

# Declaración 2003 de la OMS/SH sobre el manejo de la Hipertensión

## Grupo de Redacción de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión

*Traducción al castellano Dr. Rafael Molina (Grupos HTA SAMFYC y semFYC)*

**Objetivo.** - La Hipertensión se estima que causa el 4.5% de la carga actual de enfermedad y es prevalente en muchos países en desarrollo, así como en el mundo desarrollado. El riesgo cardiovascular inducido por la presión arterial aumenta continuamente en todos los rangos de presión. La capacidad de los estados varía ampliamente en el manejo de la hipertensión, pero en casi todo el mundo los diagnosticados de hipertensión son controlados de forma inadecuada. Esta declaración se dirige a comprobar todos los riesgos cardiovasculares para establecer umbrales de iniciación de objetivos del tratamiento, estrategias de tratamiento apropiadas en terapias farmacológicas y no farmacológicas y costo efectividad del tratamiento.

**Conclusiones.** - Desde la publicación de la guía WHO/ISH de 1999 hay disponibles más evidencias que aconsejan un umbral de sistólica de 140 mmHg en los pacientes de bajo riesgo. En pacientes de alto riesgo existe evidencia para umbrales menores. La modificación de estilos de vida se recomienda para todos los individuos. Hay evidencia de que algunos agentes específicos son beneficiosos para algunos pacientes con indicaciones especiales, y que la monoterapia es inadecuada en la mayoría de los pacientes. En los pacientes sin una indicación determinada para una clase de fármaco en concreto, basándose en estudios comparativos, disponibilidad y costo, los diuréticos a bajas dosis deberían ser considerados para iniciar el tratamiento. Para la mayoría de lugares un diurético tiazídico es la opción más barata y más costo efectiva, pero en indicaciones concretas donde otras clases proporcionan beneficios adicionales, incluso siendo más caras, puede ser más costo efectiva. En pacientes de alto riesgo que consiguen amplios beneficios con el tratamiento, fármacos más caros pueden ser más costo efectivos, pero en pacientes de bajo riesgo el tratamiento no resultará costo efectivo hasta que el fármaco se abarate. *J Hypertens* 21:1983–1992 & 2003

International Society of Hypertension, World Health Organization  
Ver en Apéndice 1 listado de participantes.

Potenciales conflictos de interés de todos los participantes listados en Apéndice 2.

Correspondence and requests for reprints to Professor Judith A. Whitworth, Director, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra ACT 0200, Australia. Tel: + 61 2 6125 2597; fax: + 61 2 6125 2337; e-mail: [judith.whitworth@anu.edu.au](mailto:judith.whitworth@anu.edu.au)

Recibido 30 Junio 2003  
Aceptado 29 Julio 2003

*Journal of Hypertension* 2003, 21:1983–1992

Keywords: blood pressure lowering, hypertension, prevention, treatment,

## Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de un tercio de la mortalidad global, y contribuye a incrementar el gravamen de la enfermedad global [1]. De forma importante, la ECV es eminentemente prevenible. En orden a conseguir reducciones significativas en la gravedad y gasto de la ECV, es necesaria una estrategia combinada poblacional y de alto riesgo. Estas estrategias deberían dirigirse a los estilos de vida relacionados con los factores de riesgo como las dietas no saludables, inactividad física y consumo de tabaco, y con las manifestaciones intermedias de estos estilos de vida, la hipertensión, intolerancia a la glucosa e hiperlipemia. En suma, las estrategias dirigidas al mejor manejo de quienes ya estén afectados por la ECV deberían ser un componente esencial de aproximaciones comprensivas para la prevención y control de la ECV.

La hipertensión es ya un factor de alto riesgo prevalente para la ECV en el mundo industrializado. Está resultando un problema de salud común en incremento en todo el mundo debido al aumento de longevidad y la prevalencia de factores que contribuyen como la obesidad, inactividad física y una dieta no sana [2,3]. La prevalencia actual en muchos países en desarrollo, sobretodo en zonas urbanas, es ya tan elevada como se ha visto en los países desarrollados [4,5].

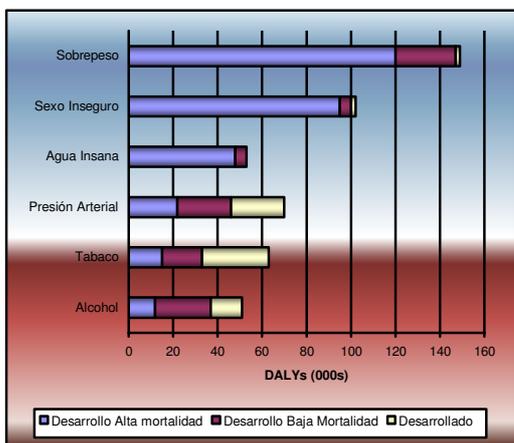


Fig. 1.- Distribución Global de la carga de enfermedad atribuible a seis factores de riesgo mayores. DALYs, Años de vida ajustados por incapacidad (OMS)

Se estima que la hipertensión causa en todo el mundo 7.1 millones de muertes prematuras y el 4.5% del gasto por enfermedad [64 millones de incapacidad ajustada por años de vida (DALYs)].

La proporción del gasto global por enfermedad atribuible a la hipertensión es sustancial [1], (Fig. 1).

La hipertensión juega un papel etiológico mayor en el desarrollo de enfermedad cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca e insuficiencia cardíaca y renal. El tratamiento de la hipertensión ha sido asociado a un 40% de reducción del riesgo de ictus y un 15% en la reducción del riesgo de infarto de miocardio [6]. Aunque el tratamiento de la hipertensión ha demostrado prevenir la ECV y alargar y mejorar la vida, la hipertensión está siendo inadecuadamente manejada en todas partes [7–13]. En resumen, la hipertensión coexiste frecuentemente con otros factores de riesgo cardiovascular como el consumo de tabaco, la diabetes, la hiperlipemia y la obesidad, que componen el riesgo cardiovascular atribuible a la hipertensión. En todo el mundo, estos factores de riesgo coexistentes son inadecuadamente abordados en pacientes hipertensos, ocasionando alta morbilidad y mortalidad [7–9].

Ha ido aumentando la evidencia de que el riesgo de ictus, enfermedad cardíaca isquémica e insuficiencia renal no está restringida a un grupo de población con niveles de riesgo particularmente altos, sino que el riesgo ocurre de forma continua, afectando incluso a aquellos que tienen niveles por debajo de la media de presión arterial [14]. Globalmente, los datos indican que alrededor del 62% de la enfermedad cerebrovascular y el 49% de la enfermedad isquémica cardíaca son atribuibles a presión arterial subóptima (PAS > 115 mmHg) [1].

Un estudio sobre la capacidad de valoración global realizado por la OMS demostró que hay una variación muy amplia en la capacidad del manejo de la hipertensión en varios estados [15]. De los 167 estados estudiados, las guías nacionales de hipertensión no estaban disponibles en 61%, los profesionales de la salud no estaban entrenados en hipertensión en 45%, los antihipertensivos no eran económicos en 25%, y el equipamiento elemental y los fármacos para el manejo de la hipertensión no estaban disponibles en atención primaria en el 8 y el 12% de estados respectivamente.

Esta declaración está dirigida a los siguientes cuestiones: (1) la comprobación del riesgo cardiovascular total para establecer el umbral de iniciación del tratamiento y los objetivos del tratamiento en hipertensos en general y varios

subgrupos; (2) estrategias de tratamiento farmacológicas y no farmacológicas apropiadas; y (3) el costo efectividad del tratamiento farmacológico.

### **Valoración del riesgo**

Las decisiones sobre el control de los hipertensos debería no solo tomar en cuenta los niveles de presión arterial, sino también la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, daño en órganos vulnerables, y condiciones clínicas asociadas (Tabla 1). La tabla de estratificación de riesgo de la guía OMS/SIH de 1999 [16] ha sido mínimamente corregida para indicar tres categorías de riesgo mayor con incremento progresivo absoluto de desarrollo de eventos cardiovasculares mayores (ictus fatal y no fatal e infarto de miocardio) en los siguientes diez años: (1) bajo riesgo – menor del 15%; (2) riesgo medio – 15–20%; y (3) alto riesgo – mayor del 20% (Tabla 2). La simplificación de los métodos dispone una rápida valoración preliminar de riesgo cardiovascular y proporciona un sistema de estratificación de riesgo flexible que puede ser adaptado a un rango de puesta en práctica con varios niveles de recursos. Sin embargo, el método categórico utilizado es menos exacto que los que utilizan variables continuas, y esto significa una limitación de los gráficos de estratificación de riesgo. Han sido publicadas otras técnicas para valorar el riesgo individual de los pacientes [17–21] y pueden proporcionar estimaciones más exactas. Estos gráficos de riesgo utilizan ecuaciones de predicción de riesgo derivadas del estudio Framingham [19]. Debería señalarse que mientras que la ecuación de Framingham proporciona una aceptable predicción del riesgo en poblaciones del norte de Europa, su valor predictivo en otros grupos étnicos está menos clara.

Los gráficos de riesgo y las tablas difieren en las categorías de edad, duración de la valoración del riesgo y perfiles de riesgo utilizados. Los gráficos actuales de Nueva Zelanda y Británicos [20,21] son de conceptos similares. Mientras que la anterior valora el riesgo a 5 años de todas las enfermedades cardiovasculares en ocho categorías discretas, la posterior valora el riesgo de enfermedad coronaria a diez años en tres categorías de riesgo. Algunos estudios recientes han evaluado formalmente estos gráficos en su exactitud comparativa y preferencia de los pacientes [22].

### **Umbral de descenso de presión arterial en hipertensos de riesgo medio y bajo**

Antes de 1999, cuando se publicó la guía de control de hipertensión de la OMS/SIH [16], la evidencia de los beneficios del inicio de la terapia para reducir la presión arterial a umbrales menores de 160 mmHg de sistólica estaba limitada por datos observacionales. Mientras algunas evidencias anteriores de estudios aleatorizados y controlados (EAC) aconsejaban una intervención en umbrales de 90 mmHg de diastólica, la mayoría de los estudios confirmaban los beneficios del tratamiento en niveles de 160 mmHg sistólica y 100 mmHg de diastólica y superiores [6,23]. Estas nuevas evidencias de ensayos clínicos y datos observacionales publicados desde 1999 apoyan el descenso de los umbrales de sistólica [24–28]. Mientras no se han tenido nuevas evidencias de ensayos clínicos que apoyen el descenso a umbrales por debajo de 160 mmHg de sistólica y 90 mmHg diastólica en pacientes con bajo riesgo, los datos observacionales publicados desde 1999 han apoyado el descenso de los umbrales sistólicos [24,25]. Estos datos observacionales sugieren que incluso en pacientes de bajo riesgo con sistólicas > 140 mmHg y/o diastólicas > 90 mmHg se beneficiarán probablemente del descenso de la presión arterial. Aunque la mujer tiene menor riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular para un nivel dado de presión arterial, y la evidencia de ECA incluye una mayor proporción de hombres que mujeres, el umbral de tratamiento debería ser el mismo en ambos.

El riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular para cualquier nivel dado de presión arterial aumenta con la edad, pero solo está disponible actualmente evidencia de ECA sobre los beneficios de tratar a los menores de 80 años de edad. Por ahora, el umbral de tratamiento no debería ser condicionado por la edad, al menos hasta la edad de 80 años. Posteriormente, debería evaluarse individualmente si la terapia no debería ser repuesta en pacientes mayores de 80 años. Esto sugirió un metanálisis de datos de pacientes de alrededor de 80 años en los que el grupo de tratamiento antihipertensivo mostró una reducción significativa en ictus comparado con el grupo control [29].

### **Umbral para el descenso de presión arterial en hipertensos de alto riesgo**

Desde 1999, algunos estudios nuevos en pacientes de alto riesgo [26–28] han demostrado beneficios en morbilidad y mortalidad al descender la presión

arterial hasta umbrales significativamente por debajo de 160 mmHg de sistólica y/ó 90 mmHg de diastólica. Estos estudios [26–28] apoyan la hipótesis de que descensos adicionales de presión arterial en pacientes complicados de alto riesgo, independientemente de su presión arterial inicial, resultan en una reducción en el número de eventos cardiovasculares. Igualmente otros estudios pequeños evaluando el efecto de los bloqueantes

de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en la progresión de la nefropatía, también sugieren que el tratamiento para cada paciente debería reducirse a los umbrales menores [30–32]. Como con los pacientes no complicados, este parece ser el caso en pacientes hipertensos ancianos ó mujeres.

Factores de riesgo cardiovasculares	Daño en órganos vulnerables (DOV)	Condiciones clínicas asociadas (CCA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles de sistólica y diastólica (grados 1–3)</li> <li>• Varones &gt; 55 años</li> <li>• Mujeres &gt; 65 años</li> <li>• Fumadores</li> <li>• Colesterol Total &gt; 6.1 mmol/l (240 mg/dl) o LDL-colesterol &gt; 4.0 mmol/l (160 mg/dl)</li> <li>• HDL-colesterol V &lt; 1.0, M &lt; 1.2 mmol/l (&lt; 40, &lt; 45 mg/dl)</li> <li>• Historia de enfermedad cardiovascular relativa en primer grado antes de los 50</li> <li>• Obesidad, Inactividad física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia ventricular izquierda (ECG ó ECG)</li> <li>• Microalbuminuria (20–300 mg/día)</li> <li>• Evidencia Rx ó ultradonidos placa aterosclerótica (aorta, carotida, coronarias, iliaca y femorales)</li> <li>• Retinopatía Hipertensiva grado III ó IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Enf. Cerebrovascular extensa</li> <li>• Ictus isquémico</li> <li>• Hemorragia cerebral</li> <li>• AIT</li> <li>• Enfermedad cardiaca</li> <li>• Infarto de Miocardio</li> <li>• Angina</li> <li>• Revascularización Coronaria</li> <li>• Insuficiencia cardiaca</li> <li>• Enfermedad Renal</li> <li>• concentration creatinina plasma: mujer &gt; 1.4, varones &gt; 1.5 mg/dl (120, 133 µmol/l)</li> <li>• Albuminuria &gt; 300 mg/día</li> <li>• Enf vascular Periferica</li> </ul>

\* Los Niveles bajos de LDL y Colesterol total se sabe que influyen en el incremento del riesgo pero no se han usado en la estratificación. HDL, highdensity lipoprotein; V, varón; M, mujer.

**Tabla 1.- Factores que influyen en el pronóstico**

**Objetivos en el descenso de presión arterial en hipertensos de medio y bajo riesgo**

No hay evidencias nuevas de estudios sobre objetivos en presión arterial de mediano riesgo en hipertensos más allá de los conocidos en 1999 en el estudio HOT, que encontró reducciones óptimas en eventos cardiovasculares mayores sobre 139/83 mmHg [33]. Sin embargo, los datos del estudio HOT sugieren que la mayoría del beneficio encontrado por el descenso de la presión sistólica sobre 150 mmHg y la diastólica sobre 90 mmHg fue en pacientes no diabéticos.

Sin embargo, los datos basados en estudios de base clínica y poblacional continúan sugiriendo que el descenso de los niveles de presión arterial consigue un descenso de la tasa eventos cardiovasculares [34,35]. Sobre los 55 años de edad, los niveles de sistólica adquieren mayor importancia [36], ya que el primer objetivo de la terapia es el descenso de la presión arterial y se reafirma el objetivo pragmático de descenso por debajo de 140 mmHg. Esto también significa un valor estratégico porque conseguir el fin de 140 mmHg de sistólica conseguirá probablemente que más pacientes se acerquen a esa cifra ó queden ligeramente por encima de ella. No hay ninguna razón aparente para modificar este objetivo en mujeres ó pacientes ancianos con hipertensión no complicada.

**Objetivos del descenso de presión arterial en hipertensos de alto riesgo**

El control efectivo de la presión arterial tiene beneficios considerables e inmediatos en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, diabetes e insuficiencia renal [26–28,30–32]. Mientras que algunos ensayos nuevos [26–28] han mostrado claros beneficios asociados con el descenso significativo de la presión arterial por debajo de 160/90 mmHg, ninguno de estos estudios ha intentado identificar los objetivos óptimos de presión arterial para cada paciente. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que, en pacientes diabéticos, la reducción de la diastólica hasta 80 mmHg y la sistólica hasta 130 mmHg se acompaña de una posterior reducción de eventos cardiovasculares ó complicaciones micro vasculares relacionadas con la diabetes, como ocurre al compararlos con pacientes con control severo de presión arterial a la baja [37,38]. Con base en evidencias de ensayos clínicos, y en extrapolaciones de estudios epidemiológicos, parece apropiado un objetivo de 130/80 mmHg. No hay evidencia de necesidad alguna de modificar estos objetivos de presión arterial en mujeres ó ancianos con hipertensión.

**Factibilidad y recursos implicados**

Los umbrales de presión arterial para el tratamiento discutidos con anterioridad resultarán como mucho en un 25% de todos los adultos - y más del 50% de los mayores de 65 años – en algunas poblaciones que requieren terapia antihipertensiva. Posteriormente, menos de la

mitad de todos los pacientes hipertensos lograrán el objetivo de presión arterial recomendado antes

Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	Presión arterial (mmHg)		
	Grado 1 (PAS 140–159 o PAD 90–99)	Grado 2 (PAS 160–179 o PAD 100–109)	Grado 3 (PAS > 180 o PAD > 110)
I No otros factores de riesgo	Bajo riesgo	Medio riesgo	Alto riesgo
II 1–2 factores	Medio riesgo	Medio riesgo	Alto riesgo
III 3 o más factores de riesgo, o LOV, o CCA	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

PAS, presión sistólica; PAD, presión diastólica; LOV, Lesión en órganos vulnerables; CCA, Condiciones clínicas Asociadas

**Tabla 2.- Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico**

con monoterapia [33,39,40]. La mayoría necesitarán al menos dos antihipertensivos, y sobre el 30 % precisarán tres ó más fármacos en combinación para lograr los niveles de presión arterial adecuados. Incluso en sistemas de salud con recursos generosos, el control de la presión arterial es frecuentemente insatisfactorio. La mitad de todos los pacientes pueden caer fuera de toda atención a 1 año del diagnóstico [40]. De los que continúan bajo supervisión médica, solo la mitad tienden a adherirse a la medicación prescrita [41] y la adherencia está significativamente influenciada por la elección de fármaco, la comorbilidad, y la utilización de los servicios de salud [41].

Posteriormente, numerosos estudios han mostrado que sobre las tres cuartas partes de todos los pacientes hipertensos no tienen control óptimo de presión arterial [10–12]. Las razones de esto son complejas, pero incluye la insuficiencia en la detección de hipertensos, fallo en los médicos ó los pacientes para iniciar ó continuar el tratamiento, adherencia incompleta al tratamiento por los pacientes y por lagunas en los consejos de los doctores y en la terapia adecuada para el control de la presión arterial [10–12,40,41].

Riesgo cardiovascular a 10 años	NNT a 5 años (asumiendo una reducción de PA de 10/5 mmHg y una reducción del RR por el tratamiento del 25%)
30%	27
20%	40
15%	53
10%	80
5%	160
2%	400

**Tabla 3.- Cambios tras prevenir un evento cardiovascular tras 5 años de tratamiento (NNT a 5 años) en pacientes con PA 140–159/90–99 mmHg**

La alta prevalencia de la hipertensión y las dificultades de lograr y mantener los objetivos de la presión arterial estructuran la postura particular de los problemas que tienen los sistemas de salud con recursos limitados. El costo de la terapia farmacológica puede mantenerse bajo usando los fármacos menos caros y formulaciones genéricas. La prioridad de la terapia farmacológica donde los recursos son escasos debería cubrir, por consiguiente, a todos los pacientes con riesgo

medio y alto (Tabla 2). En los de riesgo cardiovascular bajo (Tabla 2), la decisión de tratar ó monitorizar sin tratamiento debería tomarse en base a la estimación del riesgo cardiovascular y la elección de los pacientes. Mientras que algunos pacientes en el rango de presión arterial de 140 – 159/90 – 99 mmHg tienen un riesgo a 10 años >20% (Tabla 2), y deberían ser tratados, muchos pacientes son de riesgo bajo, aunque sustancialmente mayor que los que tienen una presión arterial óptima. Los pacientes con bajo riesgo tienen una menor ganancia de beneficios con el descenso de presión arterial por el tratamiento (Tabla 3). Estos pacientes deberían abordarse con menor prioridad para el tratamiento cuando los recursos son limitados.

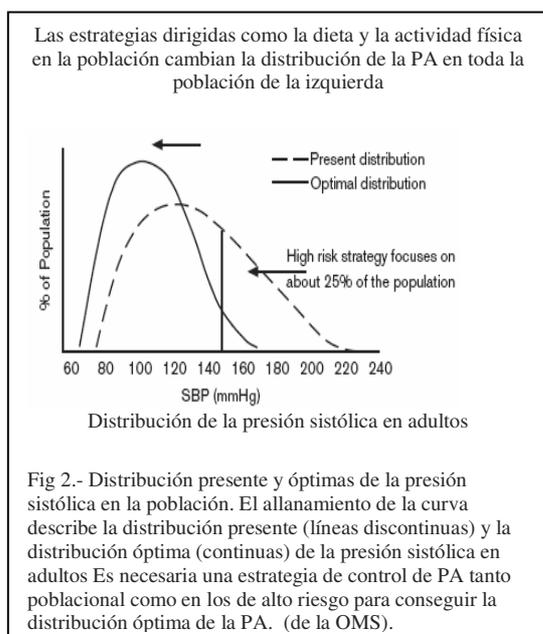
Como se recuerda de los objetivos de presión arterial, cuando los recursos son limitados debe tenerse en cuenta que las recomendaciones no están basadas en datos firmes de ensayos clínicos. Además, aunque basados en un análisis post-hoc, los datos de del estudio HOT [33] sugieren pequeñas desventajas asociadas con un objetivo de sistólica <150 mmHg. Además, es razonable “retirar” los objetivos cuando los recursos son limitados ó el tratamiento adecuado falla en conseguir los objetivos valorados. Es importante también recordar que incluso controles parciales de presión arterial proporcionan una protección sustancial en las complicaciones cardiovasculares.

Debería anotarse que en todas partes del mundo las estrategias de población para reducir la presión arterial son muy costo efectivas [1]. La acción legislativa y los acuerdos voluntarios con la industria para asegurar la reducción de sal en los procesos alimentarios pueden conseguir sustanciales reducciones en el consumo de sal, resultando un significativo impulso en los niveles de presión arterial de la población para su distribución más óptima (Fig. 2). Además, el enfoque de alto riesgo en el manejo de presión arterial debería ser siempre complementado con enfoques ampliamente poblacionales.

## Estrategias de tratamiento

### Valoración de las modificaciones en los estilos de vida

Se han mostrado una variedad de modificaciones en el estilo de vida en los ensayos clínicos para bajar la PA [42] y para reducir la incidencia de hipertensión [43]. Incluye descenso en sobrepeso [44], actividad física [45], moderación en el consumo de alcohol [46], dieta con incremento de fruta fresca y vegetales y contenido reducido de grasas saturadas [47], reducción de sal en la dieta [47–49], e incremento de consumo de potasio en la dieta [50]. Otros cambios en el estilo de vida no han demostrado tener un efecto antihipertensivo final en múltiples ensayos clínicos. Esto incluye el calcio [51] y los suplementos de magnesio [52], reducción de cafeína [53], y una amplia variedad de técnicas diseñadas para reducir el estrés [54].



El efecto antihipertensivo total de las intervenciones en los estilos de vida varía con la adherencia del paciente a la terapia. Cuando la adherencia es óptima, la presión sistólica se reduce en más de 10 mmHg [47], pero en la práctica clínica de poco control, se han visto efectos más modestos [42]. Los ensayos que evalúan los efectos de las intervenciones en estilos de vida sobre los niveles de presión arterial no han sido diseñados ó con suficiente potencia para evaluar las reducciones en la morbilidad ó mortalidad cardiovascular. A pesar de ello, estas modificaciones han sido recomendadas para todos los pacientes hipertensos, ya que incluso pequeñas

reducciones en la PA están asociadas a largo plazo, en estudios poblacionales de alta escala, con una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares [55].

Sumado a su posible influencia sobre la PA, algunos estudios observacionales han encontrado que otras modificaciones de estilo de vida, en particular el abandono del tabaco, reduce la mortalidad por enfermedad cardiovascular [56]. Además, la reducción de peso, la manipulación de la dieta y la actividad física reducen la incidencia de diabetes tipo 2 [57,58] y una dieta baja en grasas saturadas mejora la dislipemia [59].

Más aún, independientemente de los niveles de presión arterial, todos los individuos deberían adoptar modificaciones apropiadas en su estilo de vida. El efecto protector de estas modificaciones incluye una reducción en la incidencia de hipertensión, diabetes y dislipemia, una reducción de la mortalidad por el abandono del tabaco y una bajada de presión arterial que, por sí misma, reduce probablemente la mortalidad y morbilidad. Además, frente a la terapia farmacológica, que puede causar efectos adversos y reducir la calidad de vida, la terapia no farmacológica no tiene efectos perjudiciales conocidos, mejora la sensación de bienestar de los pacientes y es frecuentemente menos cara.

### Elección de la terapia farmacológica inicial

Los datos de más de 20 ECA se han publicado desde 1967, comparando diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes (BB) y calcioantagonistas (CA) sobre placebo en pacientes hipertensos [6,23,60]. Estos datos han demostrado en sus conclusiones reducciones en mortalidad y morbilidad en estas tres clases de fármacos. En el año 2000 se publicó un metanálisis [23] de los datos de ECA comparando dos nuevas clases de fármacos, p.e. IECAs y CA con otros fármacos, p.e. diuréticos y BB en 75.000 pacientes hipertensos. Para los resultados de los objetivos sobre la mortalidad total cardiovascular, el metanálisis no mostró diferencias significativas convincentes entre las clases de fármacos ó entre grupos de antiguos y nuevos fármacos. Además, los datos disponibles no excluyen pequeñas ó modestas diferencias entre diferentes clases de fármacos en los resultados específicos fatales ó no fatales. Por ejemplo, en estos ensayos comparativos, los IECAs se asociaron con una incidencia menor de enfermedad coronaria que los CA, mientras que estos se asociaron con una menor incidencia de ictus que los diuréticos  $\pm$  los BB [23].

Otros dos amplios ensayos han sido publicados desde el metanálisis de 2000, el Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [61] y el Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2) [62]. En el ALLHAT, unos 42 000 hipertensos con una media inicial de PA de 146/84 (90% recibiendo ya terapia antihipertensiva) fueron aleatorizados asignados a diuréticos (chlortalidona), un  $\alpha$ -bloqueante (doxazosina), un IECA (lisinopril), ó un CA (amlodipino). La rama del  $\alpha$ -bloqueante fue detenida prematuramente debido un incremento del riesgo en el objetivo secundario de enfermedad cardiovascular combinada (de la que la insuficiencia cardiaca fue el mayor contribuyente), aunque no hubo diferencias en los eventos coronarios ó mortalidad [63].

Los efectos de las otras dos elecciones en el ALLHAT comparando el diurético en el objetivo de resultados de enfermedad coronaria fatal y no fatal fueron idénticos. Se encontraron algunas diferencias de protección en objetivos secundarios, en particular un alto riesgo de ictus con IECAs en afroamericanos participantes y un alto riesgo de insuficiencia cardiaca con IECAs y CA. La menor protección con IECAs puede ser atribuido en gran parte a los 3 mmHg de menor caída en la presión sistólica proporcionado por este agente comparado con el diurético.

En el ensayo ANBP2 [62], se compare un diurético con un IECA en 6083 pacientes, en general ancianos, pero con menos factores de riesgo cardiovascular que los participantes del ALLHAT. Los asignados al IECA tuvieron menos eventos cardiovasculares, particularmente los varones, y a pesar de iguales reducciones de PA las diferencias eran pequeñas y estadísticamente significativas solo cuando se añadían los eventos subsecuentes a los primeros eventos.

En el estudio LIFE [64], entre pacientes con hipertrofia ventricular determinada por ECG, la terapia basada en un ARA II fue más protectora contra un objetivo de resultados compuesto que la terapia basada en un BB, a pesar de tener reducciones similares de PA. De hecho, los beneficios fueron ampliamente atribuidos a la protección contra el ictus y más llamativos en el subgrupo de diabéticos [65].

Con la excepción del ALLHAT, estos estudios incluyen típicamente pacientes caucasianos de Norte America, Europa y Australasia, y en recientes estudios la mayoría de los participantes tenían múltiples factores de riesgo cardiovascular. Es probable, sin embargo, que estas reducciones de riesgo relativo puedan aplicarse a todos los pacientes hipertensos. En ningún estudio eran enrolados todos manteniendo desde el inicio un fármaco al que habían sido asignados, y en la mayoría de los estudios casi todos recibían dos ó mas fármacos para conseguir el objetivo terapéutico predeterminado. A pesar de estas limitaciones potenciales, los datos disponibles concluyen documentando el valor de la terapia antihipertensiva y sugieren que los beneficios derivan claramente de su reducción sobre la presión arterial.

Para la mayoría de los pacientes sin una indicación clara para otra clase de fármacos, una dosis baja de diuréticos debería considerarse como la primera elección terapéutica basado en los datos de los estudios comparativos, en su disponibilidad y su costo.

Como se anotó previamente, algunos pacientes precisan tener reducida su PA hasta niveles bajos señalados previamente y que con frecuencia requerirán más de un fármaco [26,27,33,38,64]. Sin embargo, algunos resultados pendientes como el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) [66], no son ECA con datos comparativos en mortalidad y morbilidad para aclarar la selección de combinaciones óptimas. En la ausencia de estos datos, y partiendo desde un diurético se debería mejorar la eficacia de todas las clases; un diurético será con frecuencia la mayor parte de las veces un componente de la terapia de combinación. Los diuréticos están disponibles frecuentemente en tabletas simples combinadas con otras clases de fármacos. Donde estas no son más caras, cada formulación combinada puede ser preferible, ya que ellas tienen ventajas en términos de cumplimiento y eficacia en el descenso de PA. Otras combinaciones de fármacos con acciones complementarias pueden ser apropiadas para las necesidades de los pacientes.

### **Elección de fármacos en diferentes poblaciones**

La mayoría de los fármacos utilizados para tratar la hipertensión han sido evaluados también para

**Tabla 4.- Indicaciones especiales para fármacos antihipertensivos específicos**

Indicaciones especiales	Fármaco preferido	evidencia Ref.	Objetivo Primario
Ancianos con sistólica aislada	Diuréticos	71	Ictus
	Dihidropiridinas	72	Ictus
Enfermedad Renal			
Nefropatía diabética type 1	IECAs	73	Progresión de insuficiencia renal
Nefropatía diabética type 2	ARA II	30-32	Progresión de insuficiencia renal
Nefropatía no diabética	IECAs	70	Progresión de insuficiencia renal
Enfermedad cardiaca			
Post-IAM	IECAs	26,74	Mortalidad
	β-bloqueantes	75	Mortalidad
Disfunción ventricular izquierda	IECAs	76	Insuficiencia cardiaca
	IECAs	76,77	Mortalidad
ICC (diuréticos siempre incluidos)	β-bloqueantes	78	Mortalidad
	Spirolactona	79	Mortalidad
Hipertrofia ventricular izquierda	ARA II	64,65	Morbilidad y mortalidad CV
Enfermedad cerebrovascular	IECAs + diuréticos	27	Ictus recurrente
	Diuréticos	28	Ictus recurrente

ICC, Insuficiencia cardiaca congestiva; CV, cardiovascular.

un número de indicaciones específicas. Estas incluyen los IECAs, ARA II, BB, CA y diuréticos en pacientes con diabetes concomitante, nefropatía, enfermedad coronaria y cerebrovascular, insuficiencia cardiaca e hipertrofia ventricular izquierda. Cuando los estudios han demostrado una mayor reducción en varios resultados de objetivos previos en enfermedades mayores fatales y no fatales con uno u otro tipo de clase de fármaco, esta clase se ha considerado como indicación conveniente para su uso (Tabla 4). Esta tabla presenta las indicaciones claras y convenientes por las que cada fármaco es preferido, basado en la mayor reducción de morbilidad ó mortalidad en ensayos aleatorizados amplios y a largo plazo. Además, las comparaciones se han realizado entre la habilidad de las diferentes clases de fármacos para regresar la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y para endentecer la progresión de nefropatías. Para la regresión de HVI, CA, IECAs y ARA II se han encontrado más efectivas que BB y diuréticos [64,67,68]. En dos estudios comparativos se encontró una mayor reducción de proteinuria con terapia inicial con IECAs ó ARA II que con otras clases, en particular CA [31,69]. Múltiples estudios controlados con placebo han mostrado reducciones significativas de la proteinuria y un enlentecimiento de la progresión de daño renal en nefropatías en no diabéticos y en diabéticos tipo 1 con IECAs [70] y en nefropatía en diabéticos tipo 2 con ARA II [30-32]. Cuándo los IECAs y los ARA II tienen similares beneficios sobre el otro en la progresión del daño renal en la nefropatía diabética tipo 1 y 2 permanece sin estudiar, y cuándo son agentes superiores a otros distintos de los BB [64] en términos de prevención de eventos mayores en esta situación no está aún aclarado.

Sumado a estas indicaciones convenientes, algunos fármacos pueden ser elegidos lógicamente

por otras razones. Así, cuando se usan en monoterapia, un diurético ó un CA pueden reducir la PA más en afroamericanos y pacientes ancianos que un IECA ó un BB [80,81] y un α-bloqueante aliviará los síntomas del prostatismo [82]. Un α-agonista central (p.e. clonidina), ó un bloqueante adrenérgico periférico (p.e. reserpina) puede utilizarse como terapia barata en algunos lugares a pesar de la ausencia de datos con resultados.

Algunos fármacos específicos tienen alguna contraindicación ó deben ser utilizados con precaución bajo algunas condiciones (Tabla 5). Algunas pocas de estas contraindicaciones son absolutas, como IECAs y ARA II en embarazo, pero la mayoría que indican algunos fármacos concretos pueden agravar varias condiciones. Las precauciones indican la mayor propensión de algunos fármacos a inducir efectos secundarios, pero no se excluye su uso en pacientes con indicaciones fuertes para dichos fármacos y si los pacientes están completamente monitorizados.

### Costo-efectividad

El costo efectividad lo determinan las relaciones entre los beneficios obtenidos según el costo. La prevalencia de una condición y el costo total del tratamiento en un lugar específico, por otro lado, determina su economicidad. Debido a la limitación de los recursos, el costo efectividad del tratamiento puede no ser fácilmente asumido económicamente. Los dos principales determinantes del costo efectividad son el costo de la terapia farmacológica y el riesgo cardiovascular inicial del paciente.

**Tabla 5.- Contraindicaciones y precauciones de fármacos antihipertensivos**

Fármaco	Contraindicaciones	Fármaco	Precauciones
IECAs, ARA II	Embarazo Estenosis bilateral arteria renal Hiperpotasemia	$\alpha$ -bloqueantes	ICC
		Clonidina	Síndrome de retirada
$\beta$ -bloqueantes	Bloqueos cardiacos importantes bradicardia severa < 50/min Enfermedad Obstructiva aérea Raynaud	Metildopa	Hepatotoxicidad
		Reserpina	Depresión Úlcera péptica activa
		Antag. Ca	ICC
Diureticos	Gota		
ICC, Insuficiencia cardiaca congestiva.			

Una apreciación global de la totalidad de la evidencia de los ensayos sugiere que las clases mayores de fármacos antihipertensivos son ampliamente equivalentes en eficacia y seguridad. En la mayoría de ocasiones, un diurético es la opción más barata y, por lo tanto, más costo efectiva. Sin embargo, para algunas indicaciones concretas (Tabla 4), otras clases proporcionarán beneficios adicionales; incluso siendo más caros pueden ser más costo efectivos. Para reducciones equivalentes de PA con cada clase, el menos caro es el fármaco más costo efectivo.

Debería anotarse que en pacientes de muy alto riesgo, que consiguen importantes beneficios del tratamiento, éste con múltiples fármacos e incluso con fármacos que son caros, podrían ser más costo efectivos. Inversamente, el tratamiento de los pacientes con bajo riesgo puede no ser costo efectivo bajo fármacos antihipertensivos caros [83].

### Agradecimientos

Contributors to this statement are listed in Appendix 1. Potential conflicts of interest are also listed (Appendix 2). Contributors were recommended by WHO and by the WHO/International Society of Hypertension Liaison Committee. The deliberations were chaired by Drs S Mendis and J.A. Whitworth, who appointed two additional members, Drs N.M. Kaplan and N. Poulter, to the writing committee.

### Referencias

- World Health Organization. The World Health Report 2002: Risks to Health 2002. Geneva: World Health Organization.
- Singh RB, Suh IL, Singh VP, Chaithiraphan S, Laothavorn P, Sy RG, et al. Hypertension and stroke in Asia: prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. *Hum Hypertens* 2000; 14: 749–763.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746–2753.
- Khor GL. Cardiovascular epidemiology in the Asia–Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001; 10:76–80.
- Vorster HH. The emergence of cardiovascular disease during urbanisation of Africans. *Public Health Nutr* 2002; 5:239–243.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–838.
- Godley P, Pham H, Rohack J, Woodward B, Yokoyama K, Maue SK. Opportunities for improving the quality of hypertension care in a managed care setting. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58:1728–1733.
- Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Seidell JC, Nagelkerke NJ, Bakker A. Under treatment of hypertension in a population-based study in the Netherlands. *J Hypertens* 1998; 16:1371–1378.
- Trilling JS, Froom J. The urgent need to improve hypertension care. *Arch Fam Med* 2000; 9:794–801.
- Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2325–2332.
- Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community. Is the 'rule of halves' still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11:213–220.
- Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827–832.
- Mancia G, Bombelli M, Lanzarotti A, Grassi G, Cesana G, Zanchetti A, Sega R. Systolic vs diastolic blood pressure control in the hypertensive patients of the PAMELA population. *Arch Intern Med* 2002; 162: 582–586.

- 14 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–774.
- 15 Alwan A, Maclean D, Mandil A. Assessment of National Capacity for Noncommunicable Disease Prevention and Control. The report of a global survey 2001. WHO/MNC/. 01.2. Geneva:WHO; 2001.
- 16 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183.
- 17 Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Rees A, Wray R, for the British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, and British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80(suppl 2):S1–29.
- 18 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
- 19 D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal. New results from Framingham Study. *Am Heart J* 2000; 139:272–281.
- 20 Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709–710.
- 21 Assmann G, Culler P, Schulte H. The Munster heart study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19:A2–A11.
- 22 Jones AF, Walker J, Jewkes C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, Bayly GR. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 2001; 85:37–43.
- 23 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000; 356:1955–1964.
- 24 Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342:1–8.
- 25 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291–1297.
- 26 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153.
- 27 Progress Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril based regimen on blood pressure lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
- 28 PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J [Engl]* 1995; 108:710–717.
- 29 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126:761–767.
- 30 Parving HH, Lenhert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
- 31 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
- 32 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.
- 33 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
- 34 Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: Follow-up to study after two decades. *BMJ* 1998; 317:167–171.
- 35 Gamble G, MacMahon S, Culpán A, Ciobo C, Whalley G, Sharpe N. Atherosclerosis and left ventricular hypertrophy: persisting problems in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16:1389–1395.
- 36 Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85:251–255.
- 37 Zanchetti A, Ruijlope LM. Antihypertensive treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: what guidance from recent randomized controlled trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099–2110.
- 38 UKPDS Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703–713.
- 39 Boner G, Cao Z, Cooper ME. Combination antihypertensive therapy in the treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4:313–321.
- 40 Okano GJ, Rascati KL, Wilson JP, Remund DD, Grabenstein JB, Brixner DI. Patterns of antihypertensive use among patients in the US Department of Defense database initially prescribed an angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker. *Clin Ther* 1997; 19:1433–1435.
- 41 Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997; 10:697–704.
- 42 Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: A systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998; 20:4441–4448.
- 43 Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134:1–11.
- 44 Leiter LA, Abbott D, Campbell NRC, Mendelson R, Ogilvie RI, Chockalingam. A recommendation on obesity and weight loss. *CMAJ* 1999; 160(suppl 9):S7–S11.
- 45 Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: An update. *Sports Med* 2000; 30:193–206.
- 46 Xin X, He J, Frontini MG, Ogdén LG, Motamayari OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38:1112–1117.

- 47 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. 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; 344:3–10.
- 48 Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl) : 643S–651S.
- 49 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: A randomized controlled trial of nonpharmacological interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279:839–846.
- 50 He J, Whelton PK. What is the role of dietary sodium and potassium in hypertension and target organ injury? *Am J Med Sci* 1999; 317: 152–159.
- 51 Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and non-dietary calcium supplementation on blood pressure. An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12:84–92.
- 52 Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients. Assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32:260–265.
- 53 Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure. A meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999; 33:647–652.
- 54 Spence JD, Barnett PA, Linden W, Ramsden V, Taenzer P. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. Recommendations on stress management. *CMAJ* 1999; 160 (suppl 9) :S46–S50.
- 55 Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens GH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155:701–709.
- 56 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 169–175.
- 57 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
- 58 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
- 59 Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskall WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998; 339:12–20.
- 60 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739–745.
- 61 ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
- 62 Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583–592.
- 63 ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967–1975.
- 64 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
- 65 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
- 66 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 19:1139–1147.
- 67 Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564–569.
- 68 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Circulation* 2001; 104:1248–1254.
- 69 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril versus amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2727.
- 70 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:138–139.
- 71 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 Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
- 72 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
- 73 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.
- 74 Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:598–604.
- 75 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. \_blockade after myocardial infarction. Systematic review and regression analysis. *BMJ* 1999; 318:1730–1737.
- 76 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
- 77 Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Longterm ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction. A systematic overview of data from

individual patients. ACEInhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1575–1581.

78 Metra M, Nodari S, D'Aloia AD, Bontempi L, Boldi E, Cas LD. A rationale for the use of  $\beta$ -blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139:511–521.

79 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.

80 Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825–831.

81 Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, Hlatswayo MN, Sareli P. Antihypertensive effect of low-dose hydrochlorothiazide alone or in combination with quinapril in black patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:713–721.

82 Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. *N Engl J Med* 1995; 99:109.

83 Lindholm L, Hallgren CG, Boman K, Markgren K, Weinehall L, Ogren JE. Cost-effectiveness analysis with defined budget. How to distribute resources for the prevention of cardiovascular disease? *Health Policy* 1999; 48:155–170

## Appendix 2 Potential conflicts of interest of contributors (refers to the period 1997–2002)

Bo Christensen: Pfizer, MSD, Bayer – payment for teaching in accordance with the Erich Rule of the Danish Medical Association. Norman Kaplan: Astra, Bayer – has served as a consultant to most pharmaceutical companies marketing antihypertensive drugs and has received funding for research, seminars and travel. Neil Poulter: Pfizer, Servier, BMS, MSD, Astra-Zeneca, Aventis, Bayer, Hoescht, Solvay, Takeda – has served as a consultant to most pharmaceutical companies marketing antihypertensive drugs, and has received funding for research, seminars and travel. Bruce Psaty: Wyeth, Ayerst – Member, Events Committee, HERS trial. Karl-Heinz Rahn: AstraZeneca, Boehringer, GlaxoWellcome – Steering Committee of several clinical trials, Clinical Event Committee. Sheldon G. Sheps: Pfizer, Astra, BMS, Merck – Speaker Bureaus, short-term consultancies. Judith A Whitworth: Merck – Editorial Board of ACE Reports; Pfizer – speaker at Pfizer meeting (2002).

## Appendix 1 Contributors

Dr Imran Afridi (Karachi, Pakistan); Ms Judy Canny (World Health Organization, Geneva, Switzerland); Dr Yao Chonghua (Beijing Municipal Office of CVD Control, Beijing, China); Dr Bo Christensen (Department of General Practice, University of Aarhus, Denmark); Dr Richard S. Cooper (Loyola Medical School, Maywood, Illinois, USA); Dr Solomon Kadiri (University College Hospital, Ibadan, Nigeria); Dr Suzanne Hill (University of Newcastle, Australia); Dr Norman Kaplan (University of Texas Southwestern Medical Centre, Texas USA); Dr Emilio Kuschnir (Universidad Nacional De Cordoba, Argentina); Dr Joel Lexchin (University of Toronto, Canada); Dr Shanthi Mendis (World Health Organization, Geneva, Switzerland); Dr Neil Poulter (Imperial College of Science, Technology and Medicine, London, UK); Dr Bruce M. Psaty (University of Washington, Seattle, Washington, USA); Dr Karl-Heinz Rahn (University of Munster, Germany); Dr Sheldon G. Sheps (Mayo Clinic, Rochester, New York, USA); Dr Judith Whitworth (Australian National University, Canberra, Australia); Dr Derek Yach (World Health Organization, Geneva, Switzerland); Dr Rafael Bengoa (World Health Organization, Geneva, Switzerland); Dr Larry Ramsay (Sheffield, UK).

### Writing group

Dr Norman Kaplan, Dr Shanthi Mendis, Dr Neil Poulter, Dr Judith Whitworth.