

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

SERGIO R. MARTÍNEZ PELÁEZ

MFyC UGC OLULA DEL RÍO (ALMERÍA)

AGS DEL NORTE DE ALMERÍA

1-INTRODUCCIÓN

Esta guía pretende facilitar la labor asistencial, en su práctica diaria, del médico de familia y del facultativo especialista de área que corresponde, a la hora de tomar la decisión de instaurar tratamiento farmacológico antihipertensivo, y sobre todo decidir qué fármaco poner en casos concretos.

Mi labor ha sido revisar cada una de las guías de práctica clínica editadas hasta la fecha, sus revisiones actualizadas y los grupos de trabajo de hipertensión de las sociedades científicas españolas, haciendo una síntesis de todo ello para unificar criterios y editar un protocolo que sirva para que en nuestra área podamos tener, valga la redundancia un criterio unificado sobre el manejo farmacológico de la hipertensión.

Agradecer la oportunidad recibida a los responsables del área y espero que esta síntesis de GPC sea de vuestro agrado y sobre todo sea útil en vuestra práctica clínica.

Evidentemente este protocolo estará sujeto a revisiones según actualizaciones de las guías de práctica clínica, aunque avanzaré novedades y líneas de investigación nuevas al término del presente documento.

2-CONSIDERACIONES GENERALES

Con respecto al tratamiento farmacológico en la hipertensión hay 3 premisas fundamentales:

- ✓ El beneficio del tratamiento se deriva fundamentalmente del descenso de presión arterial “per-sé”
- ✓ Hay cinco grupos principales de fármacos antihipertensivos para el inicio y continuación del tratamiento
- ✓ La mayoría de los pacientes necesitarán más de un fármaco para el control adecuado de la presión arterial

3-¿Cuándo INICIAR TRATAMIENTO FARMACOLOGICO?

La decisión de iniciar tratamiento en la hipertensión (HTA) se basa en el grado de elevación de la presión arterial y en el RCV total

Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico (adaptada de la guía 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología²)

Otros FR, LOD y enfermedades previas	Presión arterial (mmHg)				
	Normal: PAS = 120-129 o PAD = 80-84	Normal-alta: PAS = 130-139 o PAD = 85-89	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
Sin otros FR	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
1-2 FR	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy elevado
≥ 3 FR, SM, LOD o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

CV: cardiovascular; FR: factores de riesgo; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico. El SM se define por la presencia de al menos 3 de las siguientes situaciones: obesidad abdominal, definida por un perímetro de cintura ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ≤ 40 mg/dl en varones o ≤ 50 mg/dl en mujeres o tratamiento farmacológico; cifras de presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico; glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico.

La línea discontinua representa la definición operacional de hipertensión arterial basada en la combinación de cifras y de riesgo absoluto.

Factores que influyen en el pronóstico y que se utilizan para la estratificación del riesgo

Factores de riesgo cardiovascular	Lesión de órgano diana
Valores de PA sistólica y PA diastólica Valores de presión de pulso (en personas mayores de 60 años) Edad (varones > 55 años o mujeres > 65 años) Tabaquismo Dislipemia (colesterol total > 190 mg/dl o > 5 mmol/l, o cLDL > 115 mg/l o > 3 mmol/l, o cHDL < 40 mg/dl o < 1 mmol/l en varones, o < 46 mg/dl o < 1,2 mmol/l en mujeres o triglicéridos > 150 mg/dl o > 1,7 mmol/l) Glucemia en ayunas 100-125 mg/dl o 5,6-6,9 mmol/l Intolerancia oral a la glucosa Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años o mujeres < 65 años) Obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres)	Hipertrofia ventricular izquierda en ECG (Sokolow-Lyon > 38 mm o Cornell > 2.440 mm/ms) o en ecocardiograma, IMVI en varones \geq 125 g/m ² o en mujeres \geq 110 g/m ² Engrosamiento de la pared carotídea (grosor íntima-media > 0,9 mm) o placa de ateroma Velocidad de la onda de pulso carótida-femoral > 12 m/s Índice tobillo-brazo < 0,9 Aumento ligero de la creatinina plasmática (varones: 1,3 a 1,5 mg/dl o 115-133 μ mol/l; mujeres: 1,2 a 1,4 mg/dl o 107-124 μ mol/l) Disminución del filtrado glomerular estimado (MDRD < 60 ml/min) o del aclaramiento de creatinina (CG < 60 ml/min) Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina \geq 22 mg/g en varones o \geq 31 mg/g en mujeres)
Diabetes mellitus	Enfermedad cardiovascular o renal establecidas
Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl o 7,0 mmol/l en medidas repetidas Glucemia posprandial > 198 mg/dl o 11,0 mmol/l	Enfermedad cardíaca Infarto de miocardio Angina de pecho Revascularización coronaria Insuficiencia cardíaca Enfermedad cerebrovascular Ictus isquémico Hemorragia cerebral Accidente isquémico transitorio Enfermedad renal Nefropatía diabética Insuficiencia renal (creatinina plasmática en varones > 1,5 mg/dl o > 133 μ mol/l, o en mujeres > 1,4 mg/dl o > 124 μ mol/l) o proteinuria > 0,3 g/24 h Arteriopatía periférica Retinopatía hipertensiva (hemorragias, exudados o edema de papila)

CG: fórmula de Cockcroft-Gault; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; MDRD: fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease; PA: presión arterial. Adaptada de la guía 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología².

Decisiones terapéuticas para cada categoría de presión arterial y de riesgo (adaptación, con modificaciones, de la guía de 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología²)

Otros FR, LOD y enfermedades previas	Presión arterial (mmHg)				
	Normal: PAS = 120-129 o PAD = 80-84	Normal-alta: PAS = 130-139 o PAD = 85-89	Grado 1: PAS = 140-159 o PAD = 90-99	Grado 2: PAS = 160-179 o PAD = 100-109	Grado 3: PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros FR	No intervenir sobre la PA	No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida durante varios meses; después, tratamiento farmacológico si la PA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
1-2 FR	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas; después, tratamiento farmacológico si la PA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
\geq 3 FR, SM o LOD	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida y considerar el tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico			
Enfermedad CV o renal establecida	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato

CV: cardiovascular; FR: factores de riesgo; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

En general, todos los pacientes con grado 3 de HTA o los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) o renal establecida clínicamente evidente deben iniciar tratamiento inmediatamente.

En pacientes con grado 2 (PAS > 160 y/o PAD > 100), en los sujetos con grado 1 (PAS > 140 y/o PAD > 90) considerados de alto RCV y en los pacientes con categoría normal-alta (PAS 130-139 y/o PAD 85-89) que además tengan enfermedad renal establecida el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse de forma razonablemente rápida.

Aunque la evidencia es escasa, parece razonable recomendar que, en la HTA grado 1 con RCV moderado, la terapia farmacológica debiera iniciarse tras un periodo de cambios de estilos de vida de unas 4-6 semanas aproximadamente.

En pacientes diabéticos con HTA normal-alta, el inicio relativamente inmediato del tratamiento antihipertensivo no está apoyado por estudios prospectivos. Así pues, parece prudente recomendar inicio del tratamiento en estos pacientes si está presente algún daño orgánico, especialmente micro o macroalbuminuria.

Igualmente, en pacientes con HTA grado 1 con riesgo bajo debería plantearse inicio del tratamiento tras varios meses con cambios en los estilos de vida, 4-6 aproximadamente.

En el resto de individuos con presión arterial (PA) normal-alta o aquellos con PA normal que presenten algún factor de riesgo añadido, deben recibir consejos sobre estilos de vida saludable con el fin de evitar o retrasar la progresión de cifras de PA hacia categorías más elevadas.

No obstante, los pacientes con PA normal-alta que presenten SM o lesión de órgano diana (LOD), se podría considerar la posibilidad de iniciar tratamiento farmacológico si fracasaran las medidas no farmacológicas tras un tiempo prudencial.

Los principios básicos para el tratamiento farmacológico de la hipertensión son:

- ✓ El tratamiento antihipertensivo forma parte del manejo integral del riesgo cardiovascular (RCV)

- ✓ Los grupos de fármacos indicados para iniciar y continuar el tratamiento son los: IECA, ARA-II, DIURETICOS (DIU), BETABLOQUEANTES (BB) Y ANTAGONISTAS DELCALCIO (AC). Las nuevas investigaciones nos han aportado los inhibidores directos de la renina sobre los que la nueva guía europea de 2009 no aporta directrices sino expectativas.
Los BB, sobre todo en combinación con DIU, deben evitarse en pacientes con síndrome metabólico(SM) u otras situaciones de riesgo de desarrollar diabetes, por el efecto dismetabólico que producen. Solo los BB cardioselectivos con efecto vasodilatador (carvedilol, nebivolol y celiprolol), parecen no tener ese importante efecto, por tanto la guía de 2009 preconiza su utilización respecto a los demás del mismo grupo
- ✓ La respuesta se comprobara en un plazo de 4-6 semanas. Este plazo será menor en casos de estadio 3 de HTA y en pacientes con RCV alto o muy alto, que pueden beneficiarse de un control precoz
- ✓ La consecución del control de PA con la monoterapia no suele superar el 30%, por lo que la mayoría de los pacientes necesitan una asociación de fármacos
- ✓ Se utilizaran fármacos de acción prolongada que sean eficaces durante 24 h y que permitan una dosis única diaria. En casos de difícil control se valorara dividir el tratamiento en dos tomas diarias (CRONOTERAPIA).
- ✓ La elección de un determinado fármaco será individualizada para cada paciente y se basara en las indicaciones especiales y contraindicaciones de los distintos grupos farmacológicos
- ✓ Se valorara el coste del tratamiento, pero las consideraciones económicas no deberán prevalecer en la efectividad, tolerabilidad y la protección del paciente
- ✓ En muchas ocasiones serán necesarios otro tipo de fármacos útiles para la reducción del RCV, fundamentalmente agentes antiagregantes e hipolipemiantes.
- ✓ El tratamiento se mantendrá de forma indefinida en la gran mayoría de los casos. La buena relación entre médico y paciente, la educación

sanitaria y un esquema terapéutico sencillo favorecen el cumplimiento.

- ✓ El tratamiento de la HTA sistólica aislada debe ser el mismo que en la mixta
- ✓ Mismo tratamiento que en mayores de 55 años, en pacientes mayores de 80 años, considerando sus patologías concomitantes y otros fármacos que tomen.

Fármacos antihipertensivos comercializados en España para uso por vía oral⁵⁷: intervalo de dosis e intervalo de tiempo

Entre dosis

Fármaco ^a	Intervalo de dosis (mg/día)	Intervalo entre dosis (h)	Fármaco ^a	Intervalo de dosis (mg/día)	Intervalo entre dosis (h)
Diuréticos			No dihidropiridínicos		
Tiacidas y derivados			Diltiacem	120-360	8-24
Clortalidona	12,5-50	24-48	Verapamilo	120-480	12-24
Hidroclorotiacida	12,5-50	24	ECA		
Indapamida	1,25-2,5	24	Benacepril	10-40	24
Xipamida	10-20	24	Captopril	25-150	8-12
Diuréticos de asa			Cilazapril	1-5	12-24
Bumetanida	1-2	8-12	Enalapril	5-40	12-24
Furosemida	40-240	8-12	Espirapril	3-6	24
Piretanida	6-12	24	Fosinopril	10-40	12-24
Torasemida	2,5-20	12-24	Imidapril	2,5-10	24
Diuréticos distales			Lisinopril	5-40	24
Amilorida ^b	2,5-5	24	Perindopril	2-8	24
Eplerenona ^c	25-50	24	Quinapril	5-80	24
Espironolactona ^d	25-100	12-24	Ramipril	1,25-10	24
Triamterene ^e	25-50	12-24	Trandolapril	0,5-4	24
Bloqueadores beta			ARA-II		
Bloqueadores beta			Candesartán	8-32	24
Atenolol	25-100	12-24	Eprosartán	600-1.200	24
Bisoprolol	2,5-20	24	Irbesartán	75-300	24
Carteolol	2,5-10	24	Losartán	25-100	24
Celiprolol	200-400	24	Olmesartán	10-40	24
Metoprolol	50-200	24	Telmisartán	40-80	24
Nadolol	80-240	24	Valsartán	80-320	24
Oxprenolol	160-480	12-24	Otros		
Propranolol	40-320	8-12	Bloqueadores alfa		
Bloqueadores alfa-beta			Doxazosina	1-16	12-24
Carvedilol	12,5-50	12	Prazosina	1-20	12
Labetalol	200-1.200	8-12	Terazosina	1-20	12-24
Con acción vasodilatadora			Fármacos de acción central		
Nebivolol	2,5-5	24	Alfametildopa	500-3.000	8-12
Antagonistas del calcio			Clonidina	0,3-2,4	12
Dihidropiridínicos			Moxonidina	0,2-0,6	24
Amlodipino	2,5-10	24	Vasodilatadores arteriales		
Barnidipino	10-20	24	Hidralacina	50-200	8-12
Felodipino	2,5-20	24	Minoxidil	2,5-40	12-24
Isradipino	2,5-5	24			
Lacidipino	2-6	24			
Lercanidipino	5-20	24			
Manidipino	10-20	24			
Nicardipino	60-120	8-12			
Nifedipino	30-120	12-24			
Nisoldipino	10-40	12-24			
Nitrendipino	10-40	12-24			

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina de tipo II; ECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. ^aLos fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo. ^bLa amilorida y el triamterene se usan en asociaciones a dosis fijas con otros diuréticos. ^cLa eplerenona está indicada únicamente en la insuficiencia cardíaca. ^dDosis más altas de espironolactona pueden ser útiles en el manejo del hiperaldosteronismo primario.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA). Elección de fármacos según la enfermedad asociada

Grupo farmacológico	Indicación	Contraindicación evidente	Contraindicación posible
Diuréticos	HTA sistólica aislada del anciano Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal avanzada (diuréticos de asa)	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo
Bloqueadores beta	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca ^a Taquiarritmias Embarazo	Asma bronquial moderada-grave Bloqueo AV de grados 2-3	Síndrome metabólico Arteriopatía periférica Intolerancia a la glucosa Deportistas y pacientes con actividad física importante OCFA moderada-grave Insuficiencia cardíaca ^b
Antagonistas del calcio	HTA sistólica aislada del anciano ^b Angina de pecho Arteriopatía periférica Aterosclerosis carotídea Taquiarritmias ^c Embarazo	Bloqueo AV de grados 2-3 ^e	Insuficiencia cardíaca ^b
IECA	Insuficiencia cardíaca Tras infarto de miocardio Hipertrofia VI Enfermedad renal crónica diabética y no diabética, incluidos estadios iniciales con microalbuminuria ^d Diabetes Síndrome metabólico Fibrilación auricular recurrente Aterosclerosis carotídea	Embarazo/lactancia Edema angioneurótico Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
ARA-II	Insuficiencia cardíaca Tras infarto de miocardio Hipertrofia VI Enfermedad renal crónica diabética y no diabética, incluidos estadios iniciales con microalbuminuria ^d Diabetes Síndrome metabólico Fibrilación auricular recurrente Intolerancia a IECA por tos	Embarazo/lactancia Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; AV: auriculoventricular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo; VI: ventrículo izquierdo. ^aCarvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol: iniciar el tratamiento con dosis mínimas y aumentarlas lentamente, con estrecho control clínico. ^bAntagonistas del calcio dihidropiridínicos. ^cAntagonistas del calcio no dihidropiridínicos. ^dEn casos con insuficiencia renal, controlar la creatinina sérica y el potasio a los 7-14 días de iniciado el tratamiento para descartar deterioro de la función renal e hiperpotasemia.

4-MONOTERAPIA Y TERAPIA COMBINADA

La mayor parte de las guías consultadas son partidarias de utilizar precozmente la combinación de fármacos a bajas dosis, puesto que la evidencia ha ido creciendo sobre que en la mayoría de los hipertensos, el control efectivo de la PA, solo puede conseguirse con, al menos, una combinación de dos antihipertensivos.

En la última revisión Cochrane de 2009, se apoyan los diuréticos a bajas dosis como tratamiento inicial de la HTA no complicada, salvo indicación expresa de otro fármaco. Además si se utiliza una combinación de fármacos, al menos uno de ellos debería ser un diurético.

La suma de un fármaco a otra clase diferente debería tenerse en cuenta como una estrategia recomendable de tratamiento, en caso de que el fármaco inicial precise ser disminuido debido a la aparición de efectos secundarios o ausencia de bajada de PA.

Cuando sea posible debería preferirse el uso de combinaciones en dosis únicas (una única píldora), ya que la simplificación del tratamiento es ventajosa para el cumplimiento del tratamiento.

Las combinaciones de fármacos ampliamente aceptadas, por las evidencias sobre ellas son: DIU con IECA, ARA-II o CA, y en recientes ensayos de amplia escala la combinación IECA-CA, también ARA.II-CA. Estas combinaciones podrían ser recomendadas para su uso prioritario.

A pesar de la evidencia de los estudios de reducción de resultados, la combinación BB-DIU favorece el riesgo de diabetes, así como los DIU solos a altas dosis, por lo que esta combinación debería ser desechada, a menos que se requiera por otras razones en pacientes predispuestos, o se usen, como he comentado anteriormente, BB cardioselectivos con efecto vasodilatador como el carvedilol, nebulolol y celiprolol.

El uso de combinaciones IECA-ARA-II, se ha desechado a raíz de la publicación del estudio ONTARGET, únicamente podría ser utilizada para reducir proteinuria cuando esta es severa y probablemente como terapia de tercer o cuarto escalón en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, siendo aun así prudentes.

En no menos del 15-20% de hipertensos el control de PA no se puede conseguir con dos fármacos. Cuando se requieren tres fármacos, la combinación más racional parece ser IECA o ARA-II+CA+DIU a dosis eficaces.

Combinación de 2 fármacos antihipertensivos: asociaciones adecuadas (AA) y asociaciones inadecuadas (AI)

	DIU	BB	AC	IECA	ARA-II
DIU		AA/AI ^a	AA	AA	AA
BB	AA/AI ^a		AA ^b	AI/AA ^c	AI/AA ^c
AC	AA	AA ^b		AA	AA
IECA	AA	AI/AA ^c	AA		AI ^d
ARA-II	AA	AI/AA ^c	AA	AI ^d	

AC: antagonista del calcio; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; BB: bloqueador beta; DIU: diurético; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. ^aLa asociación de BB y DIU es sinérgica y se ha utilizado ampliamente, pero conviene evitarla en situaciones de riesgo de desarrollar diabetes, como el síndrome metabólico y la intolerancia a la glucosa. ^bBB y AC dihidropiridínicos. La asociación de BB y AC no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiacem) está contraindicada. ^cLa asociación de BB e IECA o ARA-II no es sinérgica desde el punto de vista antihipertensivo, pero en muchos casos de insuficiencia cardíaca o de prevención secundaria de cardiopatía isquémica puede estar indicada. ^dLa asociación de IECA y ARA-II ha demostrado utilidad únicamente en nefropatías proteinúricas e insuficiencia cardíaca.

5- OBJETIVOS DE PA EN EL TRATAMIENTO

En conjunto, hay suficiente evidencia para recomendar la bajada de PA por debajo de 140 de sistólica y de 90 de diastólica en todos los hipertensos, excepto en ancianos, donde la evidencia es escasa.

No se encontraron suficientes evidencias para seguir recomendando el descenso de PA por debajo de 130/80 en pacientes diabéticos u de alto RCV.

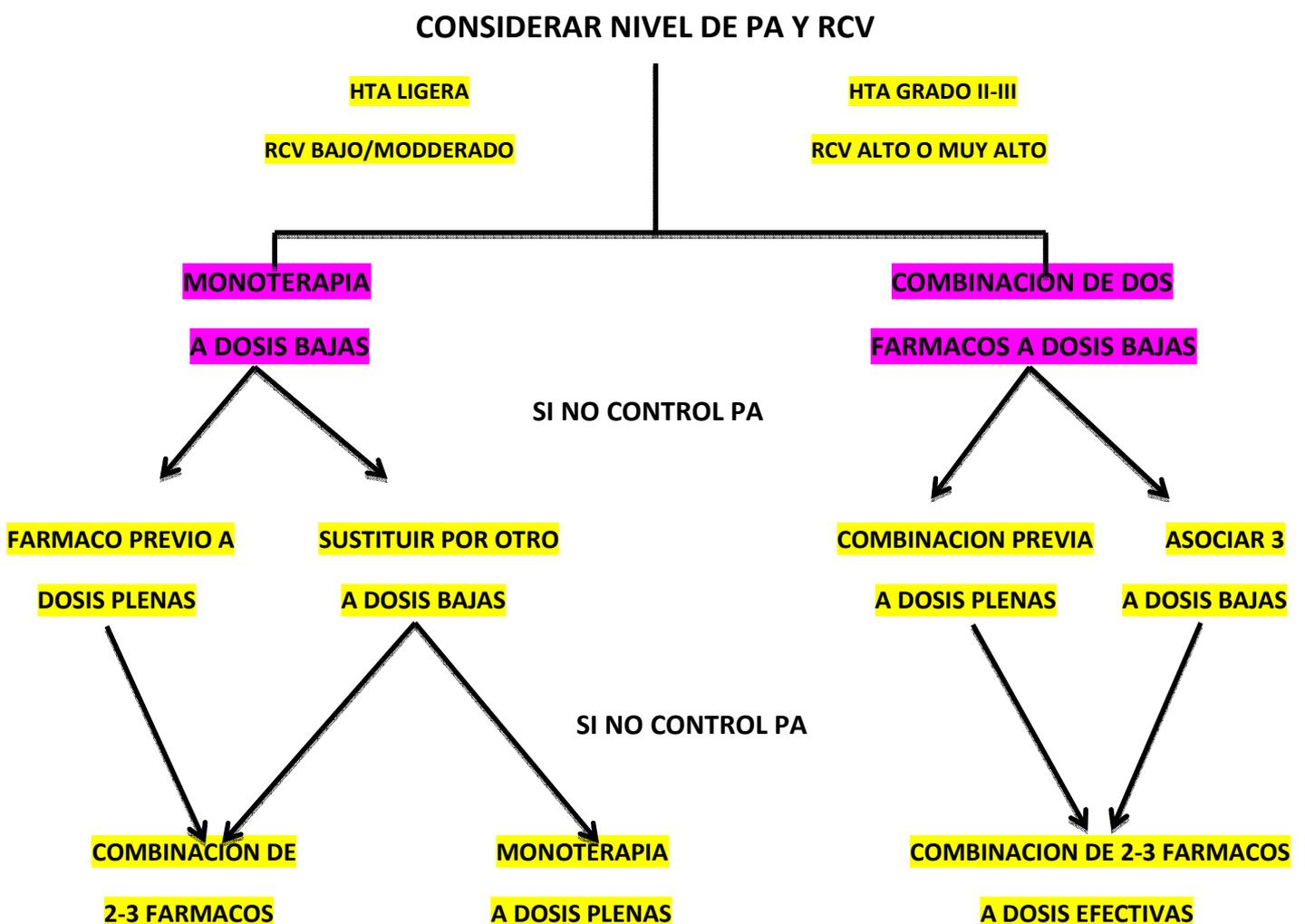
El fenómeno en curva "J" es improbable que ocurra con el descenso buscado salvo en pacientes con avanzada enfermedad arterial aterosclerótica.

Así pues, con los datos actuales, parece prudente recomendar bajar la PAS/PAD a valores en el rango de los 130-139/80-85 mm/Hg, y posiblemente alrededor de valores en este rango en todos los hipertensos. Sin embargo, serían deseables evidencias más críticas de estudios específicos aleatorizados.

Por tanto, y después de todo lo expuesto anteriormente, sacamos en conclusión que todos los grupos de fármacos antihipertensivos son válidos para el inicio y mantenimiento del tratamiento de la hipertensión no complicada de reciente diagnóstico, y que salvo circunstancias específicas y contraindicaciones, hacen que uno sea más idóneo que el otro, amén de tener en cuenta el tratamiento farmacológico como un escalón más dentro del manejo del RCV global del paciente.

Como fármaco de inicio podemos utilizar un diurético a bajas dosis y luego combinarlo con un IECA, ARA-II, CA o BB según circunstancias especiales del paciente y comorbilidades. Como resumen esta estrategia terapéutica según el nivel de PA y el RCV global:

ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS SEGÚN NIVEL DE PA Y RCV GLOBAL



6- TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

A-HTA EN ANCIANOS: Todos los fármacos están indicados y pueden ser útiles (de primera elección DIU tiazidicos y CA), aunque el efecto de los BB es considerablemente inferior en este grupo de edad. No existe información para cifras de PAS de 140-160 mm/Hg, pero el sentido común sugiere que los objetivos de control sean los mismos que para el resto de hipertensos. Por último, el tratamiento en octogenarios reduce las complicaciones y la mortalidad (estudio HYVET)

B- DIABETES: Todos los fármacos son útiles aunque las combinaciones de fármacos, que en la mayoría de pacientes estará presente, deben incluir un fármaco bloqueador del SRA-A (por su efecto protector sobre el inicio o la progresión de nefropatía). Se restringe el uso de la combinación de BB/DIU salvo indicación expresa por su efecto dismetabólico.

Como objetivo racional de PA se deberían alcanzar cifras en torno a 130-140 de PAS y 80-85 de PAD, y según la guía NICE 2008 en DM con LOD (retinopatía, enf. Cerebrovascular o microalbuminuria) cifras más cercanas a 130/80.

En hipertensos diabéticos, el ajuste del control de glucosa (HbA1C hasta 6,5%) es beneficioso, particularmente en las complicaciones microvasculares. Pruebas recientes sugieren que la combinación efectiva de un buen control de PA y glucosa incrementa la protección, sobre todo en los riñón.

C- SINDROME METABOLICO: El tratamiento debe basarse en fármacos que no aumenten la posibilidad de desarrollar diabetes; en ese sentido la combinación entre BB y DIU debería evitarse y de primera elección se prefiere un bloqueador del SRA-A

D: ENFERMEDAD RENAL: Se debe perseguir un doble objetivo: reducir microalbuminuria y proteinuria para reducir la enfermedad renal terminal y los eventos CV y reducir la PA también para reducir los eventos CV. Los fármacos mejor posicionados en este doble objetivo, como tratamiento de primera elección son los bloqueadores del SRA-A. La combinación de IECA y ARA-II, aunque el estudio ONTARGET las desecha por su aumento de incidencia sobre las

consecuencias renales (sobre todo diálisis aguda y aumento al doble de la creatinina sérica), diversos autores la indican en estos casos concretamente para reducir proteinuria en casos severos.

E: ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: La prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular constituye una de las principales expresiones de eficacia del tratamiento antihipertensivo. El ictus afecta especialmente al hipertenso de edad avanzada y depende de forma muy notable de las cifras de PA y de su control. En estudios clásicos se ha observado que los diuréticos tiazídicos y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos poseen una capacidad preventiva especial.

En ensayos recientes se ha demostrado que la asociación de un IECA con diurético es eficaz en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular.

F: CARDIOPATIA ISQUEMICA: El objetivo de control debería estar entre 130-139 y 80-85 mm/Hg de PAS/PAD y el grupo farmacológico mejor posicionado como de primera elección son los BB (como alternativa en intolerancia a los BB, los CA). Además, el uso de IECA y ARA-II ofrece un beneficio adicional tras un infarto, sobre todo si hay disfunción ventricular (hasta el punto de haber estudios que avalan el uso de un IECA en todos los pacientes con cardiopatía isquémica)

G: INSUFICIENCIA CARDIACA: Como objetivo de control el comentado en todos los casos anteriores: PAS 130-139 y PAD 80-85. Los fármacos mejor posicionados y de primera elección deberían ser los diuréticos de asa y los IECA (ARA-II como alternativa). La asociación de un BB al inicio del tratamiento (con un estrecho control clínico), ha demostrado la reducción de morbimortalidad. La asociación de antialdosterónicos a IECA, DIU y digoxina, reduce la mortalidad por IC grave.

H: HTA Y DISFUNCION ERECTIL: La disfunción eréctil es una condición prevalente en hipertensos y un predictor de futuros eventos CV. El cribado y tratamiento de la disfunción eréctil mejora el manejo de los factores de riesgo CV. Tras iniciar la terapia con inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE), los pacientes tienen más probabilidad de tomar antihipertensivos y mejorar el control de la PA. Los antiguos fármacos antihipertensivos (diuréticos, b-bloqueantes y fármacos de acción central) ejercen efectos negativos mientras que los nuevos fármacos tienen efectos beneficiosos o neutrales (CA, ECA, ARAII, nebivolol).

I: FIBRILACION AURICULAR: Las directrices de la guía de 2007 se han modificado en 2009 tras la publicación del estudio ONTARGET, PROFES, etc..., ya que no se ha confirmado que los IECA o ARA-II reduzcan la aparición de nueva fibrilación en hipertensos.

7: NUEVOS FARMACOS:

Nuevos fármacos antihipertensivos aparecen en el horizonte. Recientemente se ha publicado un artículo firmado por el Dr. Ruilope donde se analiza la efectividad de una nueva molécula (antagonistas de la neprisilina/ARA-II), ejemplo:

- ✓ Nuevos ARA-II: Azilsartan
- ✓ Inhibidores de la P-fox, oxidación parcial de ácidos grasos: Ranolazina
- ✓ Inhibidores de la endotelina: Darusentan
- ✓ Inhibidores directos de la Renina: Aliskiren
- ✓ Inhibidores de la neprisilina/ARA-II: LCZ696
- ✓ Análogos del péptido auricular natriuretico: Nesiritida
- ✓ Antagonista del receptor de la Urotensina: Palosuran
- ✓ Otras nuevas sustancias con mecanismos de acción diversos: Inhibidores de la aminopeptidasa A cerebral: EC33, Moduladores del enzima convertidor de la angiotensina(ECA 2), Antagónistas del calcio tipo L de acción ultracorta, y antagonistas del calcio tipo T(Clevidipino, Azelnidipino), Inhibidores de la NADPH oxidasa vascular, Antagonistas de los canales de calcio y de los receptores de la α_1 : nexopamil (LU 4468), Antagonistas del receptor de la dopamina d(fenoldopam), Antagonista del receptor de la serotonina (kentaserin), Inhibidores de la endopeptidasa neutra (candoxatril, ecadotrol), Inhibidores de los canales de potasio(iptakalim), Fragmentadores del entrecruzamiento anormal del colágeno mediado por productos terminales de la glicosación avanzada, Inhibidores de la quinasa Rho, Bloqueantes de los canales de calcio y de los receptores α_1 -adrenérgico(monatepil), y la inmunización activa contra la Angiotensina II(vacuna contra la “HTA”)

8: CONSIDERACIONES FINALES:

El propósito de este documento es esencialmente formativo y el objetivo intermedio es servir de ayuda al médico en la toma de decisiones en su práctica clínica diaria. El objetivo

final es contribuir a la mejora del control de la HTA en nuestro país como medio para disminuir la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. En este objetivo último son necesarias intervenciones en todos los ámbitos, desde el de los profesionales de la salud hasta el gubernamental. La razón es que la HTA es el factor de riesgo modificable de muerte y de enfermedad discapacitante más importante.

A modo informativo, sírvanse de tres tablas cedidas por el servicio de farmacia del Área donde se valora el tipo de prescripción que hacemos en general, de todos los fármacos antihipertensivos, y el gasto que supone esa prescripción dentro de la farmacoeconomía.

GRUPOS TERAPEÚTICOS	DTD
INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFARMACOS	56,18
ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, MONOFARMACOS	43,10
DERIVADOS DE LA DIHIDROPIRIDINA	23,52
ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II Y DIURETICOS	23,28
OTROS	22,09
SULFONAMIDAS, MONOFARMACOS	16,06
INHIBIDORES DE LA ECA Y DIURETICOS	15,86
SULFONAMIDAS, MONOFARMACOS	13,54
AGENTES BETA- BLOQUEANTES SELECTIVOS	12,72
TIAZIDAS, MONOFARMACOS	8,35

PPIO ACTIVO	DTD
ENALAPRIL	36,50
ENALAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	13,57
FUROSEMIDA	13,50
AMLODIPINO	11,58
RAMIPRIL	10,28
CANDESARTAN	9,86
CLORTALIDONA	9,78
VALSARTAN	9,38
HIDROCLOROTIAZIDA	8,35
OLMESARTAN	7,33
DOXAZOSINA	5,78
LOSARTAN POTASICO	5,60
LOSARTAN POTASICO / HIDROCLOROTIAZIDA	5,59
ATENOLOL	5,52
TELMISARTAN	5,42
VALSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	4,93
BISOPROLOL HEMIFUMARATO	4,89
IRBESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	4,83
CAPTOPRIL	4,63
IRBESARTAN	3,85
INDAPAMIDA	3,37
NIFEDIPINO	3,23
DILTIAZEM	3,08
CARVEDILOL	3,08
LERCANIDIPINA CLORHIDRATO	2,86
TELMISARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	2,80
MANIDIPINO	2,70
CANDESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	2,54
TORASEMIDA	2,46
HIDROCLOROTIAZIDA / AMILORIDA CLORHIDRATO	2,18
BARNIDIPINO CLORHIDRATO	2,17
NEBIVOLOL	1,97
VERAPAMILO CLORHIDRATO	1,90
ESPIRONOLACTONA	1,77
LISINOPRIL	1,73
VALSARTAN / AMLODIPINO	1,72
EPROSARTAN	1,66
EPROSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	1,50
ALISKIREN	1,35
OLMESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	1,09
AMLODIPINO / OLMESARTAN	0,90
ENALAPRIL / NITRENDIPINO	0,82
QUINAPRIL	0,69
EPLERENONA	0,68
PERINDOPRIL	0,68
LISINOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	0,63
FOSINOPRIL SODICO	0,60
IMIDAPRIL	0,58
PROPRANOLOL	0,57
FUROSEMIDA / TRIAMTERENO	0,55
BISOPROLOL HEMIFUMARATO / HIDROCLOROTIAZIDA	0,54
CAPTOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	0,53
ATENOLOL / CLORTALIDONA	0,50

VERAPAMILO CLORHIDRATO / TRANDOLAPRIL	0,48
LACIDIPINO	0,42
ATORVASTATINA / AMLODIPINO	0,42
FELODIPINO	0,41
QUINAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	0,40
XIPAMIDA	0,39
METOPROLOL / FELODIPINO	0,37
FOSINOPRIL SODICO / HIDROCLOROTIAZIDA	0,32
CILAZAPRIL	0,30
MOXONIDINA	0,29
METOPROLOL	0,26
SOTALOL CLORHIDRATO	0,19
PERINDOPRIL / INDAPAMIDA	0,19
RAMIPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	0,14
ENALAPRIL / LERCANIDIPINA CLORHIDRATO	0,14
NITRENDIPINO	0,13
CLORTALIDONA / ESPIRONOLACTONA	0,13
BENAZEPRIL CLORHIDRATO	0,12
BUMETANIDA	0,08
CILAZAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	0,08
CELIPROLOL CLORHIDRATO	0,08
ALTIZIDA / ESPIRONOLACTONA	0,07
TRANDOLAPRIL	0,07
ATENOLOL / BENDROFLUMETIAZIDA	0,06
ATENOLOL / HIDROCLOROTIAZIDA / AMILORIDA CLORHIDRATO	0,06
ALISKIREN / HIDROCLOROTIAZIDA	0,05
LABETALOL CLORHIDRATO	0,04
NADOLOL	0,04
NISOLDIPINO	0,03
METILDOPA	0,03
PIRETANIDA	0,02
NEBIVOLOL / HIDROCLOROTIAZIDA	0,02
HIDRALAZINA CLORHIDRATO	0,01
CLONIDINA CLORHIDRATO	0,01
OXPRENOLOL / CLORTALIDONA	0,01
ATENOLOL / HIDRALAZINA CLORHIDRATO / BENDROFLUMETIAZIDA	0,01
OXPRENOLOL	0,00
BENAZEPRIL CLORHIDRATO / HIDROCLOROTIAZIDA	0,00
VALSARTAN / AMLODIPINO / HIDROCLOROTIAZIDA	0,00
PRAZOSINA	0,00
BENDROFLUMETIAZIDA / ESPIRONOLACTONA	0,00
MINOXIDIL	0,00
ESPIRAPRIL CLORHIDRATO	0,00

ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO	Total		193.954,97
	7975	VALSARTAN / AMLODIPINO	135.246,34
	8191	AMLODIPINO / OLMESARTAN	58.708,63
INHIBIDORES DE LA RENINA	Total		59.848,74
	8045	ALISKIREN	55.868,08
	8252	ALISKIREN / HIDROCLOROTIAZIDA	3.980,66
ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA	Total		205.178,82
	7794	EPLERENONA	188.201,30
	2247	ESPIRONOLACTONA	16.977,52
ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II Y DIURETICOS	Total		1.006.604,12
	7169	TELMISARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	161.307,68
	7849	OLMESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	49.913,02
	7687	EPROSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	68.925,14
	6968	CANDESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	122.708,77
	1031	VALSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	300.190,75
	1291	IRBESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA	148.161,66
	6811	LOSARTAN POTASICO / HIDROCLOROTIAZIDA	155.397,10
HMGCOA REDUCTASA INHIBIDORES ASOC. A OTRAS SUTANCIAS	Total		22.097,48
	7858	ATORVASTATINA / AMLODIPINO	22.097,48
INHIBIDORES DE LA ECA Y BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO	Total		38.174,73
	8235	ENALAPRIL / LERCANIDIPINA CLORHIDRATO	4.794,88
	7153	ENALAPRIL / NITRENDIPINO	33.379,85
AGENTES BLOQUEANTES ALFA Y BETA	Total		87.713,99
	436	CARVEDILOL	86.576,45
	2159	LABETALOL CLORHIDRATO	1.137,54
TIAZIDAS, MONOFARMACOS	Total		33.860,67
	2253	HIDROCLOROTIAZIDA	33.860,67
AGENTES BETA-BLOQUEANTES SELECTIVOS	Total		140.379,47
	479	BISOPROLOL HEMIFUMARATO	66.973,39
	1748	METOPROLOL	5.001,62
	1402	CELIPROLOL CLORHIDRATO	1.128,29
	215	ATENOLOL	25.658,30
	1030	NEBIVOLOL	41.617,87
AGENTES BETA-BLOQUEANTES SELECTIVOS Y OTROS ANIHIPERTENSIVOS	Total		11.291,04
	373	METOPROLOL / FELODIPINO	11.216,04
	5783	ATENOLOL / HIDRALAZINA CLORHIDRATO / BENDROFLUMETIAZIDA	75,00
AGENTES BETA-BLOQUEANTES NO SELECTIVOS	Total		11.461,32
	1165	NADOLOL	952,42
	458	PROPRANOLOL	8.584,59
	125	SOTALOL CLORHIDRATO	1.883,63

	2250	OXPRENOLOL	40,68
DERIVADOS DE LA BENZOTIAZEPINA	Total		156.681,97
	391	DILTIAZEM	156.681,97
ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II, COMBINACIONES	Total		112,20
	8305	VALSARTAN / AMLODIPINO / HIDROCLOROTIAZIDA	112,20
DERIVADOS DE LA HIDRAZINOFTALAZINA	Total		179,48
	2099	HIDRALAZINA CLORHIDRATO	179,48
METILDOPA	Total		337,44
	1082	METILDOPA	337,44
DERIVADOS DE LA PIRIMIDINA	Total		12,70
	3873	MINOXIDIL	12,70
AGENTES BETA-BLOQUEANTES NO SELECTIVOS Y OTROS DIURETICOS	Total		90,87
	5810	OXPRENOLOL / CLORTALIDONA	90,87
AGENTES BETA-BLOQUEANTES SELECTIVOS, TIAZIDAS Y OTROS DIURETICOS	Total		418,55
	480	ATENOLOL / HIDROCLOROTIAZIDA / AMILORIDA CLORHIDRATO	418,55
AGENTES BETA-BLOQUEANTES SELECTIVOS Y OTROS DIURETICOS	Total		6.735,44
	1910	ATENOLOL / CLORTALIDONA	6.735,44
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE IMIDAZOLINA	Total		9.388,58
	4183	CLONIDINA CLORHIDRATO	118,18
	1111	MOXONIDINA	9.270,40
DIURETICOS DE TECHO ALTO Y AGENTES AHORRADORES DE POTASIO	Total		2.946,60
	172	FUROSEMIDA / TRIAMTERENO	2.946,60
AGENTES BETA-BLOQUEANTES SELECTIVOS Y TIAZIDAS	Total		7.938,77
	8256	NEBIVOLOL / HIDROCLOROTIAZIDA	426,24
	5786	ATENOLOL / BENDROFLUMETIAZIDA	828,24
	1479	BISOPROLOL HEMIFUMARATO / HIDROCLOROTIAZIDA	6.684,29
DIURETICOS DE TECHO BAJO Y AGENTES AHORRADORES DE POTASIO	Total		13.243,23
	6016	ALTIZIDA / ESPIRONOLACTONA	638,40
	5782	BENDROFLUMETIAZIDA / ESPIRONOLACTONA	5,68
	6018	CLORTALIDONA / ESPIRONOLACTONA	1.018,41
	1971	HIDROCLOROTIAZIDA / AMILORIDA CLORHIDRATO	11.580,74
SULFONAMIDAS, MONOFARMACOS	Total		102.464,93
	1058	FUROSEMIDA	53.594,15
	2171	BUMETANIDA	547,84
	1225	PIRETANIDA	201,65
	1024	TORASEMIDA	48.121,29
DERIVADOS DE LA FENILALQUILAMINA	Total		49.568,84
	6053	VERAPAMILO CLORHIDRATO / TRANDOLAPRIL	19.758,00
	596	VERAPAMILO CLORHIDRATO	29.810,84
SULFONAMIDAS,	Total		53.028,61

MONOFARMACOS	2255	CLORTALIDONA	21.394,42	
	2200	XIPAMIDA	1.962,48	
	460	INDAPAMIDA	29.671,71	
ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, MONOFARMACOS	Total		1.253.248,53	
	2277	CANDESARTAN	230.770,81	
	152	VALSARTAN	296.235,45	
	7410	OLMESARTAN	268.555,58	
	5987	TELMISARTAN	178.301,32	
	7011	EPROSARTAN	73.028,38	
	1042	LOSARTAN POTASICO	109.809,50	
	1423	IRBESARTAN	96.547,49	
	Total		156.453,83	
INHIBIDORES DE LA ECA Y DIURETICOS	8021	RAMIPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	2.144,74	
	335	CAPTOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	9.153,48	
	7565	BENAZEPRIL CLORHIDRATO / HIDROCLOROTIAZIDA	63,91	
	6041	CILAZAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	2.372,36	
	7198	PERINDOPRIL / INDAPAMIDA	5.606,22	
	385	FOSINOPRIL SODICO / HIDROCLOROTIAZIDA	8.589,75	
	1315	LISINOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	11.932,09	
	1127	QUINAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	7.618,83	
	1300	ENALAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	108.972,45	
	Total		112.100,03	
	ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ALFA-ADRENERGICOS	5822	PRAZOSINA	12,48
		6961	DOXAZOSINA	112.087,55
	DERIVADOS DE LA DIHIDROPIRIDINA	Total		358.939,72
7268		MANIDIPINO	63.170,70	
952		NIFEDIPINO	74.366,39	
389		NISOLDIPINO	1.389,48	
170		NITRENDIPINO	3.153,78	
1528		FELODIPINO	6.558,40	
6055		LERCANIDIPINA CLORHIDRATO	49.892,76	
2068		LACIDIPINO	14.768,45	
7054		BARNIDIPINO CLORHIDRATO	52.789,96	
1084		AMLODIPINO	92.849,80	
Total			283.349,89	
INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFARMACOS	7340	IMIDAPRIL	11.676,63	
	1365	TRANDOLAPRIL	2.093,37	
	1287	BENAZEPRIL CLORHIDRATO	1.607,11	
	1318	ESPIRAPRIL CLORHIDRATO	0	
	1086	LISINOPRIL	14.138,42	
	421	QUINAPRIL	6.097,67	
	1154	CILAZAPRIL	4.776,60	
	2044	FOSINOPRIL SODICO	10.942,47	
	222	CAPTOPRIL	40.212,59	
	1260	RAMIPRIL	70.079,71	

9: BIBLOGRAFIA:

1. MANCÍA G., LAURENT S, AGIBITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, BURNIER M, CAULFIELD MJ, ET AL. REAPPASIAL OF EUROPEAN GUIDELINES ON HYPERTENSION MANAGEMENT: A EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION TASK FORCE DOCUMENT JOURNAL OF HYPERTENSION 2009; 27: 2121-2158
2. REVISION DE LA GIA EUROPEA DE MANEJO DE HIPERTENSION. URL:
http://www.riesgovascular.org/pre/archivos/revision2009_GuiaEuropeaHTA2007.pdf
3. COMENTARIOS A LA REVISION 2009 DE LA GUIA DE HTA 2007."LA REVISION DE LA DUDA" URL:
<http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/201044:pdf>
4. 2010 ANNUAL CHEP RECOMMENDATIONS BASED ON SCIENTIFIC EVIDENCE, PEER REVIEWWED, HYPERTENSION BEST PRACTICES: URL:
<http://hypertension.ca/chep/wpcontent/uploads/2010/04/FullREcommendations2010.pdf>
5. DE LA SIERRA. EVALUACION Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL EN ESPAÑA. DOCUMENTO DE CONSENSO. MED CLIN (BARC) 2008; 131:104-16
6. VEDECCHIA P, STAESSEN JA, ANGELI F, DE SIMONE G, ACHILI A, GANAU A, ET; CARDIO-SIS INVESTIGATIORS. USUAL VERSUS TIGHT CONTROL OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE IN NON-DIABETIC PATIENTS WITH HYPERTENSION (CARDIO-SIS): AN OPEN-LABEL RANDOMISED TRIAL. THE LANCET 2009; 12; 374(9693)-880
7. THE ACCORD STUDY GROUP. EFFECTS ON INTENSIVE BLOOD-PRESSURE CONTROL IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS. N ENGL J MED 2010; 362: 1575-1585

8. WRIGHT JM, MUSINI VM. FIRST LINE DRUGS FOR HYPERTENSION. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2009, ISSUE 3. ART. Nº: CD 001841. DOI: 10.1002/14651858. CD1841.pub2
9. WALD D, LAW M, MORRIS JK, BESTWICK JP, WALD NJ. COMBINATION THERAPY VERSUS MONOTHERAPY IN REDUCING BLOOD PRESSURE: META-ANALYSIS ON 11000 PARTICIPANTS FROM 42 TRIALS. AMERICAN JOURNAL OF MEDECINE 2009; 22: 290-300
10. COCA A, REDON J. REVISION DE LAS DIRECTRICES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION 2009. JOURNAL OF HYPERTENSION 2009; 27: 2121-2158. DRUGS EXPERT WOLTERS KLUWER PHARMA SOLUTIONS. SA. MADRID 2009
11. MARTIN RIBOO E. HTA Y DIABETES. TRATAMIENTO DE LA HTA EN SITUACIONES ESPECIALES. EN: MANUAL DE HTA EN LA PRACTICA CLINICA DE ATENCION PRIMARIA. GRANADA, SAMFYC, 2006
12. BROTONS C, PERMANYER G. METAANALISIS MEGAENSAYOS Y PRACTICA CLINICA EN CARDIOLOGIA. REV. ESP. DE CARDIOLOGIA. 1999; 52: 840.50
13. MOLINA R. TRADUCCION AL ESPAÑOL DE LA GUIA PARA EL MANEJO DE LA HIPERTENSION EN EL ADULTO. NHS. GUIA NICE 2006. GRUPO DE TRABAJO HTA SEMFYC-SAMFYC.