

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos

El arsenal terapéutico de los fármacos antihipertensivos es en la actualidad muy amplio y comprende diferentes familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. Las seis familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son los diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Las preferencias en la utilización de cada una de dichas familias debe establecerse en función de diversos parámetros, que se detallan en este artículo.

E. Bragulat y M.T. Antonio

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

La utilización de las diversas familias de fármacos antihipertensivos propuesta por la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión¹ debe basarse en varios parámetros, tales como el coste, presencia de enfermedades asociadas (tabla 1), efectividad, efectos secundarios, tolerancia o impacto sobre la calidad de vida.

Diuréticos

Los diuréticos son fármacos utilizados desde hace muchos años en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y con los que se tiene la experiencia más prolongada. Tienen la ventaja de su fácil manejo y bajo coste aunque, debido a sus efectos secundarios, su prescripción se ha limitado y últimamente se han visto desplazados por otros grupos farmacológicos. No obstante, los diuréticos siguen siendo considerados como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, debido a que han demostrado en numerosos estudios controlados su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA²⁻⁶. Existen tres subgrupos diferentes de diuréticos: las tiazidas y derivados, los diuréticos del asa de Henle y los ahorradores de potasio (tabla 2).

Tiazidas

Las tiazidas actúan principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, aumentando la excreción urinaria de estos iones. Estos fármacos tienen una eficacia antihipertensiva superior a los diuréticos del asa, por lo que son preferibles en el tratamiento de la HTA, salvo que ésta se asocie con insuficiencia renal, en cuyo caso se utilizarán diuréticos del asa, ya que las tiazidas pierden su efecto.

Diuréticos del asa de Henle

Ejercen su función en la zona medular de la rama ascendente del asa de Henle. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, con lo que se bloquea la reabsorción activa de sodio. Al

TABLA 1
Principales indicaciones y contraindicaciones de las seis clases de fármacos antihipertensivos considerados como de primera línea

CLASE DE FÁRMACO	INDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES CONTRAINDICACIONES
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Pacientes ancianos	Diabetes	Gota	Dislipemia Varones sexualmente activos
Bloqueadores beta	HTA sistólica Angina de esfuerzo Postinfarto Taquiarritmias	Insuficiencia cardíaca Embarazo	Asma y EPOC Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Dislipemia
IECA	Insuficiencia cardíaca Disfunción ventricular izquierda Postinfarto Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
Antagonistas del calcio	Angina Pacientes ancianos HTA sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo AV de segundo o tercer grados*	Insuficiencia cardíaca congestiva*
Bloqueadores alfa	Hipertrofia de próstata	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática
ARA II	Tos con IECA	Insuficiencia cardíaca	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	

*Verapamilo y diltiazem.

TABLA 2
Diuréticos

Tiazidas y derivados Clorotiazida Hidroclorotiazida Clortalidona Bendroflumetiazida Hidroflumetiazida Metolazona Indapamida Xipamida
Diuréticos del asa Furosemida Bumetanida Torasemida Piretanida Ácido etacrínico
Ahorradores de potasio Espironolactona Amilorida Triamterene Eplerenona

igual que las tiazidas, estos fármacos producen una pérdida importante de potasio en la orina.

Espironolactona y amilorida

El tercer grupo de diuréticos lo constituyen la espironolactona y la amilorida. Esta última sólo se utiliza en asociación con tiazidas para evitar la hipopotasemia.

Por su parte, la espironolactona es un antagonista de los receptores de la aldosterona, por lo que inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo distal. La espironolactona tiene, además, propiedades antifibróticas y antiproliferativas, derivadas del bloqueo de la acción de la aldosterona, especialmente cardíaco y vascular. El tratamiento con espironolactona ha demostrado alargar la supervivencia y mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva⁷. En la actualidad, se están desarrollando otros antagonistas de la aldosterona con una acción más específica sobre el receptor, lo que evitará algunos efectos secundarios de la espironolactona, especialmente la ginecomastia.

En el tratamiento de la HTA se recomienda la utilización de un diurético tiazídico o derivado, ya sea sólo o asociado con un diurético ahorrador de potasio. Los diuréticos del asa deben reservarse para los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociadas, excepto la torasemida que a dosis subdiuréticas (2,5 mg/día) puede utilizarse en la HTA no complicada. Además, los diuréticos constituyen una buena terapia de asociación, especialmente con bloqueadores betaadrenérgicos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), al presentar mecanismos de acción complementarios y disminuir la incidencia de efectos secundarios.

Los efectos secundarios de los diuréticos son relativamente frecuentes, especialmente bioquímicos, lo que limita su utilización y matiza su bajo coste. Los más

importantes son la hipopotasemia, con diuréticos tiazídicos o del asa, la hiperpotasemia con la utilización de antialdosterónicos, especialmente si se utilizan en combinación con IECA, ARA II o en pacientes con deterioro de la función renal, la hipomagnesemia, por pérdidas urinarias, la hiperuricemia con los diuréticos tiazídicos que interfieren en la secreción tubular, la hiperglucemia, con tiazidas a dosis elevadas o con diuréticos del asa, la hiperlipidemia, la impotencia y la disminución de la libido.

Bloqueadores beta

Son fármacos que han sido ampliamente utilizados en la práctica médica como antiarrítmicos y antianginosos, comprobándose posteriormente su efecto antihipertensivo. El primer bloqueador beta utilizado como fármaco antihipertensivo fue el propranolol, desarrollándose posteriormente un gran número de derivados que difieren entre sí por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, tales como su cardioselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca, actividad estabilizante de la membrana, liposolubilidad o bloqueo alfa asociado, lo que confiere a esta familia de fármacos una gran heterogeneidad (tabla 3).

Los bloqueadores beta reducen la presión arterial (PA) en pacientes hipertensos, aunque su mecanismo de acción no está claro. Se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, efectos sobre el sistema nervioso central, un incremento de la sensibilidad de los barorreceptores, un aumento de la secreción de prostaglandinas y otros péptidos vasodilatadores, así como la disminución del calcio libre citosólico.

Los bloqueadores beta han demostrado ampliamente su eficacia, tanto en monoterapia como asociados, en el

tratamiento de la HTA ligera-moderada, así como en la prevención de sus complicaciones cardiovasculares⁸⁻¹¹. Son relativamente más eficaces que los diuréticos en la prevención de la enfermedad coronaria, han sido los primeros fármacos que han demostrado una prevención clara del reinfarto en pacientes con cardiopatía isquémica¹² y aumentan la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹³⁻¹⁵. En general, la respuesta hipotensora a los bloqueadores beta es mayor en los pacientes hipertensos jóvenes, los varones y los de raza blanca. Estos fármacos están especialmente indicados en la hipertensión que cursa con renina elevada, gasto cardíaco elevado, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, estrés, ansiedad, migraña o hipertiroidismo. Por otro lado, su eficacia antihipertensiva es inferior en sujetos ancianos o de raza negra.

Los bloqueadores beta no están exentos de efectos secundarios que limitan su uso. Los más importantes se derivan de su acción sobre el corazón, es decir, la bradicardia y la depresión de la conducción AV, y su efecto inotropo negativo que puede desencadenar o agravar un cuadro de insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento, a pesar de que a la larga el efecto es beneficioso. A nivel pulmonar pueden provocar broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales. De utilizarse en estos individuos, deben prescribirse bloqueadores beta cardioselectivos y debe estrecharse la vigilancia. En el sistema vascular periférico, el bloqueo de los receptores β_2 de la pared vascular causa vasoconstricción, por lo que pueden causar frialdad de extremidades o empeorar una enfermedad de Raynaud o una claudicación intermitente preexistente. En el sistema nervioso central, los bloqueadores beta liposolubles, que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, pueden provocar trastornos del sueño, como pesadillas o alucinaciones, depresión o alteraciones sexuales. Finalmente, a nivel metabólico, el bloqueo beta puede reducir la actividad de la lipoproteína lipasa, dando lugar a un aumento de las VLDL y de los triglicéridos, así como un descenso del cHDL, lo que podría empeorar el perfil aterogénico de algunos pacientes. Asimismo, los bloqueadores beta deben administrarse con cautela a enfermos con diabetes mellitus, dado que pueden bloquear la descarga catecolamínica que se produce en las hipoglucemias, agravándola y enmascarando su clínica. A pesar de ello, el tratamiento con bloqueadores beta es capaz de prevenir las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes de forma similar a los IECA¹⁶.

Los bloqueadores beta potencian los efectos antihipertensivos de otros fármacos como los vasodilatadores, antagonistas del calcio tipo dihidropiridínicos, diuréticos o bloqueadores alfa. Su asociación con antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem aumenta el riesgo de

TABLA 3
Bloqueadores betaadrenérgicos

Cardioselectivos
Acebutolol
Atenolol
Bisoprolol
Celiprolol
Metoprolol
Bloqueadores alfa
Labetalol
Carvedilol
No cardioselectivos
Carteolol
Nadolol
Oxprenolol
Pindolol
Propranolol
Timolol

hipotensión, bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca. La asociación con digoxina incrementa el riesgo de bradicardia y bloqueo AV, pero no atenúa el aumento de la contractilidad cardíaca inducida por ésta. Los antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, atenúan el efecto hipotensor de los bloqueadores beta al inhibir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

Antagonistas del calcio

Al igual que los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio son fármacos inicialmente empleados para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, que posteriormente ampliaron su campo de acción al de la HTA, gracias a sus propiedades hipotensoras.

Existen tres grupos principales de antagonistas del calcio (tabla 4): las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipino). Mientras que las tres primeras familias poseen acciones cardíacas, electrofisiológicas y vasculares, el último grupo tiene un efecto predominantemente vascular.

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriales condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA.

Producen vasodilatación coronaria. Asimismo, tienen un efecto cronotrópico e inotrópico negativos *in vitro*. Sin embargo, estos efectos pueden quedar contrarrestados *in vivo* por la activación adrenérgica refleja en el caso de las dihidropiridinas, aunque se mantiene con el verapamilo y diltiazem. También son capaces de reducir la hipertrofia ventricular izquierda.

TABLA 4
Antagonistas del calcio

Dihidropiridinas
Amlodipino
Barnidipino
Felodipino
Isradipino
Lacidipino
Lercanidipino
Nicardipino
Nifedipino
Nimodipino
Nisoldipino
Nitrendipino
Fenilalquilaminas
Verapamilo
Benzotiazepinas
Diltiazem

A nivel vascular los antagonistas del calcio mejoran la distensibilidad arterial de grandes vasos. También inhiben la agregación plaquetaria con una potencia similar al dipiridamol, probablemente por bloqueo de la entrada de calcio en la plaqueta. Los antagonistas del calcio tienen un efecto neutro sobre el metabolismo hidroelectrolítico, hidrocarbonado y lipídico.

A pesar de que son fármacos utilizados desde hace casi dos décadas, su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular data de estudios recientes, mientras que su eficacia en prevención secundaria está todavía por demostrar. El tratamiento con antagonistas del calcio disminuye la tasa de accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes ancianos con HTA sistólica aislada¹⁷ y la enfermedad coronaria en pacientes con HTA en los que se reduce la PA hasta 80 mmHg¹⁸. Las dihidropiridinas producen una vasodilatación arteriolar que es la causa del descenso tensional. Su mayor desventaja consiste en la frecuente aparición de efectos secundarios leves en casi una tercera parte de los pacientes. Dichos efectos secundarios son derivados de la vasodilatación cutánea y se manifiestan principalmente por cefalea, sofocación y edemas maleolares. Los dos primeros efectos han ido disminuyendo en frecuencia con la comercialización de la nuevas dihidropiridinas de vida media más larga, aunque los edemas maleolares siguen siendo una causa que obliga a la suspensión del tratamiento en casi un 10% de los pacientes.

El verapamilo y el diltiazem tienen una acción vasodilatadora periférica inferior a la de las dihidropiridinas, por lo que son mejor tolerados. Estos dos fármacos actúan también a nivel cardíaco inhibiendo la actividad del nódulo sinusal y la conducción auriculoventricular, por lo que están contraindicados en pacientes contrastornos de la conducción. Además, en pacientes con insuficiencia cardíaca el verapamilo y el diltiazem están desaconsejados por sus efectos inotrópicos negativos. Asimismo, es desaconsejable su asociación con bloqueadores beta por la sinergia de sus efectos cardíacos. El verapamilo puede producir estreñimiento importante que en ocasiones obliga a retirar el tratamiento.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El mecanismo de acción de los IECA (tabla 5) es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Si su efecto hipotensor es debido fundamentalmente a su acción sobre la angiotensina II circulante o sobre la generada a nivel tisular es todavía una incógnita. Los IECA producen, asimismo, una disminución de la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II e impiden la degradación de bradiquinina, aumentando los valores de dicho péptido vasodilatador.

TABLA 5
Fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina

IECA
Benazepril
Captopril
Cilazapril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Perindopril
Quinapril
Ramipril
Spirapril
Trandolapril
Zofenopril
Antagonistas de los receptores AT₁
Candesartán
Eprosartán
Irbesartán
Losartán
Telmisartán
Valsartán
IECA con acción sobre la endopeptidasa
Omapatrilato
Sampatrilato

Los IECA son actualmente considerados fármacos de primer orden en el tratamiento de la HTA y han demostrado su capacidad de prevenir episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos no complicados^{19,20}. En terapia combinada son especialmente eficaces en asociación con diuréticos tiazídicos o del asa, ya que previenen la formación de angiotensina II inducida por la activación de la secreción de renina producida por los diuréticos. La asociación con antagonistas del calcio es asimismo eficaz, dado que bloquean el aumento reflejo en la actividad del sistema renina-angiotensina que in-

ducen muchos antagonistas del calcio, especialmente de la familia de las dihidropiridinas.

Una de las mayores ventajas que poseen los IECA es que pueden administrarse de manera segura en la mayoría de situaciones en las que la HTA va acompañada de otras enfermedades asociadas. Los IECA reducen la hipertrofia ventricular izquierda y diversos estudios demuestran, además, una clara mejoría de la supervivencia de los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular tras el tratamiento con IECA²¹⁻²⁷ (tabla 6). Los IECA han revolucionado, asimismo, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en la última década, demostrando una mejoría de la supervivencia en los pacientes tratados con dichos fármacos^{28,29}. Además, mejoran la distensibilidad arterial de los grandes vasos y parecen tener un efecto antiarteriosclerótico en animales de experimentación. En la enfermedad cerebrovascular y en la arteriopatía periférica reducen la PA sin disminuir el flujo cerebral o periférico. Finalmente, están especialmente indicados en la HTA asociada a la diabetes mellitus, dada su capacidad de prevención de las complicaciones micro y macrovasculares¹⁶, de la enfermedad coronaria³⁰ y de la progresión de la nefropatía³¹.

Los IECA están contraindicados durante el embarazo y la lactancia y deben utilizarse con extremas precauciones en la HTA vasculorrenal, dado que pueden precipitar un fracaso renal agudo en individuos monorrenos o con estenosis bilateral de la arterial renal.

Los efectos secundarios de los IECA son principalmente la aparición, en algunos pacientes, de tos seca no productiva, cuyo mecanismo es en la actualidad desconocido, aunque podría estar relacionado con la liberación de bradiquinina. También se han descrito casos aislados de angioedema, el cual aparece con las primeras dosis y refleja, probablemente, un fenómeno de hipersensibilidad.

TABLA 6
Principales estudios llevados a cabo en enfermedad cardiovascular con IECA en los que se analiza la mortalidad como principal objetivo

ESTUDIO	ENFERMEDAD ¹	TIPO ²	N.º DE PACIENTES	TRATAMIENTO	DOSIS (mg)
CONSENSUS	IC grave	MC,A,DC,CP	253	Enalapril	2,5-40
SOLVD	IC y DVI	MC,A,DC,CP	2.569	Enalapril	2,5-20
SOLVD	DVI	MC,A,DC,DP	4.228	Enalapril	2,5-20
CONSENSUS II	IM	MC,A,DC,DP	6.090	Enalapril	2,5-20
GISSI-3	IM	MC,A,Ab,CP	19.394	Lisinopril	10
ISIS-4	IM	MC,A,DC,CP	58.050	Captopril	100
SAVE	IM + DVI	MC,A,DC,CP	2.231	Captopril	75-150
AIRE	IM + IC	MC,A,DC,CP	2.006	Ramipril	5-10
SMILE	IM	MC,A,DC,CP	1.556	Zofenopril	15-60
TRACE	IM + DVI	MC,A,DC,CP	1.749	Trandolapril	1-4

¹IC: insuficiencia cardíaca; DVI: disfunción del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; CI: cardiopatía isquémica, y PTCA: angioplastia transluminal percutánea.

²MC: multicéntrico; A: aleatorizado; DC: doble ciego; CP: controlado con placebo, y Ab: abierto.

³La disminución del riesgo se expresa en %. Entre paréntesis se expresan los límites de confianza del 95%. Cuando el valor es negativo significa aumento del riesgo. La disminución del riesgo es estadísticamente significativa a no ser que se explicita (NS).

En pacientes con insuficiencia renal pueden producir un deterioro transitorio de la función renal debido a la disminución en la presión de filtración.

Bloqueantes alfa

El único bloqueador alfa útil en el tratamiento de la HTA es actualmente la doxazosina, que actúa bloqueando específicamente los receptores α_1 -postsinápticos. Tiene la ventaja de producir un descenso del cLDL y de los triglicéridos y un aumento del cHDL, así como de mejorar la resistencia a la insulina y la sintomatología debida a la hiperplasia benigna de próstata. Los bloqueadores alfa pueden utilizarse en monoterapia o asociados a diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

La principal desventaja de la utilización de la doxazosina es la aparición del «síndrome de la primera dosis» consistente en un descenso brusco de la PA con hipotensión ortostática y en algunos casos síncope, al inicio del tratamiento o después de aumentos bruscos de la dosis. Este efecto aparece especialmente en ancianos y en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica y puede ser peligroso en pacientes con enfermedad isquémica cerebral y coronaria y puede minimizarse iniciando la terapia a dosis muy bajas en el momento de acostarse y empleando la dosis con extrema prudencia.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT_1 de la angiotensina II. Al primer antagonista del receptor AT_1 descubierto, el losartán, le han seguido la aparición de otras moléculas como valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán, la última de ellas todavía en vías de comercialización.

En pacientes con HTA, la administración de los ARA II descende la PA a valores normales en aproximadamente la mitad de los pacientes hipertensos. Debido a la acción sinérgica, dicho efecto aumenta cuando se administra de forma simultánea un diurético. Por su peculiar y específico mecanismo de acción, su efecto antihipertensivo es aditivo al de los IECA, con los que puede asociarse para bloquear a valores distintos el sistema renina-angiotensina. El inicio de acción es más gradual que el obtenido con los IECA, probablemente debido a la ausencia del efecto sobre la bradiquinina. Al igual que los IECA, la disminución de la PA con estos fármacos no se acompaña de taquicardia refleja, y a diferencia de aquellos no causan tos ni angioedema. Este

hecho hace que los ARA II estén particularmente indicados en pacientes que hayan presentado una respuesta favorable a los IECA, pero en los que dicho tratamiento haya tenido que suspenderse por la tos.

No existen, hasta el momento, estudios que permitan predecir el efecto del tratamiento antihipertensivo con ARA II en la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA. Finalmente, y al igual que los IECA, se encuentran contraindicados en mujeres embarazadas o lactantes.

Bibliografía

1. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
2. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
3. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
4. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
5. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
6. 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. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez 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.
8. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-392.
9. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Sosie J et al, on behalf of the Heart Attack Primary prevention in Hypertension Trial Research Group. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
10. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G, on behalf of the Advisory Committee. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-1982.
11. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, Olson G, Barber HJ, Eliasson K et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 579-588.
12. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 17: 335-371.
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
14. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
15. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birken-gaber WH et al. Randomised double-blind comparison of place-

- bo and active treatment for elder patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 19. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
 20. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
 21. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
 22. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
 23. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
 24. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
 25. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
 26. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85.
 27. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
 28. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
 29. 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.
 30. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Giffard N, Schriew RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1997; 338: 645-652.
 31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme therapy on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
-