IC de 0,75-1,09). Este meta análisis parecería demostrar que los diuréticos podrían aumentar el riesgo de diabetes en forma discreta, comparados a otras drogas (Elliott W) La desventaja de este tipo de análisis es la gran heterogeneidad de las muestras, pues comparamos entre sí drogas que inicialmente no formaban parte del estudio. Por otra parte, la diabetes no fue la variable de estudio en estos trabajos y los criterios de diagnóstico de diabetes cambiaron en 1997 cuando muchos de los trabajos incluidos son anteriores a esa fecha. Una extensión de este meta análisis concluye que los diuréticos aumentarían el riesgo de diabetes alrededor de un 34% (RR 1,34 – 1,13-1,63) (*Simon A)*.

Como conclusión, parecería que los diuréticos podrían aumentar el riesgo de diabetes en forma modesta, alrededor de 3 o 4%. La hipopotasemia podría tener un rol causal. Por ende, su manejo adecuado reduciría el riesgo, entre otras cosas, con asociación a fármacos que la reducen como los IECA. Muchos de los casos de hiperglucemia se corrigen con la suspensión del fármaco. No se ha descripto mayor riesgo de eventos vinculados al aumento de la glucemia ocasionada por los diuréticos, pero el tiempo de observación, probablemente (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Las tiazidas incrementan los niveles de ácido úrico en 0,8 a 1,5 mg/dl y pueden precipitar ataques gotosos en individuos predispuestos. Este efecto se atenúa con las dosis más bajas recomendadas en el tratamiento de la hipertensión actualmente (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*). En un estudio poblacional de casos y controles, se observó que los diuréticos aumentan riesgo de gota en forma significativa, mucho más que cualquier otro antihipertensivo (RR 2,36 IC 2,21 a 2,52). Los BB también aumentan el riesgo, pero en menor medida (RR 1,48 IC 1,40 a 1,57). Algo similar ocurre con los IECA, (RR 1,24 IC 1,17 a 1,42) y los ARA II (RR 1,29 IC 1,16 a 1,43). Mientras que losartan, a diferencia del resto de los ARA II, se asoció a menor riesgo de desarrollo de gota, RR 0,81 (IC 0,70 a 0,94) al igual que los bloqueantes del calcio RR 0 87 (IC de 0,82 a 0,93). La explicación a este efecto es que los bloqueantes del calcio producen aumento del filtrado glomerular y, por ende, la uricosuria, y losartan tiene a su vez efecto uricosúrico con capacidad de reducir los niveles de ácido úrico un 20 a 25% (*Choi HK, Soriano LC*).

Se ha reportado mayor riesgo de hiponatremia. Se desarrolla las primeras semanas de tratamiento, sobre todo en mujeres añosas y de bajo peso. El mecanismo es multicausal. El diurético produce inhibición del simporter sodio /cloro en TCD, que es el sector diluyente. Las tiazidas ocasionan reducción de la volemia y estimulación de la liberación no osmótica de ADH, con retención de agua. Aumentan la permeabilidad al agua en los túbulos colectores con aumento de la expresión de receptores de acuaporina. La hiponatremia es más común con las tiazidas que con los diuréticos potentes. Se desarrolla de manera brusca en cuestión de horas y suele aparecer dentro de las 2 semanas del inicio de tratamiento (*Barber J, McKeever TM, McDowell SE)*.

Los diuréticos pueden comprometer el bienestar del paciente por el desarrollo de impotencia, calambres y debilidad. La impotencia se observa en 5 a 10% de los pacientes. Este efecto se puede mejorar en ocasiones con una reducción de la dosis. Es difícil evaluar el papel de los diuréticos como factor causal dado que la mayor parte de las veces son pacientes ancianos y tienen múltiples alteraciones previas. Pueden ocasionar nocturia e incontinencia, aunque con dosis matinales este efecto se atenúa (*Marvin Moser, MD-Ehud Grossman*).

Los diuréticos tiazídicos se contraindican en presencia de insuficiencia renal con filtrado glomerular menor a 30 ml/min y en insuficiencia hepática. Sin embago, un reciente estudio sugirió la posibilidad de utilizar clortalidona en pacientes con enfermedad renal crónica y filtrados menores a 30 ml/min en casos de hipertensión resistente (*Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE*).

Dosis

Clortalidona: En hipertensión arterial la dosis recomendada es 12,5 a 25 mg/día

Hidroclorotiazida: 12,5 a 50 mg/día.

Indapamida: 1,25 mg a 2,5 mg/día en una sola toma diaria.

Betabloqueantes (BB)

Mecanismo de acción

Los BB inhiben los receptores beta, bloqueando de esa manera la acción de la adrenalina y noradrenalina. El efecto antihipertensivo se explica por reducción del gasto cardíaco, inhibición de la liberación de renina y de angiotensina II, bloqueo de los receptores alfa pre sinápticos que liberan noradrenalina y disminución de la actividad vasomotora central (*Wallin D*).

Reducen la tensión arterial y permiten en monoterapia obtener el control en la mitad de los pacientes hipertensos, aunque su eficacia se reduce en los ancianos.[7] Por mucho tiempo los β bloqueantes fueron considerados drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los últimos años se han publicado estudios en los cuales no demostraron reducir las complicaciones cardiovasculares derivadas de la hipertensión de la misma manera que los diuréticos o las otras drogas.

En una revisión sistemática, se compararon BB con diuréticos en pacientes ancianos sobre un total de 16.164 pacientes tomados de 10 estudios. Los diuréticos demostraron ser más eficaces que los BB. Con el empleo de diuréticos se redujo el riesgo de ACV un 39% (RR 0,61 IC de 0,51 a 0,72), el riesgo de cardiopatía isquémica 26% (RR: 0,74 IC de 0,64 a 0,85), la mortalidad cardiovascular se redujo 25% (0,75 IC 0,64 a 0,87) y la mortalidad total 14% (RR 0,86 con un intervalo de confianza de 0,77 a 0,96) (*Messerly F*).

Un meta análisis de 17 estudios randomizados –que utilizaron atenolol como droga de inicio– planteó dudas sobre su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Atenolol comparado con placebo, sobre 4 estudios con un total de 6.825 pacientes, no redujo mortalidad total (RR 1,01), ni mortalidad cardiovascular (RR 0,99). Comparado con otras drogas, atenolol demostró aumentar la mortalidad alrededor de un 13% (RR 1,13 IC 1,02 a 1,25). Sobre la mortalidad cardiovascular hubo una tendencia a aumentar la mortalidad sin significación estadística (RR 1,16 IC de 1,00 a 1,34) (*Bo Carlberg*).

En otro meta análisis se han evaluado los efectos de los β bloqueantes sobre los principales eventos cardiovasculares comparados con otras drogas. Se analizaron 16 estudios con un total N: 105.951 pacientes. Los β bloqueantes, comparados con otras drogas, aumentaron el riesgo de ACV 16% (RR 1,16 IC 1,04 a 1,30). No demostraron diferencias en el riesgo de mortalidad (RR 1,03 IC 0,99 a 1,08) o riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, comparados con placebo los BB redujeron riesgo de ACV, aunque en menor medida que otros antihipertensivos. Sin embargo, este trabajo fue criticado porque no fueron incluidos todos los estudios relevantes, las

poblaciones eran heterogéneas y no se tuvieron en cuenta las diferencias de presión conseguidas en las diferentes ramas de tratamiento (*Lindholm L*).

Explicaciones a su menor eficacia

Se postula que los motivos que explicarían esta menor eficacia serán entre otros una menor reducción de la presión arterial comparados con otros antihipertensivos, como se ha observado en los estudios LIFE, y ASCOT, que analizaremos más adelante (Alberto Ranieri De Caterina, MD).

Los BB son menos eficaces en reducir la presión aórtica central que los diuréticos y los IECA, ARA II y bloqueantes del calcio, una acción que algunos han dado en llamar “efecto pseudo antihipertensivo”.

Los BB producen discreta ganancia de peso y probablemente producen efectos adversos a nivel metabólico con aumento de la insulinorresistencia.

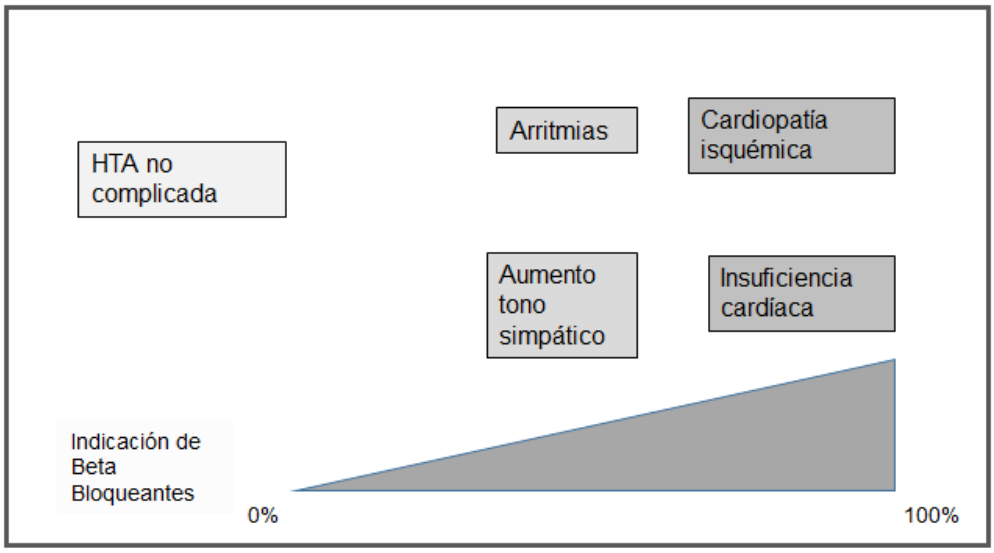
En el estudio UKPDS los pacientes tratados con atenolol tuvieron un aumento de peso de alrededor de 3,4 kg en promedio. El estudio GEMINI comparó metoprolol vs carvedilol en pacientes diabéticos hipertensos. Los pacientes tratados con metoprolol tuvieron mayor aumento de peso (1,2 kg promedio en el grupo metoprolol vs 0,17 kg en el grupo carvedilol). El valor de Hb A1c no se modificó en los tratados con carvedilol, pero se incrementó 0,15% en los tratados con metoprolol (*Messerly F*).

Se ha postulado que otra de las razones que explicaría la falta de eficacia sería vinculado al tipo betabloqueante seleccionado, dado que atenolol fue el más utilizado en los estudios. Suponiendo con ello que otros BB serían más eficaces. Atenolol es hidrosoluble, por esta razón, logra menos penetración en el sistema nervioso y obtiene menor reducción de los niveles de activación simpática por la mañana, con lo cual el grado de protección es más reducido. Además, la vida media de atenolol no permite control de la TA durante las 24 horas si se administra en una toma *diaria (Alberto Ranieri De Caterina, MD).*

Se postula que los nuevos BB como carvedilol, bisoprolol y nevibolol –que tendrían un perfil hemodinámico más favorable– serían más eficaces. Sin embargo, no han sido evaluados en el marco de ensayos clínicos controlados para este fin en pacientes hipertensos, aunque sí se han ensayado exitosamente en insuficiencia cardíaca *(Alberto Ranieri De Caterina, MD).*

Como conclusión se puede considerar a los BB como drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con hipertensión asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o taquiarritmias (Figura 7). Otras indicaciones posibles de betabloqueantes como drogas de elección son las asociaciones con hipertiroidismo, migraña o temblor esencial.

Figura 6.5. *Indicaciones de b bloqueantes.*



Inhibidores de enzima convertidora (IECA)

Inhiben la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II no solamente en circulación sino también en los tejidos. Los IECA reducen los niveles de angiotensina II y en forma adicional también de aldosterona. Aumenta los niveles del heptapéptido angiotensina 1-7 de propiedades vasodilatadoras. Incrementan los niveles de quininas que ocasionan un efecto vasodilatador adicional (*Schmieder R)*.

Logran controlar la hipertensión en monoterapia en 35 a 70% de los casos. Combinados con diuréticos logran un efecto adicional en 15 a 25% (*Williams G*). Se plantea que los pacientes más jóvenes, con niveles más elevados de renina responderían mejor a un IECA. Sin embargo, los pacientes ancianos también mostraron responder adecuadamente. En el estudio australiano de hipertensión *ANBP II*, en pacientes de 65 a 84 años, la comparación IECA vs diuréticos, mostró la misma eficacia. Aunque los efectos sobre la protección del ACV fueron algo menores para los IECA.

El estudio *CAPP* (*Hansson L*) demostró que los IECA tiene la misma eficacia que diuréticos y betabloqueantes. Con menor protección para desarrollo de ACV respecto a diuréticos.

En el estudio *PROGRES,* randomizado doble ciego, se reclutaron 6.105 pacientes luego de un ACV o AIT. Se comparó en un grupo perindopril vs placebo y en otro grupo la combinación perindopril + indapamida. Se redujo el riesgo de desarrollo de un nuevo ACV 28% (RR 0,72 IC 0,62 a 0,83) en el grupo tratamiento combinado. Algo menor fue el efecto del tratamiento único con perindopril.

El estudio *HOPE* demostró la eficacia de los IECA en el tratamiento de pacientes con elevados factores de riesgo independientemente de los valores de tensión arterial.

En un meta análisis, de la base de datos *COCHRANE*, los IECA demostraron reducir riesgo de mortalidad un 17% (RR 0,83 IC 0,72 a 0,95), ACV 35% (RR 0,65 IC de 0,52 a 0,82), cardiopatía isquémica 19% (RR 0,81 IC de 0,70 a 0,94) y eventos cardiovasculares 24% (RR 0,76 IC de 0,67 a 0,85) (*Quyn Buy*).

En suma, los IECA reducen las complicaciones crónicas de la hipertensión de manera similar a diuréticos y betabloqueantes. Protegen menos contra el riesgo de ACV, comparados a diuréticos, pero ocasionan menos riesgo de diabetes y no hay diferencias en mortalidad cardiovascular.

Combinados con diuréticos, logran un efecto sinérgico y mostraron reducir mortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes con ACV. En tratamiento combinado, también se han mostrado eficaces asociados con bloqueantes del calcio. Reducen la masa ventricular izquierda en los pacientes que tienen hipertrofia ventricular secundaria en mayor medida que otras drogas (*M Ritter*). Protegen al riñón de los efectos de la hipertensión, reducen proteinuria y reducen progresión del daño renal (*Chen T*).

Se considera a los IECA como drogas de primera línea en el tratamiento antihipertensivo. Son drogas de elección para el tratamiento de poblaciones especiales como los diabéticos. Parecerían ser tener menor eficacia en prevención de ACV. Otros usos o indicaciones de los IECA son hipertensión y crisis renales de la esclerodermia, hipertensión e insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, independientemente de los valores de presión arterial.

Hipertensión y nefropatías, los IECA reducen la proteinuria y disminuyen la progresión a la IRC en los pacientes con glomerulonefritis y nefropatía diabética (*M Ritter*). En los pacientes con infarto agudo de miocardio, en el período peri infarto reducen la mortalidad. Sobre todo, en los pacientes con disfunción sistólica.

Respecto a los efectos adversos, los desarrollaremos más extensamente en el capítulo de inhibidores de enzima convertidora.

Dosis

Adultos: con enalapril se recomienda comenzar con dosis bajas. Cuando llegamos a dosis 10 a 20 mg/día de enalapril y no se logra reducir en forma apropiada la presión arterial, se puede agregar una segunda droga, preferiblemente un diurético.

Otras opciones terapéuticas con IECA son el ramipril y perindopril, que sus dosis se titulan entre 2.5 mg y 10 mg/día. Estas opciones se pueden emplear una vez al día.

Inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Inhiben en forma competitiva el receptor de la angiotensina II (AT), particularmente el subtipo AT1 (*Randa Hilal-Dandan)*. Reducen la resistencia periférica sin ocasionar aumento de la frecuencia cardíaca. Han demostrado igual eficacia que el enalapril en el control de la hipertensión arterial (*Goodfriend T*.).

En el estudio *LIFE* se compararon atenolol vs losartan como tratamiento primario en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda detectada por ECG. No se demostraron diferencias en la mortalidad total, aunque se redujo la aparición de nuevos casos de diabetes y hubo menor riesgo de ACV en el grupo tratado con losartan. Debe tenerse en cuenta que el atenolol no era el comparador adecuado porque la edad media de los pacientes era de 65 años y los betabloqueantes no son recomendados como antihipertensivos en ancianos; por ello, las conclusiones de este estudio no son generalizables para la práctica clínica habitual *(Dalhoff B).*

En el estudio *SCOPE* se evaluó el efecto del candesartan vs placebo sobre eventos cardiovasculares en pacientes ancianos con HTA leve. No se demostraron diferencias significativas en la variable primaria (*Lithell H, Hansson L*).

Una comparación entre valsartan y amlodipina (el estudio *VALUE* en un grupo de pacientes hipertensos mayores de 50 años) no demostró diferencias entre ambos esquemas de tratamiento (*VALUE randomized trial*).

En el estudio *TRANSCEND* se evaluó la eficacia de telmisartan en pacientes con hipertensión de alto riesgo cardiovascular por la presencia de diabetes, o enfermedad cardiovascular previa que no hubieran tolerado un IECA. Telmisartan no demostró diferencias significativas en la morbimortalidad cardiovascular (*S Yusuf; K Teo*).

Estos trabajos –independientemente de algunas discusiones metodológicas–, al ser analizados en conjunto, no muestran diferencias estadísticamente significativas con los otros grupos de drogas.

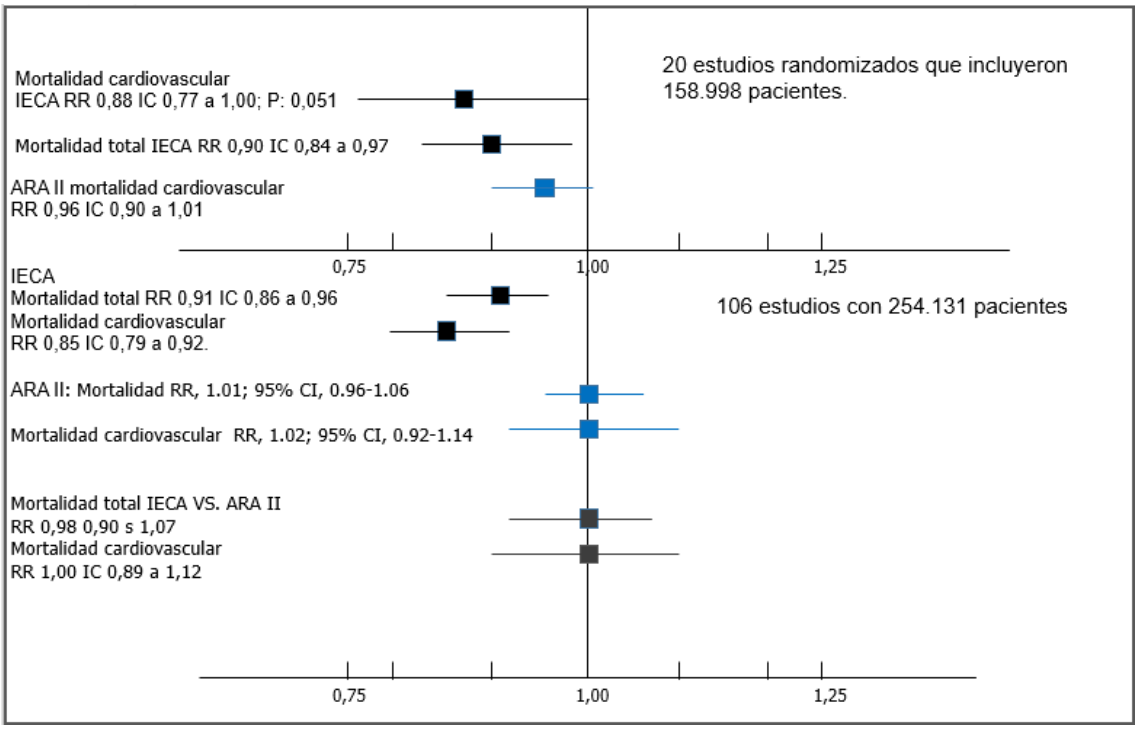
En una revisión sistemática de estudios, comparativa entre IECA y ARA II, no se demostraron diferencias entre ambos. El control de la presión arterial no tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos de drogas. Se logró el objetivo de tensión arterial en monoterapia en 55% de los casos con cualquiera de las dos. Tampoco se demostraron diferencias en la mortalidad ni sobre sobre la evolución de la masa ventricular izquierda, medidas en ecocardiogramas seriados. Con respecto a los efectos adversos, los pacientes tratados con IECA tuvieron más tos que los tratados con ARA II, 9,9%, vs 3,2% en el grupo ARA II (*Matchtar D*).

Estudios más recientes y con particular énfasis en la evaluación de variables duras han dado resultados contradictorios. En un meta análisis compararon los efectos de los IECA vs ARA II sobre mortalidad total y cardiovascular. Se analizaron 20 estudios randomizados que incluyeron 158.998 pacientes. Los IECA mostraron reducción de la mortalidad total un 10% (HR 0,90 IC 0,84 a 0,97). Los ARA II no mostraron el mismo efecto sobre mortalidad total (HR 0,99). Sobre la mortalidad cardiovascular los IECA mostraron una tendencia a la reducción en el límite de la marginalidad estadística (HR 0,88 IC 0,77 a 1,00; P: 0,051). Los ARA II no tuvieron efectos en la mortalidad cardiovascular (HR 0,96 IC 0,90 a 1,01) (*Laura C. van Vark, Michel Bertrand*).

Otro meta análisis con mayor número de pacientes, que abarcó 106 estudios con 254.131 pacientes, mostró que los IECA son eficaces en reducción de mortalidad total (HR 0,91 IC 0,86 a 0,96), mortalidad cardiovascular (HR 0,85 IC 0,79 a 0,92). Además, reducen todas las compli-

caciones crónicas de la hipertensión como IAM, ACV y fallo renal. Los ARA II no reducen mortalidad total ni cardiovascular. Reducen riesgo de ACV (HR 0,91 IC 0,85 a 0,97), diabetes, fallo renal y duplicación de creatinina (Figura 8) (*Sripal Bangalore, MD, MHA; Robert Fakheri*).

Tabla 6.3. *Comparación IEC y ARA II en mortalidad total y cardiovascular.*



Sin embargo, en el mismo meta análisis cuando analizaron la comparación entre IECA y ARA II no se demostraron diferencias, excepto en el retiro por efectos adversos, que fue mayor para los tratados con IECA. Los autores de este meta análisis atribuyen las diferencias al diseño de los estudios más que a una verdadera diferencia de eficacia entre ambos tratamientos. Los estudios con IECA son anteriores al año 2000 y los del ARA II posteriores. Esto explicaría que hay una menor tasa de eventos en el grupo placebo comparado al grupo ARA II.

Más allá de cualquier controversia, se puede concluir que los ARA II no son más eficaces que los IECA y son más costosos.

El concepto del bloqueo dual, asociando IECA y ARA II, surge sobre la base de conceptos fisiopatológicos de un posible efecto sinérgico entre ambos grupos de drogas. Algunos estudios habían mostrado beneficios menores en variables subrogadas, como mejoría de proteinuria o, en el caso de ICC, reducción de admisiones hospitalarias. Sin embargo, el estudio *ONTARGET* que luego analizaremos en el capítulo de inhibidores del sistema renina angiotensina, demostró beneficios menores, con alto riesgo de efectos adversos.

Como conclusión de este trabajo, no hay claros beneficios en asociar este grupo de drogas.

Como para confirmar esta observación, un metaanálisis nos muestra que el añadido de un ARA II a un IECA, o viceversa, no añade mayores beneficios e incrementa el riesgo de efectos adversos (*Hans-Joachim Anders, M.D*).

Dado que los ARA II muestran algunos puntos negativos en comparación a otros grupos, no existen diferencias comparados a los IECA, y su costo es significativamente mayor. Solamente deben considerarse cuando deba utilizarse un IECA, pero exista demostrada intolerancia al mismo.

Posología. Dosis

Vía oral: Losartan: 25 a 50 mg/día, administrado dos veces vez al día. Después de varias semanas puede aumentarse hasta un máximo de 100 mg/día.

Otras opciones son:

Valsartan inicio 40 mg por día, hasta una dosis máxima 160 mg/día.

Candesartan desde 8 mg a 32 mg día.

Telmisartan desde 20 mg a 80 mg al día.

Bloqueante del calcio

Son un grupo de drogas que actúan por inhibición del canal de calcio voltaje-dependiente. Se clasifican en dihidropiridinas (DHP) y no DHP, entre las cuales tenemos verapamilo y diltiazem.

Son drogas eficaces como antihipertensivas y logran controlar la hipertensión en estadios I y II en 40 a 45% de los casos. Con el añadido de una segunda droga, logran un control adicional en 75 a 80% de los casos (*Abernethy D*).

Varias dihidropiridinas han demostrado eficacia en estudios comparativos contra placebo.

Nitrendipina demostró reducción de riesgo de ACV en ancianos con hipertensión sistólica (*Staensen J, Fagard R*).

Felodipina también mostro igual eficacia (*Hansson L- Brown M*), al igual que nifedipina de acción prolongada en pacientes con hipertensión.

Entre los no dihidropiridínicos diltiazem se mostró eficaz en pacientes hipertensos. En general los no dihidropiridínicos se suelen reservar para uso en arritmias supra ventriculares o cardiopatía isquémica por sus efectos inotrópicos y bradicardizantes.

Los bloqueantes del calcio no muestran diferencias con los diuréticos, empleados en primera línea en pacientes ancianos (*Hansson L)*.

En el estudio *ALLHAT*, que analizaremos más adelante, la comparación clortalidona vs amlodipina no demostró diferencias significativas, (RR 0,98 IC 0,9 –1,07), pero en análisis de variables secundarias, el riesgo de fallo de bomba fue algo mayor en el grupo amlodipina, (RR 1,38 IC 1,25 a 1,52) y el riesgo de ACV fue similar en ambos grupos (RR 0,93 IC 0,82 a 1,06).

Si bien los bloqueantes del calcio parecen reducir significativamente el riesgo de ACV, comparadas con IECA, BB y ARA II, no parecen proteger de la misma manera contra el riesgo de fallo de bomba, e, incluso, comparados a otras drogas, parece aumentarlo.

Los resultados recientes del estudio *ASCOT* y *ACOMPLISH* que luego analizaremos, han llevado a las guías británicas NICE a reposicionar favorablemente el uso de bloqueantes del calcio como primera línea de tratamiento. Sin embargo, estos trabajos tienen puntos de controversias que ponen en tela de juicio la interpretación de sus resultados, como lo veremos más adelante.

En un meta análisis de la base de datos *COCHRANE*, los bloqueantes del calcio mostraron reducción de riesgo de ACV 42% (RR 0,58 IC de 0,41 a 0,84), eventos cardiovasculares 29% (RR 0,71 IC de 0,57 a 0,87). Pero no redujeron mortalidad RR 0,86 IC de 0,698 a 1,09) (*Quyn Buy*).

Por el contrario, las dihidropiridinas de acción rápida, como la nifedipina, se desaconsejan porque podrían aumentar la mortalidad cardiovascular. Se atribuye a un efecto vasodilatador rápido que podría aumentar la descarga simpática de manera refleja y ocasionar arritmias e isquemia miocárdica (*Furberg C)*. Este efecto no parece extenderse a las dihidropiridinas de acción prolongada.

Los bloqueantes del calcio tienen la misma eficacia que los diuréticos en reducir los eventos cardiovasculares. Aumentan en algunos estudios el riesgo de fallo de bomba y hay pruebas que las dihidropiridinas de acción corta no serían recomendables porque aumentan la mortalidad cardiovascular.

Análisis de la medicina basada en la evidencia en la selección de drogas

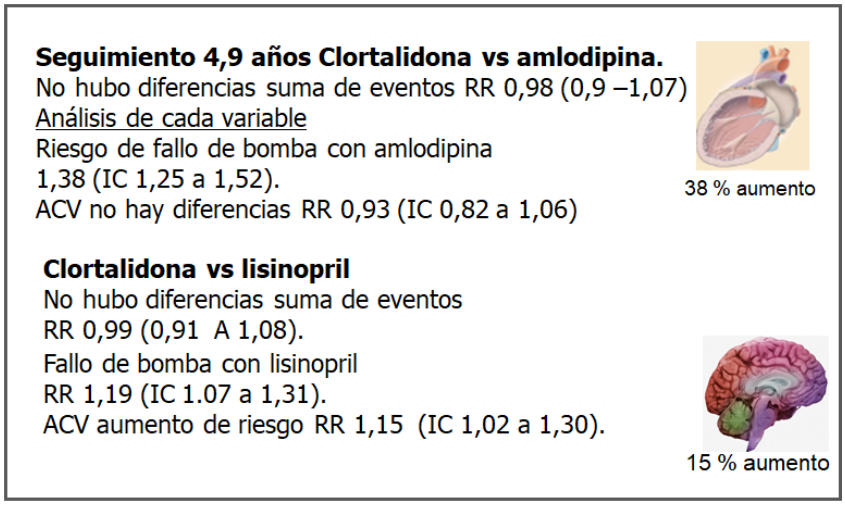
Se han publicado muchos estudios comparativos y meta análisis entre diferentes estrategias de tratamiento farmacológico. Trataremos de analizar las más importantes.

El estudio *ALLHAT* comparó amlodipina, clortalidona, lisinopril y doxazosina entre 42.418 pacientes hipertensos con uno o más factores de riesgo cardiovascular. La rama doxazosina se suspendió prematuramente por desarrollo de efectos adversos serios, por lo que la comparación continuó entre las otras tres. Al cabo de 4,9 años, no hubo diferencias significativas para los eventos cardiovasculares mayores entre amlodipina y clortalidona, (RR de 0,98 IC de 0,90 a 1,07). En las variables secundarias, amlodipina tuvo un riesgo mayor de fallo de bomba (RR 1,38 IC 1,25 a 1,52) respecto al grupo diuréticos. La comparación entre clortalidona y lisinopril tampoco mostró diferencias significativas en la variable primaria eventos cardiovasculares (RR fue de 0,99).

El riesgo de fallo de bomba fue algo mayor para el grupo lisinopril (RR: 1,19 IC 1.07 a 1,31) y el riesgo de ACV también aumentó (RR: 1,15 IC 1,02 a 1,30) (Figura 9). El riesgo de diabetes fue algo mayor para la clortalidona. Se desarrolló diabetes en 11,6% de los pacientes del grupo

clortalidona, vs 9,8% en el grupo amlodipina y 7,8% en el grupo lisinopril. Los beneficios de la clortalidona se mantuvieron en los pacientes con síndrome metabólico y en diabéticos. En los pacientes de raza blanca se mantuvo el mayor riesgo de fallo de bomba en los tratados con amlodipina (*ALLHAT trial*).

Figura 6.6. *Resultados del estudio ALHATT.*



Un meta-análisis en red, que tomó datos de 42 estudios e incluyó 192.478 pacientes, confirma los resultados del *ALLHAT*. Cuando comparamos IECA vs diuréticos, se observó una reducción del riesgo de ICC, RR: 0,88 (0,80-0,96). Sobre el riesgo de ACV, también fue menor para los diuréticos RR: 0,86 (0,77-0,97). Cuando se comparó diuréticos vs bloqueantes del calcio, no hubo diferencias sobre el riesgo de cardiopatía isquémica, RR: 0,89 (0,76 a 1,01). Sobre el desarrollo de ICC, el riesgo se reduce con el uso de diuréticos respecto a los bloqueantes del calcio (algo similar a otros estudios) RR: 0,74 (0,67-0,81). No hubo diferencias para el desarrollo de ACV (RR: 1,02 IC de 0,91-1,14), al igual que para eventos cardiovasculares y mortalidad (RR: 0,94 IC de 0,89-1,00 y RR: 0,95 IC de 0,87-1,04) respectivamente (*Psaty B*).

El meta-análisis *BPLTT*, que incluyó 162.341 pacientes con un seguimiento medio de 2 a 8 años, no pudo demostrar diferencias sustanciales entre las diferentes drogas estudiadas. Cuando comparamos los bloqueantes del calcio con los diuréticos, se observa una clara reducción del riesgo de fallo de bomba con los diuréticos.

En definitiva, parecería que lo más importante sería la reducción de la presión arterial, más que la elección de la droga.

Dos estudios han reavivado la discusión sobre la selección de drogas. El estudio *ASCOT B PLA, y ACOMPLISH* que analizaremos más profundamente en el capítulo de bloqueantes del calcio. Estos estudios sugerirían a priori, que la combinación IECA/bloqueantes del calcio sería superior a la combinación IECA/diuréticos; sin embargo, las limitaciones metodológicas de ambos no permiten aseverar tal afirmación.

Uno de los mayores meta-análisis tuvo como objetivo comparar los efectos de las diferentes clases de drogas sobre el riesgo de ACV y cardiopatía isquémica. Analizó un total de 147 estudios, con un total de 446.000 pacientes.

Por cada reducción de la TAS en 10 mm Hg y 5 mm Hg de reducción en la TAD, se reduce el riesgo de ACV 41% (RR 0,59 IC 0,52 a 0,67) y el riesgo de IAM 22% (RR 0,78 IC 0,73 a 0,83) sin mayores diferencias entre cada grupo de drogas. La reducción se mantiene hasta una TAS de 110 y TAD de 70, sin informe por debajo de estos valores. Los betabloqueantes fueron comparados contra placebo en 32 estudios, y con otras drogas en 5 estudios. Los pacientes –reclutados luego del evento coronario agudo– tuvieron una reducción más significativa de un 31%, RR 0,69 IC de 0,62 a 0,76. Cuando los pacientes fueron reclutados más tardíamente, no hubo diferencias significativas, RR 0,87 IC de 0,71 a 1,06. Los bloqueantes beta han demostrado un beneficio adicional en el período agudo del infarto, con una reducción adicional de 29%. Pero esta diferencia no se extiende al período crónico de la cardiopatía isquémica. No hay diferencias significativas entre las 5 clases de drogas, incluidos los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de ACV, la reducción es más significativa para los bloqueantes del calcio (RR 0,91 IC 0,84 a 0,98) comparados con otras drogas. La posible explicación a este fenómeno es que logran una reducción mayor de la presión aórtica y, en esto, se diferencian de los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de fallo de bomba, los bloqueantes del calcio lo reducen comparados con placebo, pero, comparados con otras drogas, lo aumentan en forma significativa (RR 1,22 IC 1,10 a 1,35) (*MR Law, JK Morris*).

Combinación de drogas

Muchos pacientes con hipertensión necesitan dos o más drogas para lograr el objetivo de TA. En contraposición la mitad de los hipertensos tiene HTA leve y, por ende, podría responder a monoterapia. Cuando se decide el tratamiento combinado, existen múltiples posibilidades exploradas (Figura 10). Considerando las evidencias clínicas y los efectos hemodinámicos, una de las drogas debería ser, por norma, un diurético tiazídico a bajas dosis.

La combinación de drogas a bajas dosis puede ser una estrategia terapéutica preferible al incremento de la dosis en pacientes con control inadecuado de la presión arterial. Estos resultados explican por qué en los pacientes con valores de TAS/TAD por encima de 20/10 mm Hg por sobre el objetivo de presión arterial podría considerarse iniciar la terapia con dos fármacos.

Uno de los mayores metaanálisis publicados en pacientes con hipertensión fue realizado con análisis de 50 ensayos clínicos controlados que evaluaban los efectos de dos drogas de diferentes grupos combinadas. En el mismo se evidenció que la combinación de dos drogas a dosis usuales produce un efecto aditivo que duplica la eficacia superando al aumento de dosis de una droga individual. La reducción de dosis permite por otra parte mejorar la tolerancia David (S. Wald, MD, Malcolm Law).

Conclusión

Las guías del ACC han reducido los puntos de corte para la definición de hipertensión y, por ende, aumentarían la prevalencia de hipertensión.

Hay varios puntos de crítica a las guías del ACC. Entre ellos podemos mencionar:

El punto de corte para indicar tratamiento farmacológico se ha fijado en 10%. Este valor surge de estimaciones indirectas. Por un lado, el estudio *SPRINT*, que hemos analizado, tomaba un punto de corte mayor 15%, estimado con el sistema de puntuación *Framingham*.

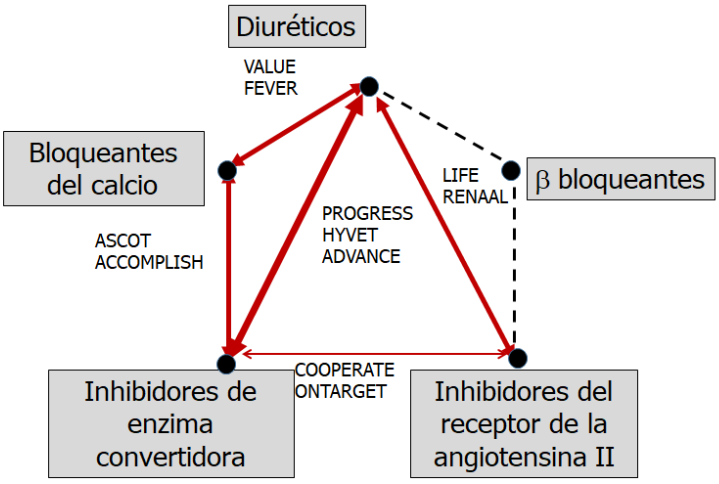
Las guías del ACC toman el sistema de puntuación con el cálculo de riesgo norteamericano empleado en hiperlipidemias, que luego analizaremos. Además, los resultados del estudio *SPRINT* no se replicaron en otros estudios como hemos expuesto en objetivos.

Es muy difícil lograr un valor menor a 130 mm hg en un paciente geronte, sobre todo si tiene aumento de la presión de pulso, pues exponemos a los pacientes a hipotensión ante el remodelado de su árbol arterial.

Probablemente las Guías europeas se adaptan más a nuestro medio y las recomendaciones parecen ser más conservadoras

En ese sentido haciendo un análisis de riesgo beneficio probablemente un objetivo de TA menor a 140 /90 mm Hg sea más razonable como sugieren las más recientes recomendaciones de la *American Family Physicians.*

Figura 6.7. *Combinaciones de drogas.*



Nota. Las líneas más gruesas indican las combinaciones más evaluadas. Las líneas discontinuas combinaciones no recomendadas

Bibliografía

Abernethy D. Calcium Chanel blockers N Engl. J Med 1999;341:1447-1456.

ACCORD Study Group. Effects of intensive blood -pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Eng J Med. 2010;362(17):1575-85.

Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021 Dec 30;385(27):2507-2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739197; PMCID: PMC9119310.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002 Dec 18;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: JAMA 2003 Jan 8;289(2):178. Erratum in: JAMA. 2004 May 12;291(18):2196. PMID: 12479763.

Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 24;375(21):2096-2098. doi: 10.1056/NEJMcibr1608564. PMID: 27959742.

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(12):CD004349

Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension - Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. N Engl J Med. 2018 Feb 8;378(6):497-499. doi: 10.1056/NEJMp1716193. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341841..

Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. Mayo Clin Proc. 2016 Jan;91(1):51-60. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019. PMID: 26763511.

Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, Messerli FH. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. Am J Med. 2017 Jun;130(6):707-719.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.004. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28109971.

Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N Engl J Med. 2010 Feb 18;362(7):590-9. doi: 10.1056/NEJMoa0907355. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089957; PMCID: PMC3066566.

Brown M. Morbility and Mortality in patients randomized to double blind treatment with a long acting Calcium channel blocker or Diuretic Lancet 2000; 356:366-71.

Brown MJ, Cruickshank JK, Macdonald TM. Navigating the shoals in hypertension: discovery and guidance. BMJ. 2012 Jan 13;344:d8218. doi: 10.1136/bmj.d8218. PMID: 22246268..

Buy Q. First Line treatment for hypertension Am Fam Phys 2010; 81: 1333.

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet. 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17355-8. Erratum in: Lancet. 2005 Feb 19;365(9460):656. PMID: 15530629.

Chen T Chronic kidney disease JAMA 2019; 322:1294

Chobanian AV. Hypertension in 2017-What Is the Right Target? JAMA. 2017 Feb 14;317(6):579-580. doi: 10.1001/jama.2017.0105. PMID: 28135357.

Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Calcium channel blockers, losartan, and the risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ 2012; 344: d8190.

Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA. 2013 Sep 4;310(9):959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182. PMID: 24002282.

Coles S, Fisher L, Lin KW, Lyon C, Vosooney AA, Bird MD. Blood Pressure Targets in Adults With Hypertension: A Clinical Practice Guideline From the AAFP. Am Fam Physician. 2022 Dec;106(6):Online. PMID: 36521481.

Dalhoff B Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for end point reduction in hypertension study LIFE Lancet 2002; 359:995.

De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. Am J Cardiol. 2010 May 15;105(10):1433-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.068. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20451690.

Devereaux R Effects of Losartan in hypertensive patients Ann Int Med 2003; 139:169

DiNicolantonio JJ, Mehta V, O'Keefe JH. Is Salt a Culprit or an Innocent Bystander in Hypertension? A Hypothesis Challenging the Ancient Paradigm. Am J Med. 2017 Aug;130(8):893-899. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.011. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28373112..

Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension. 2011 Apr;57(4):689-94. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383313.

drugs be simplified? BMJ 2012;343:d8078doi: 10.1136/bmj.d8078 (Published 13 January 2012.

Elliott W. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive Drugs a Network Meta analysis. Lancet 2007; 369:201-8.

Ellison DH, Welling P. Insights into Salt Handling and Blood Pressure. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1981-1993. doi: 10.1056/NEJMra2030212. PMID: 34788509.

Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med. 2009 Nov 26;361(22):2153-64. doi: 10.1056/NEJMra0907219. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19940300.

Eva M. Lonn, M.D., Jackie Bosch, Ph.D., Patricio López-Jaramillo, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., Lisheng Liu, M.D., Prem Pais, M.D., Rafael Diaz, M.D., Denis Xavier, M.D., Karen Sliwa, M.D., Ph.D., Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease DOI: 10.1056/NEJMoa1600175

Furberg C Nifedipine increase mortality in patients with heart disease Circulation 1995; 92:1326-31.

Goodfriend T. Angiotensin receptors and their inhibition N. Engl. J. Med. 1996; 334:25/1649-56.

Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic treatment of hypertension. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2(Suppl 2): S313-S319. doi:10.2337/dc11-s246

Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) European Heart Journal (2018) 00, 1–98

Hanson L. Randomized trial of effects of Calcium antagonist compared with Diuretic and beta blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Nordic Diltiazem study Lancet 2000; 356:359-64 789.

Hansson L Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. Lancet 1999; 354:1751-55.

Hansson L. Effect of Angiotensin converting enzyme inhibition with compared conventional therapy on cardiovascular morbidity and Mortality Lancet 1999; 353: 611-16.

Hansson L. Effects of intensive blood pressure lowering in patients with hypertension The Lancet 1998;351:1755-1762.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53.

Hilal-Dandan R. Renin and Angiotensin en Goodman & Gilman. The Pharmacological basis of therapeutics. 13ª ed. Ch 26 Page 471

Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al., Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension, JAMA Intern Med 180(4):542-551, 2020

Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, Li Q, Lackland DT, Leung AA, Anderson CAM, MacGregor GA, He FJ. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020 Feb 24;368:m315. doi: 10.1136/bmj.m315. PMID: 32094151; PMCID: PMC7190039.

Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, Taylor AA, Hau C, Klint A, Huang GD, Brophy MT, Fiore LD, Ferguson RE; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2022 Dec 29;387(26):2401-2410. doi: 10.1056/NEJMoa2212270. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36516076. *

Jackson EK Drugs Affecting Renal Excretory Function en Goodman & Gilman´s THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chap 25 page 445

James PA, Oparil S, Carter BL, 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: JAMA. 2014 May 7;311(17):1809. PMID: 24352797.

James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311:507-520.

Julius S, Kjeldsen SE,; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004 Jun 19;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9. PMID: 15207952.

Kasiske B Effects off Antihypertensive Therapy on serum lipids Ann Int Med 1995;122:13349

Kotchen TA, Cowley AW Jr, Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. N Engl J Med. 2013 Mar 28;368(13):1229-37. doi: 10.1056/NEJMra1212606. PMID: 23534562.

Kyzer J Epidemiologic review of Calcium Channel blockers Arch. Int. Med. 2001; 161: 1145.

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 May 19;338: b1665. doi: 10.1136/bmj. b1665. PMID: 19454737; PMCID: PMC2684577.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.

Lindholm L should Beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension Lancet 2005; 366:1545-53

Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. JHypertens2003; 21: 875–86

Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, Kieneker LM, Curhan GC, MacGregor GA, Bakker SJL, Campbell NRC, Wang M, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hofman A, Gansevoort RT, Cook NR, Hu FB. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Jan 20;386(3):252-263. doi: 10.1056/NEJMoa2109794. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34767706; PMCID: PMC9153854.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.

Marin MJ, Fabregues G, Rodríguez PD, y col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. Rev Argent Cardiol 80(2):121–129, 2012.

Matchtar D. systematic review comparative effectiveness of Angiotensin converting enzyme inhibitors and Angiotensin II receptor blocker for hypertension Annals Int Med. 2008; 148:16-29.

McManus RJ, Caulfield M, Williams B; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. BMJ. 2012 Jan 13;344: e181. doi: 10.1136/bmj. e181. PMID: 22246269.

Medical Research Council of Working Party on mild and to moderate Hypertension BMJ 1977;1:1437.

Messerli F. Half a Century of Hydrochlorothiazide: Facts, Fads, Fiction, and Follies the American Journal of Medicine (2011) 124, 896-899.

Messerly F Are beta blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly JAMA 1998; 279:1903

Messerly F. Body weight changes with beta blockers use Am J Med 2007; 120: 610.

Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. Arch Intern Med. 2009 Nov 9;169(20):1851-6. doi: 10.1001/archinternmed.2009.342. PMID: 19901136.

Munter P. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. CIRCULATION 2018 Jan 9;137(2):109-118.

Muth C blood pressure target in primary car BMJ 2016;352: i813.

O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Yusoff K, Iqbal R, Ilow R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med. 2014 Aug 14;371(7):612-23. doi: 10.1056/NEJMoa1311889. Erratum in: N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1267. PMID: 25119607.

Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, Damasceno A, Delles C, Gimenez-Roqueplo AP, Hering D, López-Jaramillo P, Martinez F, Perkovic V, Rietzschel ER, Schillaci G, Schutte AE, Scuteri A, Sharman JE, Wachtell K, Wang JG. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2665-2712. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27671667.

Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. Lancet 2016; 388: 2665–712.

Perkovic B Redefining blood pressure target N Engl J Med 2015; 373: 2175.

Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. Lancet. 2015 Aug 22;386(9995):801-12. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25832858.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5. Erratum in:

Lancet 2001 Nov 3;358(9292):1556. Erratum in: Lancet 2002 Jun 15;359(9323):2120. PMID: 11589932.

Psaty B Health Outcomes associated with various antihypertensive therapies JAMA 2003; 289:2534.

ReechaSofat Could NICE guidance on the choice of blood pressure lowering

Ritter M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension BMJ 2011; 342:d1673doi: 10.1136/bmj.d1673.

S Yusuf; K Teo; C Anderson; J Pogue; L Dyal; I Copland; H Schumacher; Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events The Lancet; 2008; 372: 1174.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001 Jan 4;344(1):3-10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101. PMID: 11136953..

Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisnieguez BC. ESTUDIOS NACIONALES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y FACTORES DE RIESGO en libro de Hipertensión de la SAHA capítulo 10 página 38-42.

Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med. 2008 Jan;121(1):58-65. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.038. PMID: 18187074.

Schmieder R. Renin Angiotensin system Lancet 2007; 369: 1208-19.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the elderly JAMA 1991; 265:3255-65

Simon A Incident diabetes in clinical trials Lancet 2007; 369: 1513.

SPRINT Research Group; Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Johnson KC, Kitzman DW, Oparil S, Rahman M, Reboussin DM, Rocco MV, Sink KM, Snyder JK, Whelton PK, Williamson JD, Wright JT Jr, Ambrosius WT. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1921-1930. doi: 10.1056/NEJMoa1901281. PMID: 34010531; PMCID: PMC9907774.

Staensen J, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Lancet 1997; 350:757-765.

Taler SJ. Initial Treatment of Hypertension. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):636-644. doi: 10.1056/NEJMcp1613481. PMID: 29443671.

The Seventh report of The Joint National Committee on Prevention, detection and treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289:2560.

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373:2103-16.

Therapeutic Letter Does SPRINT change our approach to blood pressure targets? January - February 2016 The University of British Columbia Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics 2176 Health Sciences Mall Vancouver, BC Canada V6T 1Z3.

Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3. PMID: 14615107.

Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.

Valente M Renal function after new treatment with Renin Angiotensin converting system blockers BMJ 2017;356:1122 doi:101136/bmj.1122

van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. 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. Eur Heart J. 2012 Aug;33(16):2088-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511654; PMCID: PMC3418510.

Vankata S, Ram MD Angiotensin receptors Blokers Am J Med 2008; 121: 656.

Viera AJ, Hawes EM. Management of mild hypertension in adults. BMJ. 2016 Nov 21;355:i5719. doi: 10.1136/bmj.i5719. PMID: 27872051.

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 Mar;122(3):290-300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038. PMID: 19272490.

Wallin D. B Adrenergic Blocking agents in the treatment of hypertension Arch. Int. Med. 1987;147:654.

Wang G. Chinese trial on hypertension in elderly Arch. Int. Med. 2000; 160:211-220.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. Published online November 13, 2017. http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/HYP.0000000000000066.

Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. Circulation. 2022 Sep 13;146(11):868-877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950927

Williams G. Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension N Engl J. Med. 1988;319:23/1518-1526

Wing L A Comparison of outcomes with Angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly N Engl J Med. 2003;348:583.

Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. Hypertension 2015; 65:54-61. doi:10.1161/.