
Tratamiento de la hipertensión arterial

R. Lezaun

RESUMEN

La hipertensión arterial es una de las principales causas de morbi-mortalidad y en la actualidad existe evidencia clínica suficiente que permite asegurar que un tratamiento adecuado puede cambiar radicalmente su historia natural, esto es: reducción de los accidentes vasculares cerebrales, de los eventos coronarios, etc.

Los beneficios de un tratamiento correcto se extienden desde los hipertensos jóvenes hasta los ancianos, sin embargo para obtener resultados óptimos la hipertensión arterial no debe ser considerada sólo como una cifra anormal, sino en conjunto con otros factores -estilo de vida, repercusión visceral, etc- lo que ayudará a establecer la magnitud del problema y en consecuencia a diseñar una estrategia terapéutica eficaz.

El tratamiento de la hipertensión arterial debe iniciarse siempre con el análisis de los estilos de vida anormales y su corrección mediante actuaciones no farmacológicas: tratamiento de la obesidad, corrección de hábitos dietéticos, etc. El tratamiento farmacológico debe considerar siempre la posible presencia de enfermedades concomitantes con el fin de utilizar el fármaco hipotensor que no las empeore y en la población anciana hipertensa este aspecto y los efectos secundarios farmacológicos, deberán ser especialmente vigilados.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Tratamiento farmacológico. Fármacos hipotensores.

ABSTRACT

High blood pressure is one of the principal causes of morbi-mortality and at present there is enough clinical evidence to be able to ensure that an adequate treatment can radically change its natural history, that is: reduction of cerebral vascular accidents, coronary events, etc.

The benefits of a correct treatment extends from young people with hypertension to the elderly. Nonetheless, in order to obtain optimum results hypertension should not be considered as an anomalous figure, but as part of an ensemble with other factors -lifestyle, visceral repercussion, etc.- that will help to establish the magnitude of the problem and thus to design an efficient therapeutic strategy.

The treatment of hypertension should always start with the analysis of abnormal lifestyles, and correction by means of non-pharmacological interventions: treatment of obesity, change of dietary habits, etc. Pharmacological treatment should always consider the possible presence of concomitant illnesses with the aim of employing a hypertensive drug that will not make these worse, and with the hypertense elderly population a special watch should be kept out for this factor as well as pharmacological secondary effects.

Key words: High blood pressure. Pharmacological treatment. Antihypertensive drugs.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 1): 91-101.

Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra.

Correspondencia:
Román Lezaun Burgui
Servicio de Cardiología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31003 Pamplona
Tfno: (948) 422158

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad ampliamente extendida que contribuye de forma notable a la morbilidad y mortalidad en los países industrializados. Un diagnóstico correcto y un tratamiento apropiado disminuirían muy significativamente los problemas cardiovasculares de la edad adulta. En torno al 95% de los pacientes con HTA presentan la forma esencial o primaria, en cuya patogénesis están involucrados diferentes mecanismos y ello ha llevado a un uso racional de diferentes enfoques terapéuticos en los que el empleo concreto de unos fármacos ofrece mejores resultados que el uso de otros. Por otra parte, sólo un pequeño grupo de pacientes con HTA presentan la forma secundaria; su identificación proporciona un abordaje directo de la causa de la HTA y por tanto su curación.

El diagnóstico de HTA ha estado basado en la demostración de una presión arterial por encima de un determinado rango, sin embargo, aunque esta medida identifica a pacientes con un riesgo superior de accidentes cardiovasculares, un enfoque más moderno debería contemplar la anomalía cardiovascular resultante de la HTA y en base a ello establecer un pronóstico y un tratamiento más exacto. Por tanto, el enfoque del tratamiento de la HTA debe dirigirse a descender una cifra anormalmente elevada de HTA, pero entendiendo que la enfermedad representa una anomalía vascular y que el objetivo final es prevenir las complicaciones cardiovasculares y no sólo descender la tensión arterial (TA).

La HTA es un factor independiente de riesgo cardiovascular¹⁻³: accidente vascular cerebral, enfermedad isquémica coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, aneurisma de aorta, etc. Existe amplia evidencia de que la morbilidad y mortalidad cardiovascular en relación con la HTA pueden ser reducidas con un tratamiento antihipertensivo adecuado^{4,6}. En un metaanálisis de 14 estudios randomizados⁵ se observó una reducción de la morbi-mortalidad tanto para accidentes cerebrovasculares como de enfermedad coronaria isquémica.

Cuando un paciente, finalmente, es diagnosticado de HTA:

1. El objetivo terapéutico será descender la TA a valores por debajo de 140/90.
2. El ámbito terapéutico es determinado por el perfil del paciente (edad, sexo, riesgo cardiovascular, enfermedades concomitantes, repercusión visceral).
3. Cuando existe repercusión visceral o hay otros factores de riesgo asociados, el tratamiento farmacológico debe perseguir disminuir la TA por debajo de 140/90.
4. Los tratamientos farmacológicos requieren la vigilancia de aparición de posibles efectos secundarios, los cuales disminuirán la adherencia al tratamiento.
5. En pacientes con HTA no superior a 160/95 se deberá intentar el control con medidas generales: dieta, cambio de estilo de vida, etc..., antes que comenzar el tratamiento farmacológico.
6. Antes de comenzar un tratamiento, se deberá organizar un plan a fin de conseguir una colaboración total por parte del paciente.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Multiplicidad de factores medio ambientales pueden contribuir en la elevación de la TA en pacientes hipertensos, por lo tanto, un cambio en el estilo de vida puede conseguir un descenso de la TA en un número muy importante de pacientes, o bien puede prevenir la aparición de HTA en otros (Tabla 1).

Reducción del peso

La reducción del peso en pacientes obesos se asocia con una reducción de las cifras de TA (7,8). Por cada Kg de disminución del peso, se puede anticipar que la TA disminuirá en 1,6 y 1,3 mmHg para las presiones sistólica y diastólica. El cálculo del Índice de Masa Corporal (Kg/m^2) nos permitirá estimar la existencia o no de sobrepeso. Valores por encima de 25 Kg/m^2 son indicativos de sobrepeso.

Tabla 1. Eficacia relativa de medidas no farmacológicas en el control de la TA⁷.

	Reducción TA	Protección Coronaria
Control peso	+++	++
Reducción ingesta de alcohol	+++	+
Restricción de sal	++	?
Ejercicio físico	++	++
Dieta vegetariana	+	++
Dieta pescado	+	+++ ^d
Supresión de tabaco		+++

Restricción de ingesta de sal

Las necesidades diarias de sodio son solamente de 2,4 g, dependiendo del nivel de actividad física, y sin embargo, en los países occidentales la media de ingesta diaria oscila entre 8-15 g. Varios estudios⁸ han demostrado que la restricción de sodio en la dieta es una medida eficaz en el control de la TA, siendo una medida especialmente útil en pacientes mayores, dado que a veces su capacidad renal de excreción de sodio está disminuida. No obstante, el sabor para algunas personas es una característica fundamental de la dieta, de manera que la adherencia a la reducción de ingesta de sodio puede ser difícil, por ello el objetivo en esas personas puede ser reducir la ingesta a 5-6 g/día. Además de la preparación de la comida sin sal y la supresión del salero sobre la mesa, es muy aconsejable un consejo dietético en el que se consideren aspectos culturales y geográficos en lo referente al contenido de sal de diferentes alimentos, etc. Un alternativa que puede ser eficaz es la sustitución del cloruro sódico por el cloruro potásico, pero teniendo presente que su sabor no es idéntico.

Ejercicio físico

El ejercicio físico practicado de forma regular no sólo produce un descenso de la presión arterial, sino que tiene una influencia favorable sobre otros factores de riesgo cardiovasculares, incrementando las lipoproteínas de alta densidad, normalizando el peso corporal y favoreciendo la supresión del tabaco⁹. El ejercicio físico no

debe ser extremo y es muy aconsejable sea dinámico (pasear, nadar, bicicleta, etc). Es desaconsejable la práctica de ejercicios isométricos, puesto que conlleva importantes elevaciones de la TA durante tales esfuerzos.

Restricción del alcohol

La reducción de la ingesta de alcohol contribuye al descenso de la TA. La ingesta moderada de alcohol (no más de 20 g) parece por otra parte tener efectos beneficiosos^{10,11}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El comienzo de un tratamiento farmacológico en un paciente hipertenso está indicado cuando la TA supera 160 mmHg de presión sistólica y/o 95-100 mmHg de presión diastólica, o no se consigue una reducción adecuada de la TA con las medidas generales antes mencionadas durante tres meses, esto es TA inferior a 140/90¹², o hay evidencia de repercusión visceral con TA superior a 140/90, o hay presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular (Diabetes, Hiperlipidemia, etc).

El objetivo terapéutico de acuerdo con la OMS¹³ será:

- Conseguir una TA inferior a 140/90 para pacientes con HTA sistólica y diastólica.

- Conseguir una TA de 120-130/80 mmHg para pacientes jóvenes con HTA moderada.

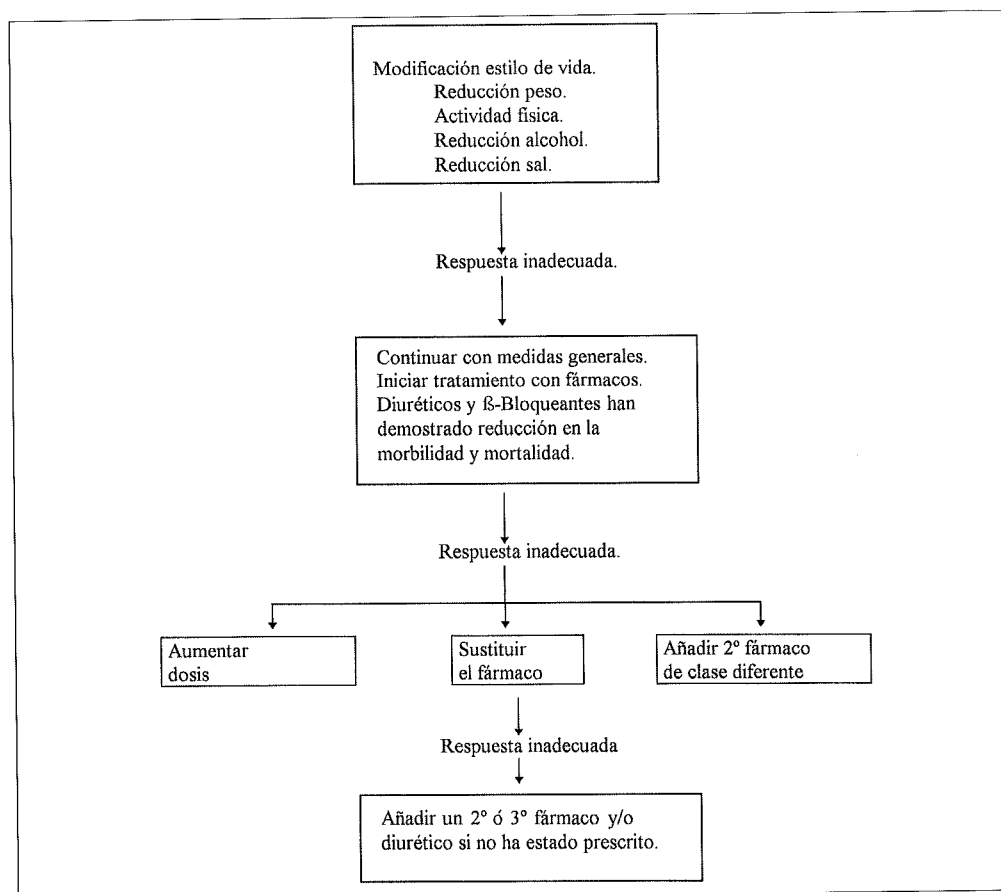


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la HTA recomendado por el VI INC¹².

– Conseguir una TA de 140 mmHg para pacientes con HTA sistólica.

Para mantener el máximo grado de adherencia al tratamiento farmacológico deben tenerse en cuenta también algunos aspectos:

- Eficacia del fármaco.
- Efectos secundarios.
- Siempre que sea posible, emplear monoterapia.
- En caso de combinaciones de fármacos (doble y múltiples), emplear instrucciones claras y sencillas.
- No empeorar, si existen, otros factores de riesgo.
- No empeorar, si existe, una enfermedad concomitante.

En cualquier caso, siempre es aconsejable comenzar con monoterapia (Fig. 1), teniendo presente la coexistencia o no de otras enfermedades que puedan ser agravadas por el fármaco prescrito (Tabla 2), con la dosis más baja posible y con una adecuada estratificación del riesgo (Tabla 3)¹².

DIURÉTICOS

Los diuréticos se encuentran entre los fármacos más antiguos en el tratamiento de la HTA. Junto con los β-Bloqueantes son los únicos fármacos que han demostrado una reducción en la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Son fármacos relativamente baratos comparados con otros antihipertensivos; su

Tabla 2. Consideraciones individualizadas del tratamiento antihipertensivo en relación con enfermedades concomitantes y tipo de fármaco a emplear.

INDICACIÓN	FÁRMACO
Diabetes Mellitus (tipo 1) con proteinuria Insuficiencia cardíaca HTA sistólica aislada Infarto de miocardio	IECA IECA, Diuréticos Diuréticos, Ca-Antagonistas IECA
Pueden tener efectos favorables en enfermedades concomitantes	
Angina Fibrilación auricular Taquicardia auricular Diabetes con proteinuria Diabetes tipo II Dislipemia Temblor esencial Insuficiencia cardíaca Hipertiroidismo Migraña Osteoporosis Prostatismo Insuficiencia renal	β -bloqueantes, Ca-Antagonistas β -bloqueantes, Ca-Antagonistas β -bloqueantes, Ca-Antagonistas IECA, Ca-Antagonistas Diuréticos β -bloqueantes β -bloqueantes Carvedilol, Losartan β -bloqueantes β -bloqueantes Tiazidas β -bloqueantes IECA.
Pueden tener efectos indeseables sobre enfermedad concomitante	
EPOC Depresión Diabetes Mellitus (I y II) Dislipemias Gota Insuficiencia cardíaca Hepatopatía Arteriopatía periférica Insuficiencia renal Embarazo	β -bloqueantes β -bloqueantes β -bloqueantes Altas dosis de diuréticos β -bloqueantes Diuréticos Diuréticos β -bloqueantes excepto Carvedilol Labetalol, Metildopa β -bloqueantes Ahorradores de K ⁺ IECA

Tabla 3. Estratificación del riesgo y tratamiento de la HTA.

Fases de la TA	Riesgo Grupo A (No Factores de riesgo ni repercusión visceral ni enfermedad cardiovascular)	Riesgo Grupo B (Al menos 1 factor de riesgo no incluyendo Diabetes. No repercusión visceral ni enfermedad cardiovascular)	Riesgo Grupo C (Repercusión visceral + Enfermedad cardiovascular + Diabetes)
Nivel alto de la normalidad (130-139/85-89)	Modificación estilo de vida	Modificación estilo de vida	Tratamiento farmacológico
NIVEL 1 (140-159/90-99)	Modificación estilo de vida (12 meses)	Modificación estilo de vida (6 meses)	Tratamiento farmacológico
NIVEL 2 y 3 $\geq 160 \geq 100$	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico

efecto secundario más notable, la hipopotasemia o hiperpotasemia, según qué clase de diurético se emplee, no deben contraindicar su uso como fármacos de primera línea.

Los diuréticos inhiben la reabsorción en el túbulo contorneado proximal (Tiazidas, Indapamida), en la porción ascendente del asa de Henle (Furosemida, Bumetamida, Ácido Etacrínico), o en el túbulo contorneado distal y túbulos colectores (Espiro lactona, Triamterene, Amiloride). Las Tiazidas y diuréticos de asa aumentan la excreción urinaria de potasio pudiendo producir hipopotasemia. Por el contrario, Espiro lactona, Amiloride y Triamterene son ahorradores de potasio y pueden producir hiperpotasemia.

El efecto antihipertensivo a largo plazo de los diuréticos, más que con la deplección de volumen, puede estar relacionado con la atenuación de la respuesta vascular a estímulos presores, quizás como una disminución del grosor de la pared y del contenido en sodio, lo que produciría una disminución del calcio libre intracelular.

Los diuréticos pueden aumentar la resistencia a la insulina y descompensar una diabetes en pacientes susceptibles, así como incrementar los niveles de colesterol y triglicéridos¹⁵.

BLOQUEANTES ADRENÉMICOS

La influencia del sistema nervioso simpático en la patogénesis de la hipertensión, llevó al desarrollo de sustancias cuyo efecto farmacológico era la reducción del tono

simpático. Ello se conseguía: a) por fármacos con acción central primaria (Alfa Metildopa, agonistas de los receptores imidazólicos, Guanetidina, Clonidina, Rilmenidina y Guanfacina); b) bloqueantes adrenérgicos de acción central y periférica (Reserpina, Urapidil e Indoramin) y c) bloqueantes adrenérgicos periféricos alfa y beta.

En la actualidad los fármacos más utilizados de este grupo son con mucha diferencia los β -bloqueantes. El efecto farmacológico de los β -bloqueantes está basado en el bloqueo de los receptores beta sobre los que actúan los neurotransmisores norepinefrina y epinefrina y su máxima eficacia antihipertensiva generalmente se alcanza a las 2-4 semanas de tratamiento.

Una desventaja de los β -bloqueantes es la disminución de la capacidad de ejercicio y la aparición de efectos secundarios (astenia, alucinaciones, frialdad de extremidades o disfunción sexual) que suele estar relacionada con la dosis. Pueden desencadenar crisis asmáticas en pacientes predispuestos o insuficiencia cardíaca. Por otra parte hay una evidencia cada vez mayor de su efecto cardioprotector¹⁶.

Los β -bloqueantes son sustancias heterogéneas las cuales pueden ser diferenciadas unas de otras por propiedades farmacológicas tales como su selectividad cardíaca (β_1), su actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) y efecto adicional (vasodilatador) sobre los receptores α -1 (Tabla 4). Cuando es preciso asociarles un segundo fármaco, los compuestos de elec-

Tabla 4. Clasificación de los β -bloqueantes y dosis recomendadas. ISA: Actividad Simpaticomimética Intrínseca.

SELECTIVIDAD	ISA		Efecto vasodilatador (Bloqueo α)	Dosis (mg)
	NO	SI		
No Selectivos	Propranolol Sotalol Timolol Pindolol Nadolol	Alprenolol Carteolol Oxprenolol	Carvedilol Labetalol	Propranolol (120-320) Sotalol (80-160) Timolol (10-60) Atenolol (25-100) Alprenolol (200-400) Celiprolol (200-400)
Selectivos	Atenolol Bisoprolol	Acebutolol Celiprolol		Carvedilol (6,5-25) Labetalol (100-800)

ción son los diuréticos, los calcio-antagonistas (Dihidropiridinas) o un bloqueante selectivo α -1.

VASODILATADORES DIRECTOS

Su efecto farmacológico reside en la acción directa sobre la musculatura vascular, mediante la apertura de los canales de potasio de la membrana celular. Los vasodilatadores directos usados en la práctica clínica son la Hidralazina y Minoxidil en tratamientos crónicos y el nitroprusiato como fármaco de elección en las crisis hipertensivas^{17,18}.

En la actualidad estos fármacos, salvo el nitroprusiato, son de uso infrecuente debido a sus efectos secundarios, fenómeno de tolerancia y la necesidad frecuente de tener que añadir un segundo fármaco debido a la retención de sodio y taquicardia que producen. Por todo ello los vasodilatadores directos son fármacos no recomendados para el tratamiento inicial de la HTA.

CALCIOANTAGONISTAS

Los fármacos calcioantagonistas son sustancias químicas heterogéneas cuya característica común es la inhibición de la entrada de iones de calcio al interior celular.

Pueden clasificarse según su estructura química y función en:

1. Fenil alquilaminas (tipo Verapamil)
2. Dihidropiridinas (tipo Nefedipina)
3. Benzodiazepinas (tipo Diltiazem)

Los calcioantagonistas descienden la TA independientemente de la edad o sexo y su efectividad ha sido demostrada en todos los grados de HTA primaria. Por todo ello, los calcioantagonistas son fármacos antihipertensivos que en muchos países se consideran como de primera elección, ya que además, producen reducción de la hipertrofia cardíaca, incrementan algo la diuresis y natriuresis (especialmente las dihidropiridinas), siendo también fármacos antianginosos y "neutrales" metabólicamente (Tabla 5)¹⁹.

Tabla 5. Grupo de fármacos calcioantagonistas.

	FÁRMACO	DOSIS (mg)
Alquilaminas	Verapamil	40-120 x 3
	Verapamil Ret	120-240 x 1-2
Dihidropiridinas	Nifedipina	10-20 x 3
	Nifedipina Ret	20 x 2-3
	Nifedipina GITS	30-90 x 1
	Nicardipino	20-40 x 3
	Felodipino	5-20 x 1
	Amlodipino	2.5-10 x 1
	Nitrendipino	10-20 x 1-2
Benzodiazepinas	Nisoldipino	5-10 x 2
	Diltiazem	30-120 x 3
	Diltiazem Ret	90-180 x 2
	Diltiazem Ret (+)	180-360 x 1

Los calcioantagonistas tipo Verapamil o Diltiazem, por su efecto cronotrópico negativo, están contraindicados y deben administrarse con suma precaución en pacientes que además de la HTA presentan bradicardia, disfunción sinusal o grados variables de bloqueo. Por otra parte los calcioantagonistas son una buena opción terapéutica en el paciente hipertenso con angina, pero deberán evitarse los calcioantagonistas de acción corta (Hidropiridinas).

Los efectos secundarios más frecuentes de las Hidropiridinas son el edema de extremidades, mientras que el Verapamil produce estreñimiento.

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) es fundamental en la regulación de la TA. El enzima renina producido por el aparato yuxtglomerular es liberado por diversos estímulos: hipotensión, hiponatremia, hipovolemia, etc. y convierte al Angiotensinógeno en Angiotensina I y ésta en Angiotensina II por acción de la enzima convertidora de la Angiotensina (Fig. 2).

Los efectos de la Angiotensina II sobre diversos órganos están mediados por el

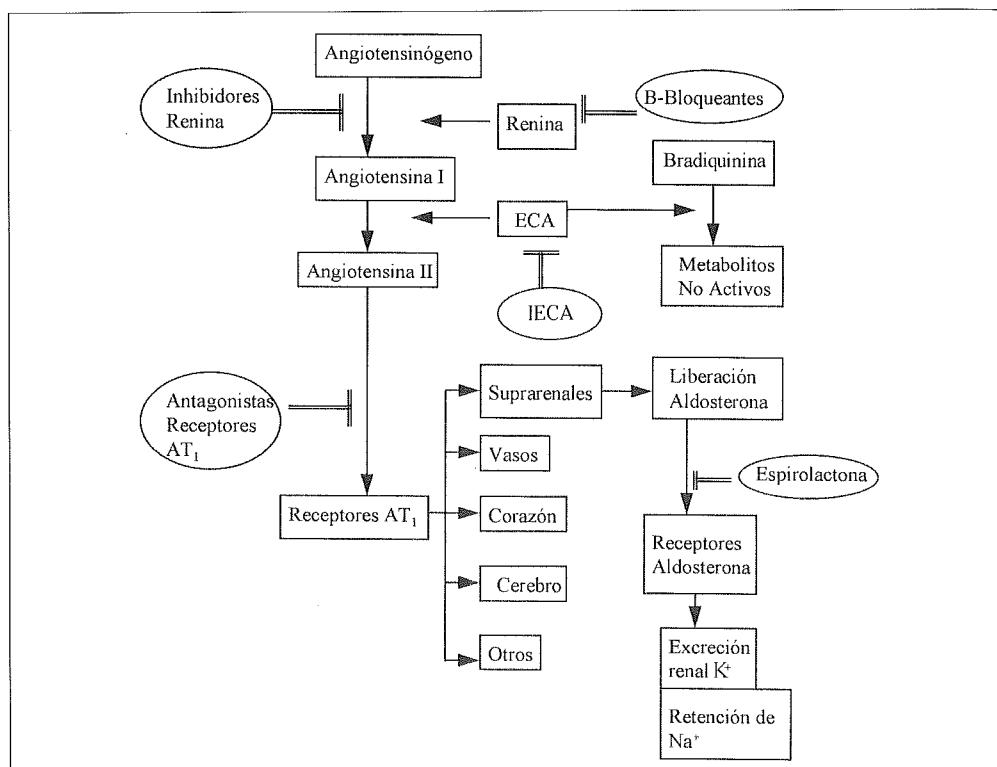


Figura 2. Cascada de la síntesis de Angiotensina II y lugares (en círculo) posibles de bloqueo farmacológico.

estímulo de los receptores AT_1 y AT_2 . La estimulación de los AT_1 produce vasoconstricción, liberación de aldosterona, de catecolaminas y efectos mitogénicos. La relevancia clínica de los receptores AT_2 está menos clara.

En la actualidad los Inhibidores del Enzima Conservador de la Angiotensina (IECA) tienen una amplia aceptación como fármacos antihipertensivos de primera línea²¹.

Los IECA inhiben el enzima conservador de la angiotensina tanto a nivel sistémico como local (corazón, riñones, pared vascular, cerebro, etc.) y por lo tanto, la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II. La disminución de la formación de Angiotensina I produce una disminución de la vasoconstricción mediada por la Angiotensina II, así como una inhibición de

la reabsorción de sodio y agua. Los IECA inducen los siguientes cambios hormonales.

- Aumento secreción de renina.
- Aumento de la Angiotensina I.
- Disminución de la actividad del enzima conservador de la Angiotensina.
- Disminución de la Angiotensina II.
- Disminución de la secreción de aldosterona.
- Aumento de Bradiquinina.

Los IECA disponibles en la actualidad (Tabla 6) se eliminan por vía renal o renal y hepática y son eficaces en todos los tipos de HTA. Su eficacia es mayor en pacientes con niveles de renina altos, pero también controla la TA en un sustancial número de pacientes en los niveles de renina normales o bajos²². Su principal efecto secunda-

rio es la tos y hay que vigilar los niveles de potasio por el riesgo de aparición de hiperpotasemia, especialmente con la toma simultánea de diuréticos ahorradores de potasio. Es conveniente también vigilar la función renal por el riesgo de deteriorarla especialmente en pacientes con estenosis de arteria renal.

Tabla 6. Fármacos IECA clasificados según su eliminación sea renal o hepática.

FÁRMACO	ELIMINACIÓN	DOSIS (mg/nº tomas)
Captopril	renal	12.5-150/2-3
Enalapril	renal	5-40/1
Lisinopril	renal	5-40/1
Ramipril	renal	1.25-10/1
Cilazapril	renal	2.5-5/1
Trandolapril	renal + hepática	2-4/1
Quinapril	renal + hepática	5-80/1
Perindopril	renal + hepática	1-16/1
Fosinopril	renal + hepática	10-20/1

Los IECA tienen además diversos efectos adicionales que contribuyen a mejorar el pronóstico²¹⁻²⁵, como son:

1. No influyen en el metabolismo lipídico.
2. "Protección renal" esto es, disminución de la proteinuria en pacientes con HTA primaria y Diabetes Mellitus.
3. Disminución de la hipertrofia ventricular.
4. Previenen el remodelado y dilatación ventricular en pacientes con infarto agudo de miocardio y en consecuencia disminuyen la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
5. Disminuyen la morbilidad y mortalidad relacionadas con la insuficiencia cardíaca.
6. Aumentan la sensibilidad a la insulina.

Más recientemente, los antagonistas de los receptores AT₁ (Losartan, Valsartan, etc.) van adquiriendo un protagonismo cada vez más importante en el tratamiento de la HTA^{26,27} y ello en parte debido a la dis-

minución de efectos secundarios de estos fármacos, especialmente tos y riesgo de edema angioneurótico²⁸ ya que no interfieren en la vía metabólica de la bradiquinina como lo hacen los IECA clásicos (Fig. 2). Su eficacia antihipertensiva ha sido demostrada en diferentes estudios^{26,29} y además ofrece protección cardíaca y renal^{26,30,31}.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS COMBINADOS

Si el tratamiento farmacológico con monoterapia y con uno de los fármacos mencionados como de primera elección no consigue controlar la TA, se pueden combinar unos con otros, pero no cualquier combinación es igual de eficaz ni se tolera igualmente^{32,34}.

1. Diurético y β -bloqueante: es una combinación ampliamente aceptada. La razón para ello puede radicar en que ambos han demostrado por separado una reducción en la morbilidad y mortalidad, sin embargo, no es la asociación óptima desde el punto de vista farmacológico ya que los β -bloqueantes no producen retención hídrica que podría ser compensada por los diuréticos, ni los diuréticos inducen taquicardia que podría ser neutralizada por los β -bloqueantes.

2. Diuréticos e IECA: esta asociación tiene una alta eficacia antihipertensiva lo cual puede ser inicialmente debida a una activación por parte del diurético del SRAA. Adicionalmente otra ventaja posible es el hecho de que la pérdida de potasio producida por un diurético proximal o de asa, puede ser compensada por el efecto ahorrador de potasio de los IECA.

3. β -bloqueantes e IECA: aunque sus mecanismos de acción no representan un soporte para su uso racional, su combinación puede ser especialmente útil en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria que han sufrido un infarto de miocardio (prevención secundaria).

4. β -bloqueantes y Ca-antagonistas: su combinación está indicada porque los efectos inotrópicos negativos y de inhibición de la renina de los β -bloqueantes, balancean los efectos de taquicardia refleja y de estimulación del SRAA que ejercen

los Ca-antagonistas, especialmente las Dihidropiridinas. No se recomienda en principio la asociación con los Ca-antagonistas de los otros tipos.

5. Diuréticos y Ca-antagonistas: esta asociación no es considerada óptima dado que ambos fármacos tienen propiedades diuréticas y natriuréticas.

6. IECA y Ca-antagonistas: las propiedades diuréticas y natriuréticas de los Ca-antagonistas incrementan la eficacia antihipertensiva de los IECA.

BIBLIOGRAFÍA

1. KANNEL WB, NEATON JD, WENTWORTH P et al: For the MRFIT Research Group Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risks factors in 325.348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112: 825.
2. STOKES J, KANNEL WB, WOLF PA et al: The relative importance of selected risks factors for various manifestations of cardiovascular diseases among men and woman from 35 to 65 years old: 30 years of follow up in the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75 (Suppl. V): 65.
3. MAC MAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J et al: Blood pressure stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regressions, dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
4. ALDERMAN MH. Blood pressure management: Individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Ann Int Med* 1993; 119: 329-335.
5. COLLINS R, PETO R, MAC MAHON S, HEBERT P, FIEBACH NH, EBERLEIN KA et al. Blood pressure stroke and coronay heart disease. Part 2. Short them reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
6. CUTLER JA, MAC MAHON SW, FURBERG CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension. A review. *Hipertension* 1989; 13 (Suppl 5): I 36-44.
7. BEILIN LJ. Non pharmacological management of hypertension: optimal strategies for reducing cardiovascular risk. *J Hypertension* 1994; 12 (Suppl 10): 71-81.
8. STAESSEN J, FAGARD R, LIJNEN P, AMERY A. Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hypertens* 1989; 7 (Suppl 1): S19-23.
9. PAFFENBARGER RS, HYDE RT, WING AL, LEE IM, JUNG DL, KAMPERT JB et al. The association of changes in physical-activity level and the life style characteristics with mortality among men. *New Eng J Med* 1993; 328: 528-545.
10. MARMOT M, BRUNNER E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *Br Med J* 1991; 303: 565-568.
11. MAC MAHON S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1991; 9: 111.
12. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1997; 157: 2413-2446.
13. WHO/ISH Guidelines Subcommitee. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905-918.
14. BLANSTEIN MP. Sodium ions, Calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment of a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: 165.
15. HAMPTON JR. Comparative efficacy of diuretics: benefit versus risk; results of clinical trials. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl 6): 85-91.
16. CRUICKSHANK JM. The case for beta blockers as first line antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl 3): 21-27.
17. KOCH-WESER J. Drug therapy-hydralazine. *N Engl J Med* 1976; 295: 320-323.
18. PETTINGER WA. Minoxidil in the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 1980; 303: 922-926.
19. YUSUF S. Calcium antagonists in Coronary Artery disease and hypertension. Time for reevaluation?. *Circulation* 1995; 92: 1079-1082.
20. PSATY BM, HECKBERT SR, KOEPSSELL TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
21. WILLIAMS GH. Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Eng J Med* 1988; 319: 1517-1525.
22. CODY RJ. The clinical protential of renin inhibition and angiotensin antagonists. *Drugs* 1994; 47: 586-598.
23. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 348: 821-828.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

24. The SOLVD investigators. Effect of Enalapril on mortality in the development of heart failure in symptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Eng J Med* 1992; 327: 685-691.
25. AMBROSIONI E, BORGHİ C, MAGNANI B for the Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of angiotensin -converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1995; 32: 80-85.
26. WEBER MA, BYYNY RL, PRATT H, FAISON EP, SNAVELY DB, GOLDBERG AI et al. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker Losartan. *Arch Intern Med* 1995; 155: 405-411.
27. JOHNSTON CI. Angiotensin receptor antagonists focus on Losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403-1407.
28. ISRAILI ZH, HALL WD. Cough and angioneurotic edema associated with amgiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A rewiw of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.
29. GRADMAN AH, ARCURI KE, GOLDBERG AJ, IKEDA LS, NELSON EB, Snavely DB et al. A randomized placebo-controlled, double blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345-1350.
30. CROZIER I, IKRAM H, AWAN N, CLELAND J, STEPHEN N, DICKSTEIN D et al. Losartan in heart failure: hemodynamics effects and tolerability. *Circulation* 1995; 92: 2764-697.
31. GANSEVOORT RT, DE ZEENW D, DE JOHG PE. Is the antiproteinurie effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system?. *Kidney Int* 1994; 45: 861-867.
32. FENICHEL RR, LIPICKY RJ. Combination products as first line pharmacotherapy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1429-1430.
33. WAEBER B, BRUNNER HR. Main objectives and new aspects of combination treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl): 15-19.
34. KAPLAN NM. Implications for cost-effectiveness Combination therapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 76: 595-597.