

# *Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial no complicada basado en la evidencia disponible*

**L. M. Orte**

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## INTRODUCCION

La Medicina basada en la evidencia (MBE) se apoya fundamentalmente en los resultados de grandes ensayos terapéuticos aleatorizados, controlados, base para una práctica clínica segura y eficiente.

En este sentido, los fundamentos científicos del tratamiento antihipertensivo actual se basan en una larga serie de ensayos realizados en los últimos 30 años, en la mayoría de los casos con un diseño estadístico correcto desde el punto de vista de la MBE. Sin duda, los expertos en hipertensión han sido los primeros en medicina cardiovascular que han evaluado los efectos del tratamiento, desde los años sesenta, mediante ensayos aleatorizados con variables claras y, en la actualidad, se puede afirmar que se ha alcanzado un consenso razonable sobre un uso racional de los fármacos antihipertensivos. Las últimas recomendaciones del Joint National Committee son un buen aval de esta afirmación, ya que en su VI Informe se hace una referencia explícita a que se tiene muy en consideración la filosofía de la MBE<sup>1</sup>. Ello no impide pensar que el tratamiento antihipertensivo ha estado, y está en parte, frecuentemente basado en informaciones anecdóticas, opiniones y directrices dictadas generalmente por expertos con discutible soporte científico y, sobre todo, por la información vertida por los Laboratorios farmacéuticos.

Al menos al abordar el tema HTA, debería hacerse una primera salvadedad, y no única, a tantas afirmaciones que circulan alrededor de la MBE: no todos los ensayos controlados llegan a publicar sus resultados en las revistas científicas, y este hecho es origen de un claro sesgo en la información transmitida. Quizá el sesgo más importante en la HTA, asumido además por los propios autores y Editores, sea el de los ensa-

yos negativos, que cuentan, a pesar de un correcto diseño y por otras múltiples razones, con muchas posibilidades de no llegar a publicarse jamás. Las implicaciones que esto tiene sobre el manejo terapéutico del enfermo en general, y del hipertenso en concreto, son obvias, y han llevado a que se propugne una amnistía y la creación de un registro de ensayos no publicados<sup>2</sup>. Por su parte, la Sociedad Internacional de Hipertensión, en unión con la Organización Mundial de la Salud, va más allá en este aspecto y, pensando en futuro, han puesto en marcha un Protocolo prospectivo en el que se pretende incluir a todos los ensayos randomizados con antihipertensivos, actualmente en curso, con la posibilidad de que el análisis final pueda realizarse sobre los datos individuales<sup>3</sup>.

Hasta que llegue este prometedor futuro, los meta-análisis de los ensayos que investigan un aspecto terapéutico dado se han convertido, sin duda, en un instrumento estadístico potente, a veces excesivamente ensalzado, que permite reducir los errores aleatorios, y evitar la falta de significación estadística o los posibles sesgos de los ensayos únicos. Sin embargo, la nota de caución previa nos conduce a la sospecha de que pueden introducirse sesgos aún mayores si realmente se omiten una serie de estudios, hecho que seguro se produce en la HTA.

Todas estas disquisiciones preliminares nos llevan a una primera e importante consideración: hay que mirar con prudencia cualquier intento de «dogmatizar» sobre las recomendaciones para el tratamiento farmacológico del hipertenso, aunque estén basadas, eso sí, en la evidencia de los datos disponibles hasta la actualidad.

Además, y en el caso concreto del tratamiento antihipertensivo, uno de los mayores responsables del gasto farmacéutico global, las indicaciones últimas de fármacos deberían guiarse por conceptos basados no solo en la evidencia de un correcto control de las cifras tensionales y mejora de los objetivos finales de los ensayos, sino también en una eficiencia probada. La tendencia ineludible a contener costos en cualquier sistema sanitario público, hace que este aspecto deba tenerse muy en consideración, a

---

Correspondencia: Dr. Luis M.<sup>º</sup> Orte  
Servicio de Nefrología  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid.

pesar de ser un parámetro difícilmente valorable en sus justos términos.

Abordaremos en esta revisión, aunque de modo muy sucinto, los principales argumentos basados en evidencias, que obligan a una actitud intervencionista frente al control de la HTA, así como las razones que tenemos en la actualidad para elegir, desde este punto de vista, un determinado fármaco para el control del hipertenso esencial no complicado.

## RAZONES PARA UNA INTERVENCION

### Riesgos de no tratar

El aumento del riesgo cardiovascular, a largo plazo, inducido por una tensión arterial no controlada y progresivamente elevada, es claro, al menos sobre el riesgo de padecer un ACVA o enfermedad coronaria. Este hecho fue conocido ya desde los primeros estudios epidemiológicos realizados acerca de la HTA, antes de la disponibilidad de fármacos eficaces, y sobre grupos de enfermos con cifras severas; grupos pequeños en número, pero significativos por las consecuencias y enseñanzas que transmitieron. En el más conocido de ellos, Perera siguió hasta su muerte a 500 enfermos con tensión arterial diastólica casual igual o mayor de 90 mmHg; la edad media al comienzo era de 32 años, y la supervivencia media de 20 años, falleciendo la mayoría de los pacientes con importante afectación cardiovascular<sup>4</sup>.

A estos grupos de hipertensos no tratados se les pueden añadir aquellos que sirvieron como población control en los ensayos terapéuticos de los años 1960-1980 ya que, aunque estos estudios no se diseñaron específicamente para investigar la evolución natural de la HTA, sus datos pueden ayudar para definir el curso de la enfermedad no tratada. Desde los primeros informes del Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents ya se advirtió del riesgo que corría este grupo control; en un período inferior a 3 años, al menos un 40% de los pacientes con tensión arterial diastólica entre 115 y 129 mmHg, inicialmente sin daño orgánico severo, desarrollaron complicaciones<sup>5</sup>. Este dato fue confirmado con posterioridad en grupos con diastólicas entre 90-114 mmHg, cifras consideradas leves-moderadas, en los que el riesgo de desarrollar un evento mórbido fue del 55% a los 5 años<sup>6,7</sup>. Tendencia corroborada también, aunque para una tensión arterial diastólica igual o inferior a 100 mmHg en el Australian Therapeutic Trial<sup>8</sup>, Oslo Trial<sup>9</sup> y MRC<sup>10</sup>.

Estudios epidemiológicos estadísticos a gran escala han confirmado con posterioridad esta relación. MacMahon publicó en 1990 un meta-análisis de

todos los estudios observacionales disponibles, en los que se relacionaba la elevación de las cifras diastólicas con la incidencia de ACVA y enfermedad coronaria<sup>11</sup>. En los 9 estudios analizados, unos 420.000 pacientes fueron seguidos durante un período entre 6-25 años, y se describieron un total de 599 ACVAS fatales y 4.260 muertes por enfermedad coronaria. Los resultados globales demostraron una «*asociación positiva, directa, continua y aparentemente independiente*» entre la tensión arterial diastólica y el riesgo cardiovascular fatal, asociación que incluso se reforzaba al aplicar un factor corrector basado en tres tomas de tensión a lo largo de 4 años, y para la que «*no hay evidencia de un determinado nivel por debajo del cual niveles inferiores de diastólica no se asocien con un riesgo menor de ACVA o enfermedad coronaria*». En este estudio, además, se estimó que la diastólica persistentemente elevada por encima de 5 mmHg se asocia con al menos una elevación del riesgo de ACVA del 34%, y de un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 21%<sup>11</sup>.

Aparentemente, las asociaciones eran similares en un amplio intervalo de valores de presión arterial, para varones y mujeres, y para episodios mortales y no mortales. Sin embargo, otros análisis han sugerido que la asociación de ACVA y cifras elevadas de tensión arterial puede ser mayor entre los jóvenes que entre individuos de mayor edad<sup>12</sup>. Estudios observacionales recientes, llevados a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o infarto de miocardio, han revelado también asociaciones directas entre los valores de la presión arterial y el riesgo de ACVA recurrentes<sup>13</sup>, así como con la muerte tardía por enfermedad coronaria tras un infarto de miocardio<sup>14</sup>. Además, se ha demostrado que la tensión arterial está directamente relacionada con el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca<sup>15</sup> y enfermedad renal<sup>16</sup>.

Otro tanto podemos decir de la tensión arterial sistólica aislada, identificada claramente como un marcador de enfermedad cerebrovascular en el anciano, y que incluso es considerada un predictor más preciso de riesgo cardiovascular que la diastólica en todos los adultos, como demostró el estudio MRFIT en 316.000 varones con un seguimiento medio de 12 años<sup>17</sup>. Sin embargo, el elevado grado de colinealidad de las tensiones arteriales sistólica y diastólica hace difícil determinar la contribución real independiente de cada componente para el riesgo futuro.

### Beneficios de tratar

Hay una considerable evidencia experimental, epidemiológica y clínica que indica que la reducción de

la presión arterial elevada es beneficiosa, particularmente en pacientes con un riesgo elevado<sup>18</sup>. Este beneficio se concreta en una protección ante múltiples complicaciones: posible aparición de ACVA, insuficiencia cardíaca, ataques coronarios, progresión de la insuficiencia renal, progresión a formas más severas de HTA, y mortalidad por cualquier causa<sup>19</sup>.

A pesar de este efecto positivo global, el beneficio más constante del tratamiento antihipertensivo crónico se refiere especialmente al ACVA, y ello a pesar de que la reducción del riesgo es muy modesta en hipertensos jóvenes con cifras de tensión arterial leves-moderadas<sup>20</sup>. Más controvertido es el beneficio que se puede conseguir con el tratamiento de la HTA que aparece en las dos primeras semanas de evolución de un ACVA isquémico o hemorrágico. Las recomendaciones oficiales para manejar esta última situación clínica son poco consistentes, ya que están basadas en argumentos teóricos y descripciones de casos individuales, y no en ensayos de intervención amplios<sup>21</sup>.

Al menos parcialmente, y como resultado de una mejoría en el control de la HTA, se ha observado un descenso progresivo de la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en los EE.UU., mayor como se ha comentado en la mortalidad por ACVA. Descenso de mortalidad en estas dos enfermedades a su vez mayor que el observado en otras enfermedades no cardiovasculares, e independiente del sexo o raza. La explicación para este comportamiento no ha sido aclarada; sin embargo, la contribución global del control de múltiples factores de riesgo, incluyendo el propio control de la tensión arterial, parece explicar al menos la mitad de este descenso, según datos del Framingham Heart Study<sup>22</sup>. Más de la mitad del descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria en la mujer, y entre el 30-50% del descenso en el hombre, se podría atribuir a mejoría en los factores de riesgo, incluyendo reducciones en la obesidad, HTA, tabaco e hipercolesterolemia. El efecto del tratamiento de la HTA fue una parte importante de la reducción global del riesgo, con una reducción del 60% en el riesgo a 10 años (mortalidad por enfermedad cardiovascular) entre los HTA tratados, frente a los no tratados<sup>23</sup>.

Los beneficios del tratamiento de la HTA maligna fueron fácilmente demostrados con prontitud, en los primeros estudios epidemiológicos, y sobre todo a la vista de la predecible, relativamente breve, y uniformemente fatal evolución en pacientes no tratados. La supervivencia de esta entidad clínica al año, sin tratamiento, era solo del 10-20%<sup>24</sup>, porcentaje que sin embargo sube hasta más del 70 % a los 5 años en aquellos hipertensos malignos tratados con los fármacos actuales<sup>25,26</sup>.

Hasta la actualidad, durante los últimos 30 años, los ensayos terapéuticos controlados han incluido enfermos con diastólicas tan bajas como 90 mmHg. No hay dudas sobre la protección frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular, que se consigue con la reducción de los niveles de tensión arterial que empiezan en o se encuentran por encima de los 100 mmHg. Sin embargo, hay dudas sobre el beneficio que se obtiene cuando la tensión arterial considerada son los 90-95 mmHg<sup>27</sup>. Discrepancias que han llevado a considerar, en este último grupo de hipertensos, el tratamiento prioritario de otros factores de riesgo más allá del control mismo de las cifras tensionales, y todo ello en el cada vez más asumido contexto de considerar a la HTA como una enfermedad multirriesgo.

Existe evidencia acumulada, con datos de ensayos clínicos múltiples, randomizados, y controlados con placebo, de que un adecuado control de la tensión arterial puede llevar a un enlentecimiento en la progresión de las cifras tensionales. En una reciente revisión, Moser refiere que el número de enfermos cuya HTA progresó desde sus cifras iniciales a formas más severas fue solo de 95/13.389 HTA tratados, frente a 1.493/13.342 enfermos en el grupo placebo<sup>28</sup>.

En hipertensos mayores de 60 años, sin otra enfermedad, y en comparación con pacientes más jóvenes, hay una evidencia fuerte, consistente y convincente de que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos, betabloqueantes y/o hipotensores de acción central, es altamente eficaz en el control de su elevada morbi-mortalidad cardiovascular<sup>29,30</sup>. En esta población, solo es necesario tratar a 18 hipertensos, durante 5 años, para prevenir un episodio cardiovascular, fatal o no-fatal, a 43 pacientes para prevenir un ACVA, y a 61 para prevenir un episodio coronario<sup>29</sup>. Es necesario tratar a 15 pacientes con HTA sistólica aislada, durante 5 años, para prevenir un episodio cardiovascular<sup>29</sup>. En el grupo de hipertensos ancianos, el tratamiento de la HTA se ha asociado con un beneficio específico aún mayor sobre el posible desarrollo de cardiopatía isquémica<sup>31</sup>. Sin embargo, el costo de esta actuación en términos económicos y de efectos sobre la calidad de vida es desconocido; además, la estimación del beneficio o riesgo de tratar a estos hipertensos, derivada de los ensayos realizados hasta la actualidad, con sujetos altamente seleccionados, no puede generalizarse en la práctica clínica.

### ¿Qué antihipertensivo usar en primera línea?

Las guías oficiales para el tratamiento, farmacológico o no farmacológico, de la HTA se han venido

publicando desde 1977, siendo revisadas periódicamente en función de las evidencias disponibles. No transmiten grandes dudas sobre el esquema terapéutico global a emplear, cuando iniciar el tratamiento farmacológico, que fármaco elegir ante situaciones comórbidas asociadas, o como ir asociando fármacos de modo escalonado. Sin embargo, a pesar del importante avance en el desarrollo e investigación de nuevas drogas a lo largo de los últimos 20 años, sigue manteniéndose una gran controversia sobre que fármaco elegir como primera elección en el tratamiento de la HTA Esencial no complicada. Dudas parcialmente despejadas al hacer una revisión sistemática de la evidencia disponible en la literatura.

### **Fármacos clásicos: diuréticos y betabloqueantes**

Los resultados conjuntos de ensayos controlados previos, que incluyen alrededor de 47.000 hipertensos tratados, han demostrado que los esquemas terapéuticos a base de diuréticos y betabloqueantes producen gran parte del beneficio que, desde el punto de vista epidemiológico, se espera del descenso de la tensión arterial alcanzado<sup>32,33</sup>. Una reducción neta de cinco milímetros de mercurio en la diastólica habitual se asoció a una disminución del riesgo de ictus del 38%, y a una disminución del riesgo de enfermedad coronaria del 16%. Las reducciones proporcionales del riesgo de estos episodios eran muy similares para cualquier nivel de cifras tensionales, así como independiente de la edad, y de los antecedentes de enfermedad cerebrovascular. La magnitud del beneficio absoluto del tratamiento con estos fármacos varió en proporción directa al antecedente de riesgo acumulado.

Conclusiones similares se alcanzan en un reciente meta-análisis, en el que se afirma que los diuréticos, sobre todo a bajas dosis, y los betabloqueantes deben ser los antihipertensivos de elección en el tratamiento inicial de la HTA, ya que reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte prematura<sup>19</sup>.

En los ensayos que estudian el efecto comparado de diuréticos frente a betabloqueantes, no se han referido diferencias significativas entre estos fármacos sobre los riesgos de incidencia de ACVA y enfermedad coronaria<sup>10,34-36</sup>. Sin embargo, aún cuando en estos ensayos participaron un elevado número de hipertensos, les faltó la potencia estadística adecuada, incluso en combinación, para determinar de manera fiable diferencias entre estos grupos farmacológicos, modestas, pero potencialmente importantes.

Este beneficio sobre el control de las cifras tensionales puede verse oscurecido por el efecto per-

judicial de estos fármacos, diuréticos y betabloqueantes, sobre el perfil lipídico, claramente negativo con respecto al que inducen los inhibidores del enzima de conversión (IECAs), vasodilatadores y alfabloqueantes<sup>37</sup>.

Otro tema diferente, fuera del enfoque restringido de este artículo, es el conocido efecto beneficioso que tienen los betabloqueantes en el tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. Los resultados de varios ensayos indican que, en los pacientes con historia de infarto de miocardio, los betabloqueantes reducen el riesgo de reinfarcto y de muerte cardiovascular en una cuarta parte aproximadamente<sup>38</sup>, y en los pacientes con insuficiencia cardíaca disminuyen el riesgo de muerte cardiovascular aproximadamente en la misma proporción<sup>39</sup>. Estos efectos son algo mayores de lo que cabría esperar de la modesta disminución de la presión arterial, y podrían reflejar, por tanto, efectos cardioprotectores independientes.

En contra de los betabloqueantes está la demostración de una disminución de su efecto antihipertensivo, mayor que la observada con vasodilatadores y diuréticos, en el caso de que el hipertenso sea tratado simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos, grupo farmacológico frecuentemente utilizado en patología de presentación común en el hipertenso<sup>40</sup>.

### **Nuevas clases de antihipertensivos**

La mayoría de los nuevos antihipertensivos, en las dosis típicamente recomendadas, producen descensos de la tensión arterial similares a los conseguidos por los diuréticos o betabloqueantes<sup>41</sup>. Sin que sus resultados puedan ser extrapolables a la generalidad de los hipertensos, en una revisión reciente de todos los ensayos publicados sobre la influencia de los fármacos antihipertensivos en el ritmo circadiano, los IECAs y calcioantagonistas, tampoco aportan diferencias significativas en el control tensional nocturno, en el perfil del ritmo circadiano, frente a los betabloqueantes<sup>42</sup>.

Hasta la actualidad hay pocos datos publicados sobre los efectos de las nuevas clases de antihipertensivos (IECAs, calcioantagonistas y alfabloqueantes), sobre el riesgo de ACVA y enfermedad coronaria en hipertensos no complicados. Los escasos ensayos aleatorizados finalmente publicados no han conseguido demostrar, ni individualmente ni en combinación, diferencias significativas en la prevención del riesgo entre tratamiento activo y placebo<sup>41,43</sup>, o entre los grupos en tratamiento activo<sup>44,45</sup>. Recientemente el estudio SYST-EUR sí ha demostra-

do una reducción significativa del riesgo de ACVA, del orden del 40-50%, en hipertensos distribuidos aleatoriamente a tratamiento con Nifedipina o Nirendipina<sup>46</sup>.

Los IECAs son más potentes que los betabloqueantes y diuréticos en la reducción del índice de masa ventricular izquierda, efecto que no depende solo del descenso de tensión arterial o de la duración del tratamiento farmacológico, sino que tiene que ver directamente con un efecto de clase<sup>47</sup>. Este indudable beneficio, conseguido también por los calcioantagonistas, aunque en menor medida, permite predecir que estos grupos farmacológicos emergerán en un próximo futuro como candidatas a ser antihipertensivos de primera línea en el tratamiento de estos pacientes.

Hecha esta afirmación, no debe interpretarse como una descalificación actual de estos importantes grupos de fármacos, pero sí que está aún por demostrar su eficiencia en un grupo de hipertensos mayoritario, como es el de la HTA Esencial leve-moderada no complicada.

Por supuesto, nadie duda que los IECA sí han probado, de modo evidente, su efecto beneficioso sobre pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca asociada, habiéndose demostrado con ellos una disminución de la mortalidad cardiovascular y morbilidad relacionada con la insuficiencia cardíaca<sup>19,48</sup>, así como sobre el riesgo de infarto de miocardio<sup>49</sup>; efecto este último también demostrado de modo definitivo para los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropirimidínicos<sup>19</sup>.

Los IECAs tienen un conocido efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía diabética<sup>50</sup>, y sobre la proteinuria en comparación con otros antihipertensivos y ante un descenso similar de las cifras tensionales<sup>51</sup>.

Hasta cierto punto, la práctica de la Medicina, y más la elección del tratamiento farmacológico idóneo para el control inicial de la HTA, estará siempre envuelta en la toma de decisiones en ausencia de una completa certeza. Sin embargo, una aproximación a la práctica clínica basado en la literatura, o basado en la evidencia, puede ayudar a reducir el elemento de incertidumbre hasta los límites del conocimiento actual, y así promover el mejor cuidado posible para cada paciente.

En años recientes, se han puesto en marcha nuevos ensayos aleatorizados controlados, y se están planeando otros muchos, en un esfuerzo por conseguir datos más fiables de los efectos de estos fármacos sobre la morbimortalidad cardiovascular en varias poblaciones de hipertensos. En un futuro no lejano vamos a ser bombardeados por acrónimos varios, como ALLHAT, HOPE, CONVINCENCE, STOP-2,

HOT, ELSA... y tantos otros, que hacen referencia a ensayos de fármacos cuyas conclusiones pueden ser más clarificadoras al respecto, que las evidencias referidas en esta revisión. Ensayos diseñados básicamente con dos grandes objetivos: comparar los efectos de los nuevos frente a los viejos fármacos utilizados en el tratamiento del hipertenso, y valorar el efecto de las nuevas drogas frente a un grupo control de no tratados o menos activamente tratados. La inclusión de la mayoría de estos ensayos en un proyecto más ambicioso, como es el promovido por la International Society of Hypertension<sup>3</sup>, seguro que conducirá en el horizonte del año 2003 a clarificar la contribución real de cada fármaco al mejor tratamiento del hipertenso.

## BIBLIOGRAFIA

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.
2. Horton R: Medical Editors Trial Amnesty. *Lancet* 350: 756, 1997.
3. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. *J Hypertens* 16: 127-137, 1997.
4. Perera GA: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1: 33-42, 1955.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 202: 116-122, 1967.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213: 1143-1152, 1970.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease. *Circulation* 45: 991-1004, 1972.
8. Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1: 1261-1267, 1980.
9. Helgeland A: Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 669: 725-732, 1980.
10. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *BMJ* 291: 97-104, 1985.
11. MacMahon S, Peto R, Cutler J y cols.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990.
12. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 346: 1647-1653, 1995.
13. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G y cols.: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 313: 147, 1996.

14. Flack JM, Neaton J, Grimm R y cols.: Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 92: 2437-2445, 1995.
15. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M: Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. *N Eng J Med* 287: 781-787, 1972.
16. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL y cols.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Eng J Med* 334: 13-18, 1996.
17. Neaton JD, Wentworth D, Sherwin R y cols.: Comparison of 10 year coronary and cerebrovascular disease mortality rates by hypertensive status for black and non-black men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)[Abstract]. *Circulation* 80 (Suppl. II): II300, 1989.
18. MacMahon S, Rodgers A, Neal B, Chalmers J: Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 29: 537-538, 1997.
19. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS y cols.: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-745, 1997.
20. Gueyffier F, Froment A, Gouton M: New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens* 10: 1-8, 1996.
21. Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Blood Pressure Management in Acute Stroke. Part I: assessment of trials designed to alter blood pressure. In: Marlow C, van Gijn J, Sandercock P, Candelise L, Langhorne P (eds.). Stroke Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews (updated December 1997). The Cochrane Collaboration; Issue I. Oxford: Updated software; 1998.
22. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB: Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 143: 338-350, 1996.
23. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB: Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. *Circulation* 93: 697-703, 1996.
24. Dustan HP, Schneckloth RE, Corcoran AC, Page IH: The effectiveness of long term treatment of malignant hypertension. *Circulation* 18: 644-651, 1958.
25. Lip GYH, Beevers M, Beevers DG: Complications and survival of 315 patients with Malignant-phase Hypertension. *J Hypertens* 13: 915-924, 1995.
26. Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, Lovell HG: Accelerated hypertension - patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. *Q J Med* 86: 485-493, 1993.
27. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J: Does drug treatment improve survival? Reconciling the trials in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 13: 805-811, 1995.
28. Moser M, Hebert PR: Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 27: 1214-1218, 1996.
29. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C: Hypertension in the elderly: Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 272: 1932-1938, 1994.
30. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M: Antihypertensive drug therapy in the elderly. In: Gueyffier F, Lau J, Mulrow CD (eds.). Hypertension Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews (updated December 1997). The Cochrane Collaboration; Issue I. Oxford: Updated software; 1998.
31. MacMahon S, Rodgers A: The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 15: 967-978, 1993.
32. Collins R, Peto R, MacMahon S et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-839, 1990.
33. MacMahon S, Rodgers A: The effect of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Med Biol* 4: 265-271, 1993.
34. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults. Principal results. *BMJ* 304: 405-412, 1992.
35. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomised trial treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 3: 379-392, 1985.
36. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeld D: Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men. Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 5: 561-576, 1987.
37. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil SN, Louis TA: Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 122: 133-141, 1995.
38. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P: Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27: 335-371, 1985.
39. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S: Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomised controlled trials. *Eur Heart J* 18: 560-565, 1997.
40. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 121: 289-300, 1994.
41. Neaton JD, Grimm RHJ, Prineas RJ y cols.: Treatment of Mild Hypertension Study. Final Results. *JAMA* 270: 713-724, 1993.
42. Voogel AJ, Van der Meulen JH, Van Montfrans GA: Effects of antihypertensive drugs on the circadian blood pressure profile. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: 463-469, 1996.
43. Materson B: Department of Veteran Affairs single drug therapy of hypertension: final results. *Am J Hypertens* 8: 189-192, 1993.
44. Study Group on Long-Term Antihypertensive Therapy. A 12-month comparison of ACE-inhibitor and CA-antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension-The GLANT Study. *Hypertens Res* 18: 235-244, 1995.
45. Borhani N, Mercuri M, Borhani P y cols.: Fianlas outcome results of the Multicentre Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 276: 785-791, 1996.
46. Staessen J, Fagard R, Thijs L y cols. for the SYST-EUR Study Group: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-764, 1997.
47. Schmieder R, Martus P, Klinbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 275: 1507-1513, 1996.
48. Garg L, Yusuf S: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 273: 1450-1456, 1995.
49. Lonn EM, Yusuf S, Jha P y cols.: Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 90: 2056-2067, 1994.
50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 329: 1456-1462, 1993.
51. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974, 1995.