

Palabras clave

Hipertrofia ventricular izquierda, filtrado glomerular estimado, microalbuminuria, diabetes mellitus tipo 2, muy ancianos, terapia combinada.

Abreviaturas utilizadas

ARA II: antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.

CA: calcioantagonistas.

CV: cardiovascular(es).

ECG: electrocardiograma.

FGe: filtrado glomerular estimado.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

GIM: grosor íntima media.

HTA: hipertensión arterial.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

MDRD: modification diet in renal disease.

MVI: masa ventricular izquierda.

OR: odds ratio.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

VOP: velocidad de onda de pulso.

Síntesis Inicial

En los últimos años se han publicado los resultados de nuevos estudios respecto de la HTA, que incluyen grandes ensayos aleatorizados de terapéutica antihipertensiva. Algunos de estos estudios han contribuido a reforzar las recomendaciones para el manejo de la HTA de la Sociedad Europea de HTA y la Sociedad Europea de Cardiología en 2007 y 2009. Otros estudios han ampliado la información disponible en 2007, han modificado algunos de los conceptos previos y han cuestionado algunas de las recomendaciones de las guías de manejo y tratamiento de la HTA.¹

Marcadores pronósticos

La relación entre el GIM y la placa con los consecuentes riesgos vasculares, discutidos ya en 2007, ha sido posteriormente reforzada por los datos del *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA),² que mostró que los valores del GIM tanto en la bifurcación carotídea como en la carótida común, predicen los eventos vasculares independientemente de la PA ambulatoria y clínica. Esto sugiere que la aterosclerosis (reflejada en el valor del GIM en la bifurcación) y la hipertrofia vascular (GIM en

carótida común) ejercen un pronóstico adverso sumatorio a la elevación de la PA. Se demostró un pronóstico adverso de la placa carotídea (OR 2,3) en una muestra de residentes de la ciudad de Copenhague sin enfermedad vascular, que fueron seguidos prospectivamente durante 13 años.

Hay también pruebas del pronóstico adverso de la rigidez arterial. En la población de Copenhague se asoció la VOP >12 m/s con un 50% de incremento en el riesgo de eventos vasculares, y se ha demostrado un valor predictivo de la VOP en eventos vasculares en varones japoneses seguidos durante

8,2 años. Además, se han confirmado como predictores independientes en dos estudios recientes la rigidez aórtica y la onda de pulso, tanto como la PA central. En particular, en uno de estos estudios con 1272 normotensos e hipertensos no tratados, sólo la PAS central predijo la mortalidad cardiovascular de forma consistente e independiente, tras ajustar por varios FRCV, incluidos MVI y GIM carotídea.

Algunos datos nuevos refuerzan la ya sólida evidencia acerca del valor pronóstico del FGe. En la población de Gubbio, Italia, un FGe en el decil inferior se asoció con una incidencia altamente significativa de eventos vasculares (OR 2,14), así como en un estudio griego, un FGe de entre 15 y 19 ml/minuto por 1,73 m² se asoció con un 66% de incremento en el punto final compuesto por todas las causas y eventos vasculares, tras ajustar por riesgo vascular basal e independiente de la HVI. También, en un estudio post hoc de análisis de datos del ensayo *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE),³ el FGe por MDRD fue significativamente predictivo de todos los resultados, excepto ictus (OR entre 1,23 y 1,70 por diferentes resultados), y tuvo más sensibilidad que el cálculo de la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault, que sólo fue predictivo para mortalidad por todas las causas. El FGe basal calculado con esa fórmula demostró también ser un importante predictor tanto de eventos renales como CV en un buen número (n= 11.140) de diabéticos de tipo 2 incluidos en el estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation* (ADVANCE),⁴ aun cuando los datos se ajustaron por múltiples factores de confusión potenciales, entre ellos, el valor concomitante de excreción de proteínas en orina. Por cada reducción del 50% de FGe basal se incrementaron significativamente el riesgo de eventos vasculares (2,2 veces) y el concomitante riesgo de muerte CV (3,6 veces) y eventos renales (6,6 veces). También se sumaron nuevas pruebas a la ya amplia cantidad de datos a favor del valor pronóstico de un moderado incremento en la excreción de proteínas en orina. En dos estudios poblacionales, el Gubbio y el Copenhague, la microalbuminuria se confirmó como un importante predictor de resultados CV, con OR ajustada, respectivamente, en 2,15 y 3,10 veces mayor en pacientes con microalbuminuria comparados con los que no la tenían. En el estudio de Gubbio, la asociación de microalbuminuria con bajo FGe tuvo un efecto multiplicativo (OR 5,93). En el ensayo ADVANCE, el cambio de un estadio clínico de albuminuria al siguiente se asoció con 1,6, 2 y 3,3 veces de incremento de eventos CV, muerte CV y eventos renales, respectivamente, al igual que cuando se pasaba de normoalbuminuria a microalbuminuria. Los efectos de la elevada excreción de proteínas en orina y FGe reducido en el examen basal fueron independientes de cualquier otra asociación de microalbuminuria y FGe menor que 60 ml/minuto por 1,73 m², lo que significó un riesgo adicional de eventos CV (3,2 veces), mortalidad CV (5,9 veces) y eventos renales (22,2 veces).

La evidencia disponible sobre objetivos de PA del tratamiento antihipertensivo intensivo ha sido recientemente revisada. Sin embargo, esta recomendación no debería apli-

carse a pacientes ancianos, ya que no está demostrada por los resultados de los estudios. En diabéticos, las recomendaciones a favor de un tratamiento intensivo probablemente se debieron al entusiasmo generado por algunos estudios, como *el Hypertension Optimal Treatment* (HOT) y *el Systolic Hypertension in Europe* (SYST-EUR), que mostraron una mayor reducción absoluta de eventos CV con una pequeña diferencia de PA en diabéticos sobre no diabéticos.

La información sobre niveles de PA y objetivos de tratamiento farmacológico también ha derivado de estudios de análisis post hoc de ensayos clínicos basados en eventos y estudios sobre los efectos del tratamiento en los órganos blanco de importancia pronóstica, aunque con una débil evidencia admitida. Se han realizado análisis post hoc de incidencia de eventos CV en relación a la PA conseguida por el tratamiento en un amplio grupo de hipertensos en el estudio HOT, en los pacientes de alto riesgo CV reclutados por el estudio VALUE, el *INternational VErapamil SR-Trandolapril Study* (INVEST), y el *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), y en los pacientes con nefropatía diabética del *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT). En el HOT, la menor incidencia de eventos CV ocurrió con una PAS de 138 mm Hg y una PAD de 82 mm Hg. En el VALUE, los hipertensos en los que se consiguió una PA <140/90 mm Hg mostraron un claro corte de reducción en incidencia de eventos CV (ictus, IAM y hospitalización por insuficiencia cardíaca) respecto de los pacientes en tratamiento en los que la PA permaneció sobre estos valores, independientemente del tipo de tratamiento empleado. En el INVEST, la incidencia de eventos CV fue progresivamente menor con la proporción de visitas en las que la PA estaba controlada (<140/90 mm Hg), incrementándose incluso cuando se ajustaban los datos por demografía, condiciones clínicas y tratamiento. La mayor protección CV se asoció con una PAS en tratamiento <140/90 mm Hg y mostró una tendencia a eventos CV menos común que la conseguida con descensos de PAS de 130 mm Hg. Por el contrario, en ONTARGET, se vieron claros efectos beneficiosos de la reducción de PA cuando las PAS iniciales eran >140 mm Hg, incluso cuando se ajustó por potenciales factores de confusión, y cada PA inicial reducida estuvo de manera usual acompañada por una mayor protección CV. Sin embargo, en pacientes en los que la PAS inicial estaba en el rango de 130 mm Hg, el beneficio fue menos pronunciado y más evidente para ictus.

Recientemente, se han aportado hallazgos similares para el subgrupo de diabéticos reclutados en el ONTARGET. En los pacientes con nefropatía diabética del IDNT, la reducción de PAS a <120 mm Hg se relacionó con menor mortalidad CV y la progresiva reducción de proteinuria, así como en la enfermedad renal crónica terminal. Respecto de la relación entre la PA y el daño orgánico subclínico, los datos del LIFE han mostrado que la frecuencia de regresión de HVI está relacionada linealmente con los cambios de PA inducidos por el tratamiento, y la eficacia máxima se encontró en reducciones amplias de la PA desde los valores de inicio. Un estudio reciente ha demostrado también que

la presencia de HVI en el ECG se reduce más con control intenso comparado con control menos intenso de la PA (131,9/77,4 y 135,6/78,7 mm Hg, respectivamente) en hipertensos no diabéticos. Además, algunos estudios han proporcionado evidencias de que el tratamiento antihipertensivo se acompaña de una reducción o retraso de la progresión de excreción de proteínas en orina, y aun en el rango de proteinuria o microalbuminuria, incluso cuando la PA inicial es <140/90 mm Hg. Las evidencias más recientes las ha proporcionado el ADVANCE, que ha mostrado que en diabéticos, en su mayoría en tratamiento antihipertensivo, el descenso posterior de PA al añadir una combinación de diurético (indapamida) e IECA (perindopril) reduce de forma significativa y marcada la incidencia de problemas renales. Esto consistió principalmente en la aparición, progresión o regresión de la excreción de proteínas urinarias, en un rango de valores sistólicos o diastólicos iniciales desde 160/100 mm Hg hasta <120/70 mm Hg. Las OR para problemas renales fueron 0,81, 0,75, 0,85 y 0,70 en el tratamiento activo comparado con el grupo control, en valores de PAS iniciales \geq 160, 159-140, 139-120 y <120 mm Hg, respectivamente. Además, este análisis post hoc de los datos del ADVANCE ha mostrado que el riesgo ajustado de un problema renal descende de manera progresiva cuando se consigue descender la PAS durante el tratamiento a valores >110 mm Hg.

Combinaciones de IECA y diuréticos

El estudio *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) ha mostrado que la combinación de un IECA, el perindopril, y el diurético indapamida tiene un efecto mayor en el descenso de la PA que el IECA solo y, además, un efecto mucho mayor en la prevención de ictus.⁶ En el ADVANCE, la misma combinación de indapamida y perindopril en pacientes diabéticos de tipo 2 (en continuación de terapia preexistente) durante más de 4 años tuvo un significativo mayor efecto antihipertensivo que la administración de placebo (diferencia PAS y PAD 5,6 y 2,2 mm Hg, respectivamente). Esto se asoció con una reducción de incidencia (9%) de complicaciones relacionadas con la diabetes (compuesto final de consecuencias micro y macrovasculares). Igualmente, en la mayoría de los pacientes muy ancianos del *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET),⁷ la administración de la combinación de indapamida y perindopril resultó en una mayor reducción de la PA, una menor frecuencia de consecuencias CV y menos efectos secundarios comparados con placebo.

Combinaciones de IECA y CA

Una combinación de un IECA y un CA dihidropiridínico fue la más usada en el Syst-Eur, el *Systolic Hypertension in China* (Syst-China) y el HOT para conseguir el descenso de la PA. El INVEST usó la combinación de verapamil, un CA no dihidropiridínico y el IECA trandolapril con efectos beneficiosos comparables con la combinación de betablo-

queantes y un diurético.⁸ La combinación de amlodipina y perindopril fue ampliamente usada en *el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT),⁹ y resultó más efectiva en la reducción de la PA y los eventos CV que la combinación de atenolol y bendroflumetiazida. En el estudio *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH),¹⁰ más de 11.000 hipertensos con un riesgo CV elevado fueron aleatorizados tras detener el tratamiento previo, para recibir el IECA benazepril más el CA amlodipina o hidroclorotiazida. A los 3 años de seguimiento, ambos tratamientos redujeron la PA de manera eficaz. La media de valores de tratamiento fue 132/74,4 mm Hg en el grupo hidroclorotiazida y 1 mm Hg menor (131,6/73,3 mm Hg) en el grupo CA. La frecuencia de efectos secundarios importantes fue limitada y similar entre los dos grupos. No hubo curva en J. En el grupo benazepril-amlodipina la incidencia de resultados primarios (compuesto de algunos eventos CV fatales y no fatales) fue un 20% menor que en el grupo benazepril-tiazida, con una reducción significativa también de eventos por causa específica, como infarto de miocardio, aunque no por insuficiencia cardíaca. Esto proporciona evidencia a favor de la administración concomitante de IECA y CA que no estaba hasta la fecha disponible. Sin embargo, podría ser prematuro concluir a partir de este estudio que la combinación IECA-CA es intrínseca e invariablemente superior a la combinación IECA-diurético. En el ACCOMPLISH, la tasa de resultados CV fue menor que la esperada en pacientes de alto riesgo, posiblemente debido al extenso uso de estatinas (68%), antiagregantes plaquetarios (65%) y procedimientos de revascularización miocárdica (18-20%). Los hallazgos del ACCOMPLISH pueden también depender de la amplia proporción de diabéticos incluidos (60%); es más, en el estudio STAR, los hipertensos con empeoramiento de la glucosa en ayunas, peor respuesta metabólica al test de carga de glucosa y mayor tasa de diabetes de nuevo inicio fueron los tratados con una combinación de bloqueantes del sistema renina-angiotensina y un diurético en mayor proporción que los tratados con la combinación de bloqueantes del sistema renina-angiotensina y un CA.

Combinación de ARAII con CA o diurético

La combinación de un ARAII con diuréticos se utilizó en varios estudios, como el *The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE)¹¹ y *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE)¹², los que han documentado los efectos protectores de esta estrategia de tratamiento. Hasta ahora, no se han llevado a cabo estudios aleatorizados doble ciego con la combinación de ARAII y CA. En el estudio *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL),¹³ se comprobó el beneficio del losartán (frente a placebo) en retrasar la progresión de enfermedad renal terminal comparado con tratamientos que con frecuencia incluían CA. Además, un amplio cuerpo de evidencias afirman que la combinación

de un ARAII y un CA o un diurético proporciona una reducción efectiva y una alta tasa de control de la PA en varias categorías de HTA.

Combinaciones de CA con diuréticos o betabloqueantes

A pesar de que pequeños estudios farmacológicos han aumentado las dudas sobre los efectos sinérgicos del agregado de un diurético a un CA, esta combinación fue incluida en un reciente metaanálisis de Wald y colaboradores sin desmerecer la demostración de una mayor reducción de la PA con la combinación de CA con otros fármacos comparada con doble dosis de CA en monoterapia. Incluso más importante, la asociación de un CA con un diurético se ha usado en el *Felodipine Event Reduction* (FEVER), el ELSA y el VALUE con mayores beneficios. Ningún ensayo ha explorado la combinación de un CA con un betabloqueante, pero ha sido la segunda asociación usada en el estudio HOT.

Combinaciones de IECA y ARAII

El uso amplio de esta combinación ha sido ahora cuestionado por los resultados del ONTARGET,¹⁴ en el que la combinación de dosis completas de telmisartán y ramipril redujo los valores iniciales de PA ligeramente más que cada uno de los componentes por separado, pero sin reducción posterior en resultados CV o renales (excepto proteinuria), y además con un mayor número de efectos secundarios renales y mayor discontinuación del tratamiento. Como se mencionó anteriormente, un análisis post hoc de cambios en la PA del ONTARGET ha elaborado la hipótesis de que la excesiva reducción de la PA en quienes tenían <130 mm Hg basal (espontáneamente o por tratamiento previo) puede haber sido responsable de un exceso más que de una reducción de eventos CV. Los resultados del ONTARGET no apoyan el uso por largo plazo de esta combinación en pacientes con HTA y sugiere que en aquellos con proteinuria su empleo debería ser estudiado posteriormente y de forma más crítica. Un reciente metaanálisis de 49 estudios, aunque pequeño y de corto plazo, ha confirmado que la combinación de dos bloqueantes del sistema renina-angiotensina ha significado un mayor efecto antiproteinúrico que ambos componentes solos.

Combinaciones a dosis fija (píldora única)

Las guías han favorecido el uso de combinaciones de dos antihipertensivos a dosis fijas en una única tableta, debido a que la reducción del número de píldoras que debe tomar diariamente el paciente ha demostrado mejorar el cumplimiento, el cual suele ser bajo en aquellos con HTA (30-40% de persistencia en el tratamiento al año). El uso de dosis fijas que combinan dos fármacos puede seguir de manera directa a la monoterapia inicial cuando se requiere añadir un segundo fármaco para el control de la PA, o ser

el primer escalón cuando un alto riesgo CV hace deseable un control de la PA rápido. Este enfoque es ahora facilitado por la disponibilidad de diferentes combinaciones a dosis fija de los mismos dos fármacos, que minimiza uno de sus inconvenientes: la dificultad para incrementar sólo la dosis de uno de los fármacos, pero no la del otro.

Tratamiento de la HTA en pacientes muy ancianos

En la actualidad existe alguna evidencia acerca del tratamiento de la HTA en pacientes muy ancianos. En el estudio HYVET,⁷ 3845 pacientes de 80 años o más en los que la PAS de entrada era ≥ 160 mm Hg (media 173 mm Hg) fueron aleatorizados a recibir placebo o tratamiento activo, consistente en indapamida (1,5 mg al día) y la adición eventual de perindopril (2 y 4 mg diarios) con el objetivo de obtener un valor de PAS <150 mm Hg. La administración del fármaco (con la combinación indapamida-perindopril tomada por tres cuartos de los pacientes) redujo la PA a valores mucho menores que los que logró el placebo, esto es 144/78 versus 161/84 mm Hg. Se acompañó de un claro punto de corte de beneficios, y de acuerdo con los criterios del comité de seguridad, el estudio fue detenido tras una media de duración de tratamiento menor de 2 años. Los efectos beneficiosos consistieron en un 30% de disminución de ictus y reducciones estadísticamente significativas en insuficiencia cardíaca congestiva (64%), eventos CV mayores y todas las causas de muerte (21%). Estos resultados indican que, incluso en los muy ancianos, el tratamiento antihipertensivo no sólo previene eventos mórbidos CV, sino que también influye en la prolongación de la vida. Sin embargo, se debería prestar atención a las características de la población y la naturaleza del HYVET antes de extender las recomendaciones de tratamiento a individuos o contextos diferentes a los del estudio. El HYVET reclutó deliberadamente a pacientes sin enfermedad CV y en buen estado físico y mental, y excluyó a individuos enfermos y frágiles, características frecuentes entre los octogenarios. Aunque las alteraciones del control de los barorreceptores ocurren con frecuencia en los muy ancianos, los pacientes del HYVET tuvieron valores similares de PA mientras estaban sentados y de pie, incluso en tratamiento, lo que confirma la interpretación de que fueron reclutados individuos particularmente sanos. El informe de que la incidencia de efectos adversos fue menor en el brazo de tratamiento activo que en el placebo, subraya la excelente tolerancia de los fármacos usados y el hecho de que los efectos adversos se debieron más probablemente a la HTA per se que al tratamiento. No obstante, esto apoya una vez más la alta selección natural de los octogenarios reclutados.

Tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos

El inicio del tratamiento con antihipertensivos en diabéticos con PA normal alta no está apoyado por estudios prospecti-

vos. Lo mismo ocurre con el objetivo de bajar la PA (<130/80 mm Hg) recomendado para diabéticos, pero nunca realmente conseguido en ningún estudio aislado y mucho menos en la práctica médica. Con el tiempo, la monitorización del daño orgánico subclínico, sobre todo la microalbuminuria y proteinuria, parece ser la mayor guía para decidir los valores de PA para inicio de tratamiento, así como el objetivo para el tratamiento de diabéticos. Mas aun, a partir de las conclusiones de estudios como el ACCORD (en el que no se observaron beneficios al bajar la PA a 120 mm Hg),⁵ puede recomendarse que en diabéticos la PAS se reduzca a <140 mm Hg, sin mencionar objetivos específicos que no están demostrados. Sin embargo, los resultados del ADVANCE fueron diferentes. Se observaron beneficios micro y macrovasculares de los antihipertensivos en diabéticos en los que la PAS bajó a <135 mm Hg comparados con los pacientes que recibieron placebo en los que la PAS permaneció >140 mm Hg. Las precauciones en las recomendaciones del estudio ACCORD podrían tomarse en pacientes con eventos CV previos y/o diabéticos con diagnóstico de más de 10 años. La reevaluación de los ensayos de tratamiento antihipertensivo en diabéticos ha fortalecido la corriente de opinión que considera que la evidencia a favor de iniciar tal tratamiento en diabéticos con PA normal alta es bastante escasa, y que el objetivo de lograr una PAS <130 mm Hg es casi inexistente. En estos pacientes, a la dificultad reconocida de conseguir PAS \leq 130 mm Hg, hay que añadirle la reevaluación crítica de los datos de los estudios que sugieren que las recomendaciones comúnmente aplicadas a todos los hipertensos para bajar la PAS, con límite en 140 mm Hg, es aplicable también a los diabéticos. Más complicada es la decisión sobre el inicio de terapia farmacológica cuando los valores están aún en el rango normal alto. Aunque la ausencia de evidencias sólidas parece legitimar el retraso del tratamiento, también parece razonable instituirlo si se consideran los datos que muestran prevención de la progresión o indicios de regresión del daño orgánico, sobre todo la microalbuminuria, la cual es especialmente ominosa en el diabético porque refleja un mayor riesgo de enfermedad renal terminal y eventos CV. En este contexto, los resultados del estudio ADVANCE son interesantes debido a los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la albuminuria y proteinuria comprobados con niveles de PA normales, aunque con frecuencia se consiguió normotensión por el uso previo de antihipertensivos, con un punto de corte de reducción en la aparición de nueva microalbuminuria (21%). Esto aumenta la evidencia de que los antihipertensivos ejercen una influencia preventiva primaria sobre la nefropatía diabética. Sin embargo, el problema crucial referido a cuándo iniciar tratamiento antihipertensivo en diabéticos con PA normal alta y cuándo el objetivo de PA debería ser menor que el recomendado en los hipertensos en general, debería estudiarse con ensayos de intervención bien diseñados.

Bibliografía sugerida

1. Mancia G.; De Backer G.; Dominiczak A. y col. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
2. Zanchetti A.; Hennig M.; Hollweck R. y col. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. *Circulation* 2009;120:1084-1090.
3. Ruilope L.M.; Zanchetti A.; Julius S. y col.; VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25:1473-1479.
4. Ninomiya T.; Perkovic V.; de Galan B. E. y col.; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821.
5. Cushman W.C.; Evans G.W.; Byington R.P. y col.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
7. Beckett N. S.; Peters R.; Fletcher A. E. y col.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
8. Pepine C.J.; Handberg, E.M.; Cooper-DeHoff R.M. y col.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
9. Dahlof, B.; Sever, P.S.; Poulter, N.R. y col.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
10. Jamerson, K.; Weber, M.A.; Bakris, G.L. y col.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
11. Dahlöf, B.; Devereux, R.B.; Kjeldsen, S.E. y col.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
12. Lithell, H.; Hansson, L.; Skoog, I. y col. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens*, 2004; 22:1605-1612.
13. Brenner, B.M.; Cooper, M.E.; de Zeeuw, D. y col.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869.
14. Yusuf, S.; Teo, K.K.; Pogue, J. y col.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.