



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Artículo especial

## Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias

Sebastián García Zamora(\*) - Roberto Parodi (\*\*)

Hace menos de ochenta años, en 1931, *White PD* aseveraba en su libro *Heart Disease*: “El tratamiento de la hipertensión por sí misma es una difícil y casi desesperada tarea según nuestros conocimientos actuales, pero de hecho podría tratarse de un importante mecanismo de compensación el cual no debería ser manipulado aún si tuviéramos la certeza de poder controlarla” (1). El mismo autor, pero veinte años más tarde y en la cuarta edición del mismo libro escribió: “El tratamiento de la hipertensión continúa siendo una difícil tarea con nuestros conocimientos actuales, pero importantes estudios en progreso ofrecen mucha esperanza para el futuro”.

Hoy en día y tras numerosos estudios nadie duda de los beneficios que conlleva el descenso de los niveles elevados de presión arterial. Las discusiones se centran ahora principalmente en definir cuánto es “elevado”, y qué droga o combinación de ellas utilizar para intentar normalizar estos niveles. Si bien mucho podría escribirse respecto al primer punto, el objetivo del presente es intentar analizar los conocimientos actuales para responder al segundo interrogante.

## Los grandes estudios

Aunque durante muchos años se intentó encontrar un valor umbral para definir hipertensión, la asociación

entre la incidencia de eventos y el nivel de presión arterial es continua (2, 8, 31). Esto ha llevado a que numerosos autores planteen que debemos centrarnos en descender la presión arterial, más allá de qué fármaco específico sea el utilizado para lograr dicho fin.

De cualquier modo, y con el surgimiento de nuevas drogas, numerosos estudios se han realizado, y se siguen poniendo en marcha, con el fin de intentar demostrar la superioridad de una familia de antihipertensivos sobre las otras, o al menos que un nuevo fármaco no es menos efectivo que los “tradicionales”.

De todos los estudios publicados quizá sea el *ALLHAT* (3, 4) el que mayores repercusiones ha tenido sobre la comunidad científica en general, no sólo por sus dimensiones sino por sus conclusiones y consecuencias. Es innegable que en cuanto a dimensiones es uno de los mayores estudios realizados en el tema, pero pese a esto, y a ser metodológicamente correcto, a poco de su publicación numerosas críticas se le han realizado (5, 9). El objetivo de dicho estudio, según es expresado textualmente fue “determinar si la ocurrencia de enfermedad coronaria cardíaca fatal o infarto de miocardio no fatal era más baja en *pacientes hipertensos de alto riesgo*, tratados con amlodipina, lisinopril o doxazosina, cada grupo comparado con el grupo tratado con clortalidona” (4). Los pacientes incluidos en este estudio debían tener una edad >55 años, siendo la media 67 años. Además de ser hipertensos tenían que presentar “al menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardíaca coronaria” (4). De este hecho se desprende la primera gran crítica que se le realizó al *ALLHAT*, y a las conclusiones y recomendaciones desprendidas de éste, a saber: siendo los pacientes del estudio hipertensos añosos (con lo cual nos es lícito suponer que presentaban niveles de presión arterial elevados desde hacía tiempo, sobre todo por el hecho de que la mayoría se encontraba medicado, pero sin alcanzar niveles de presión <140/90 mmHg) y presentando además al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las conclusiones del estudio difícilmente puedan generalizarse a la población de hipertensos en general, y menos aún a pacientes a quienes recientemente se les realiza el diagnóstico o no presentan factores de riesgo asociados.

**Sebastián García Zamora**

- Pasante en docencia en la Cátedra de Clínica Médica de la ciudad de Santa Fe por concurso

**Roberto L. Parodi**

- Docente de Grado de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica, FCM - UNR
- Docente estable y coordinador de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR
- Instructor de residentes de Clínica Médica Hospital Provincial del Centenario, Rosario.
- Vice-Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario.

Correspondencia a:  
 rlparodi@clinica-unr.com.ar

© 2008 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Junio de 2008

Por otro lado es pertinente recordar que si bien el "brazo del estudio" donde los pacientes fueron asignados a doxazosina debió ser suspendido por encontrar una clara superioridad de los diuréticos tiazídicos (3), la comparación de lisinopril y amlodipina versus clortalidona no alcanzó diferencias estadísticamente significativas para los puntos finales ("end points") primarios ni tampoco para los end points secundarios. Por tanto, y más allá de la existencia de tendencias en favor de alguno de los tratamientos para determinados puntos de análisis, no es lícito aseverar que uno de los tratamientos haya sido superior a otro. Es pertinente aclarar que lo antes dicho es válido, con la salvedad de que la diferencia hallada en favor de clortalidona en la prevención de accidentes cerebrovasculares (stroke) en pacientes de raza negra sobre lisinopril, fue estadísticamente muy significativa y no se explica por las diferencias de presión arterial alcanzadas con cada uno de los fármacos. En otras palabras, las tiazidas son superiores a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) en la prevención de accidente cerebrovasculares (ACV) en pacientes de raza negra, y estos últimos fármacos deberían utilizarse con cautela en sujetos con tales características étnicas, especialmente atendiendo que, además, los niveles de presión arterial logrados con lisinopril eran en promedio 4 mmHg mayores que en sujetos de la misma raza, pero tratados con clortalidona. De todos modos, en lo que respecta a las conclusiones generales del estudio, el no demostrar que lisinopril y amlodipina son superiores a clortalidona, en modo alguno permite suponer que este último agente aventaje a los dos primeros.

Es de remarcar que pocas semanas después de conocerse las conclusiones del ALLHAT se publicó el JNC 7 (8), guía de reconocimiento internacional, que respaldó ampliamente las conclusiones de dicho estudio, recomendando fuertemente el uso de diuréticos tiazídicos como tratamiento de primera elección en todo paciente hipertenso, con unas pocas excepciones (post-infarto de miocardio e insuficiencia renal crónica). Esto llevó a que se critique fuertemente la sección de "tratamiento farmacológico" de dicha guía. Cabe mencionar el artículo de Jay I Meltzer (9), quien expresa que el JNC 7 "tiene cuatro grandes defectos: el uso del ALLHAT como referencia irrefutable de la supremacía de los diuréticos; el fracaso en caracterizar correctamente los efectos adversos de la terapia con diuréticos; la afirmación en su algoritmo terapéutico de que los diuréticos son tan supremos que, incluso en los casos que resulten inefectivos uno debe aumentar la dosis y continuar su uso mientras agrega drogas de otras familias; fracaso en reconocer cualquier rol de la fisiopatología en la clínica" (9). Un dato muy curioso que aporta este autor en su desarrollo es que la mitad de los coautores del JNC 7 lo fueron también del ALLHAT, interpellándose si esto no reviste un conflicto de intereses.

Siguiendo lo remarcado por Meltzer en su crítica, vale mencionar que el ALLHAT no controló una serie de efectos adversos comunes de las tiazidas, y que

ciertamente repercuten en la calidad de vida de los individuos tratados con ellos. Estos efectos adversos frecuentes son hipokalemia, incremento de la glucemia plasmática, incluyendo nuevos casos de diabetes, elevación de los niveles de lípidos, del ácido úrico, hipomagnesemia, disminución de la sensibilidad a la insulina y ectopia ventricular (incluyendo muerte súbita cardíaca) (9). De estos efectos adversos sólo los primeros tres fueron controlados durante el estudio, donde tampoco se evaluó la hipotensión postural como causa de trauma, la disfunción eréctil ni el disconfort de la poliuria (9).

También resulta interesante mencionar que un estudio Australiano (10) de importantes dimensiones, publicado en el año 2003, que comparó el uso de IECA con tiazidas mostró resultados distintos a los del ALLHAT; éste concluyó que los IECA eran superiores a las tiazidas en todos los puntos finales analizados, alcanzando en uno de ellos una diferencia estadísticamente significativa ("total de eventos cardiovasculares o muertes por todas las causas"). Dicho estudio, cuyos resultados se oponen a las conclusiones derivadas del ALLHAT, es mencionado en el JNC 7 pero no modificó, ni atenuó en modo alguno, la recomendación de tiazidas como primer tratamiento a indicar en un paciente hipertenso, alegando que "era la excepción" (8) a los hallazgos de los estudios publicados.

Pese a éstos puntos controversiales muchos autores continúan apoyando las conclusiones del ALLHAT (6, 13) y un trabajo (7) realizado en Canadá demostró un incremento estadísticamente significativo en el uso de tiazidas en pacientes hipertensos durante los cuatro meses siguientes a la publicación de las conclusiones de dicho estudio. Sin embargo no especifican si los fármacos eran usados como primera línea en pacientes con reciente diagnóstico de hipertensión o se agregaban a tratamientos de base para lograr un mejor control de la presión arterial, lo cual, sumado al corto seguimiento del estudio dificulta la estimación del verdadero impacto del ALLHAT.

### **Tratamiento antihipertensivo y nuevos casos de diabetes.**

Las primeras alusiones al empeoramiento del control de la diabetes con el uso de ciertos fármacos antihipertensivos datan de principios de los años '60 (11). Esta observación fue luego reforzada por diversos estudios que demostraron un incremento de los niveles de glucosa en sangre a lo largo del seguimiento de pacientes con diferentes regímenes antihipertensivos. Entre los participantes del ALLHAT clasificados como no diabéticos (glucosa <126 mg/dl) al inicio del mismo, luego de 4 años de seguimiento se reportó una incidencia de nuevos casos de diabetes del 11,6% para los asignados a clortalidona, 9,8% en el grupo de amlodipina y 8,1% para los que recibían lisinopril. Si bien estas diferencias pueden parecer pequeñas, son estadísticamente significativas (lo cual permite

descartar con razonable certeza que dicho hallazgo sea "fortuito") y representan una reducción de riesgo relativo (RRR) de desarrollar diabetes del 30% con el uso de IECAs comparado con tiazidas, y del 17% comparado con calcioantagonistas (12). Por otro lado debe tenerse en cuenta que los pacientes asignados a los grupos de amlodipina y lisinopril, para lograr los objetivos de presión arterial preestablecidos, recibían simultáneamente drogas con probado efecto deletéreo sobre el metabolismo de la glucemia (4) (como  $\beta$ -bloqueantes), con lo cual es plausible suponer que las diferencias en el desarrollo de nuevos casos de diabetes entre fármacos de estas familias utilizados individualmente sean aún mayores.

De igual modo, el *CAPPP* también demostró superioridad de un IECA (captopril) sobre tiazidas y/o  $\beta$ -bloqueantes en la prevención de nuevos casos de diabetes (12). Por no contar con un grupo tratado con placebo o "control" se discute si las diferencias encontradas en el estudio se deben a beneficios del captopril, o a efectos deletéreos de los otros fármacos utilizados. Sin embargo en el estudio *HOPE* (12), donde los pacientes eran asignados a recibir ramipril o placebo, el desarrollo de nuevos casos de diabetes fue estadísticamente significativo menor con IECAs, lo cual nos hablaría de un efecto protector. Lamentablemente el análisis de este tópico no era un punto final primario ni secundario, sino que fue producto de un análisis "pos-hoc", lo cual debilita en cierto modo el valor de tal observación.

Con el fin de agrupar la evidencia disponible sobre el tema, numerosos meta-análisis se han realizado a partir de los resultados de los estudios primarios (11, 12, 14, 15, 16, 17, 18). Pero el principal problema con el que nos encontramos al analizar la relación entre diferentes fármacos antihipertensivos y nuevos casos de diabetes radica en que, no sólo algunos estudios no han evaluado este parámetro, sino que la mayoría de los datos disponibles derivan de estudios en los que los análisis se realizaban luego de finalizados los mismos ("pos-hoc"), o en el mejor de los casos eran un punto final secundario del estudio. En otras palabras, estos estudios sobre hipertensión no fijaron como punto final primario analizar la relación del tratamiento instaurado con los nuevos casos de diabetes ocurridos durante el mismo, con lo cual el "poder" del estudio no era máximo para evaluar dicha relación entre las variables en juego. Pese a esto se han realizado varios meta-análisis intentando dilucidar la relación entre estas drogas y los nuevos casos de diabetes.

*Meyer y Elliot* (11) en su meta-análisis publicado en enero de 2007 encontraron que los antagonistas de receptor de angiotensina (ARA) eran los antihipertensivos con menor asociación a desarrollo de diabetes, siendo seguidos por los IECAs, ambos con una incidencia menor que la hallada con placebo. Los antagonistas cálcicos se asociaban a un desarrollo de nuevos casos de diabetes ligeramente superior al placebo, pero menor que los  $\beta$ -bloqueantes. Por último las tiazidas se asociaron al mayor desarrollo de nuevos casos de diabetes. Este trabajo fue objeto de dos críticas

(20, 21). La primera cuestionó la técnica del meta-análisis utilizada, y propuso otro método a través del cual si bien las familias de fármacos permanecían en la misma ubicación, los resultados para IECA y antagonistas cálcicos resultaban estadísticamente no significativos (ya que su intervalo de confianza -IC- atravesaba la unidad). Los ARA permanecían siendo beneficiosos, y tanto los  $\beta$ -bloqueantes como las tiazidas seguían aumentando el riesgo de nuevos casos de diabetes. Al rehacer sus cálculos con el nuevo método los autores arribaron a idénticos resultados. La segunda crítica (21) sugirió que el resultado desfavorable que obtuvieron los  $\beta$ -bloqueantes y las tiazidas se debió a las altas dosis usadas originalmente, que actualmente se han reducido. Si bien este es un potencial factor de confusión debemos recordar que el *ALLHAT* utilizó dosis bajas de clortalidona (12,5-25 mg/día) y sin embargo los nuevos casos de diabetes comunicados por este estudio de enormes dimensiones fue francamente superior al observado en los otros brazos del estudio.

Otro meta-análisis publicado también en el 2007 (18) encontró beneficio en los regímenes que incluían un IECA. Así, el riesgo global de desarrollar nuevos casos de diabetes fue 10% menor en regímenes con IECA, que los sin ellos. Usado en monoterapia los IECA se asociaron a menor desarrollo de nuevos casos de diabetes que los otros tratamientos. Un dato interesante es que, comparados con la monoterapia, los pacientes bajo regímenes con dos drogas presentaban mayor riesgo de desarrollar diabetes, y quienes recibían tres o más drogas padecían un riesgo aún mayor. Además, las combinaciones dobles donde se utilizaba un IECA presentaban menor riesgo que las otras. Es de destacar también que el índice de masa corporal (IMC) al inicio del tratamiento fue la variable más fuertemente asociada con el desarrollo ulterior de nuevos casos de diabetes (18). Esta misma observación fue remarcada en un meta-análisis sobre  $\beta$ -bloqueantes (17), donde los autores refirieron que, según sus hallazgos, los mayores predictores de desarrollo de nuevos casos de diabetes en sujetos tratados con dichos fármacos se relacionaban con el IMC y las alteraciones en el metabolismo de la glucemia al comienzo del tratamiento, y con la falta de respuesta a esas drogas.

En los meta-análisis que estudiaron solamente el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (12, 14) tanto los IECA como los ARA resultaron francamente superiores a los controles en la reducción de nuevos casos de diabetes. Incluso más, estos estudios analizaron el efecto no sólo en sujetos hipertensos, sino también en pacientes con insuficiencia cardíaca que debían recibir tales fármacos. Los resultados fueron similares y consistentes entre ambos grupos de pacientes, con la particularidad de que en ambos meta-análisis los IECA aventajaban mínimamente a los ARA.

De acuerdo a las evidencias disponibles los inhibidores del sistema renina-angiotensina poseen un favorable efecto sobre el metabolismo de la glucemia. Si bien se desconoce cuál es el verdadero mecanismo fisiológico que explicaría este hallazgo clínico,

múltiples hipótesis se han planteado (15, 22, 23). Entre ellas, una de las que mayor aceptación posee, es la que postula que los “antiguos” antihipertensivos, tiazidas y  $\beta$ -bloqueantes, causarían una reducción en el flujo sanguíneo hacia el músculo liso, debido a una reducción en el volumen sanguíneo y en la expulsión de sangre por el corazón, o a un bloqueo en los receptores  $\beta_2$  respectivamente. En cambio, los “nuevos” antihipertensivos (IECA, ARA y calcio antagonistas) al provocar vasodilatación mejorarían la llegada de insulina al músculo esquelético. Sin embargo, debido a las diferencias halladas entre ellos (menores casos de diabetes asociados a IECA o ARA que a calcio antagonistas) es lógico pensar que éste no sea el único mecanismo interviniente (15). Así, de todas las hipótesis planteadas otra que posee considerable peso es la que relaciona, además, estos cambios al metabolismo del potasio (24). Esto podría explicar no sólo el efecto protector de los IECAs y los ARA, sino también el efecto deletéreo de las tiazidas. De todas maneras, es importante remarcar que más allá de cual sea el mecanismo que explique el efecto en la reducción de nuevos casos de diabetes con la administración de IECA o ARA, éste se logra independientemente de la reducción en los niveles de presión arterial (22).

Ahora bien, pese a todo lo anteriormente expuesto, hay quienes plantean que los casos de “nueva diabetes” asociados a la ingesta de estos fármacos en realidad sólo es un aumento “cosmético” (25) en los niveles de glucemia plasmática, sin ningún tipo de efecto adverso cardiovascular. Incluso los autores del *ALLHAT* en sus conclusiones señalan que, si bien el grupo de pacientes asignados a clortalidona tuvieron niveles de colesterol más elevados, mayor incidencia de hipokalemia y mayores casos de “nueva diabetes” esto no se vio reflejado en aumento de eventos cardiovasculares o mortalidad por cualquier causa (4). Si bien es cierto que no se ha informado aumento de la morbimortalidad en los estudios que compararon la efectividad de fármacos antihipertensivos entre sí, el seguimiento de éstos, en el mejor de los casos, no supera los 8 años. Entonces, si atendemos a que los nuevos casos de diabetes se producen a lo largo del tratamiento, y en promedio el seguimiento de los pacientes en la mayoría de los estudios utilizados al argumentar esta falta de correlación es menor a 5 años, es muy corto el lapso a lo largo del cual los pacientes son observados como para detectar si estos aumentos en los niveles de glucosa en sangre se traducirán en aumento de la morbimortalidad, como bien han argumentado numerosos autores (25, 26, 27). Por otro lado, algunos trabajos con seguimiento a largo plazo (28, 29, 30) encontraron que los pacientes que desarrollaban diabetes como consecuencia del tratamiento antihipertensivo alcanzaban un riesgo similar al que poseían los pacientes diabéticos antes de comenzar el estudio, o al menos, presentaban un riesgo considerablemente mayor que quienes permanecían con sus niveles de glucemia dentro de los parámetros considerados normales (25, 26, 28, 29, 30). Sin embargo, debemos mencionar que se han publicado también

artículos que manifiestan exactamente lo contrario, es decir, que si bien el tratamiento a largo plazo con tiazidas se asocia a desarrollo de nuevos casos de diabetes, los sujetos bien controlados (tanto sus niveles de presión arterial, como su glucemia) no presentarían mayor riesgo cardiovascular, e incluso este sería menor que quienes desarrollan nuevos casos de diabetes estando asignados a un grupo placebo (32).

Ahora bien, otro punto a tener en cuenta respecto al desarrollo de nuevos casos de diabetes, especialmente con tiazidas, es que uno de los argumentos esgrimidos por los autores del *ALLHAT* y sus defensores (4, 6, 9) en favor de dicho grupo fue que clortalidona logró mantener el control de la presión arterial durante más tiempo como monoterapia. Esto no es un dato menor, ya que el cumplimiento del régimen terapéutico impuesto a un paciente suele relacionarse directamente con el menor número de drogas empleadas, así como con la simplicidad del régimen. Sin embargo, esta ventaja potencial se diluye y hasta se volvería contraproducente si el mismo fármaco que nos permite en un primer momento ser utilizado como monoterapia es causa de diabetes en el paciente, puesto que esta condición implicará un aumento en el número de drogas administradas y consultas médicas más frecuentes.

Otro de los argumentos esgrimidos para restar importancia a la aparición de nuevos casos de diabetes en pacientes hipertensos, es que en dicho estudio no se observó asociación estadísticamente significativa con “end point” duros como mortalidad y eventos vasculares no fatales. Ahora bien, existen otros estudios como el de *Alegren T et al* (29) con un seguimiento de 28 años que ha observado mayor mortalidad en pacientes que desarrollan nuevos casos de diabetes con respecto a aquellos que no la desarrollan, aunque menor mortalidad respecto a los pacientes ya diabéticos al inicio del estudio; o el estudio de *Dunder K et al* (30) el cual relacionó el aumento en la incidencia de infarto agudo de miocardio con el incremento de la glucemia en pacientes tratados con antihipertensivos.

Es opinión de los autores, que si bien el *ALLHAT* no demostró aumento de eventos duros en “nuevos casos de diabetes”, quizá un seguimiento más prolongado pudiera demostrarlo. Coincidimos que lograr un adecuado control de presión arterial acarrea ventajas indiscutibles, pero en la elección del fármaco a utilizar no debíamos desconocer la posibilidad de desarrollar “nuevos casos de diabetes”, cuestión aunque con evidencia científica contradictoria, nunca es beneficioso para nuestros pacientes, especialmente aquellos jóvenes con larga expectativa de vida donde es lógico pensar que aparecerían las complicaciones asociadas a la diabetes. Podemos agregar además, el impacto que pudiera producir en la calidad de vida y los costos de salud, entre otros puntos no analizados.

Por último, podemos plantearnos al analizar los estudios que evalúan la prevención de nuevos casos de diabetes con el empleo de IECAs que el efecto real es muy pequeño, ya que la cantidad de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un nuevo caso es elevada. Así,

*Abuissa et al* (16) observa en su meta-análisis que con el uso de IECA o ARA se reducirían los nuevos casos de diabetes de 17,4 a 14,3 por cada 1.000 pacientes tratados por año. Por otro lado, *Scheen* (12, 23) manifiesta en su meta-análisis (12) que el NNT para prevenir un nuevo caso de diabetes sería de 45 pacientes a lo largo de un período de 4 a 5 años. Si bien esto es cierto, no debemos dejar de tener presente que el objetivo primordial del tratamiento con IECA o ARA es la reducción de la presión arterial y que la prevención de los nuevos casos de diabetes es un beneficio adicional, importante, pero secundario. Pero al ser la hipertensión una enfermedad tan prevalente y que implica tratamiento farmacológico prolongado, este beneficio aparentemente pequeño podría incrementarse considerablemente.

### IECA o ARA: ¿es indistinta su elección?

Es esperable, que existan menos trabajos y de menores dimensiones acerca de ARA que de IECAs por su tiempo de aparición posterior.

Si bien existen meta-análisis que compararon el uso de IECA versus ARA en forma indirecta (11, 12, 14, 16), son escasos los estudios que los comparan a la par y en forma directa. A su vez, éstos no son de grandes dimensiones ni cuentan con seguimientos prolongados como para adjudicarles un valor suficiente que nos permita establecer ventajas de una u otra familia de fármacos.

Sin embargo, pueden establecerse algunas observaciones al respecto. Como ventaja clara de los IECAs podemos mencionar su menor costo, teniendo en cuenta la alta prevalencia de la hipertensión y la naturaleza prolongada de su tratamiento esto resulta importante. Si bien existe el riesgo de angioedema, su incidencia es baja. Por ejemplo, durante el *ALLHAT*, de los 9.054 pacientes que recibían lisinopril, sólo 38 (0,4%) desarrollaron esta complicación, y de ellos uno falleció (2,6% de quienes desarrollaron angioedema y 0,01% del total de pacientes tratados con lisinopril). Un efecto adverso frecuente y por todos conocido es la aparición de tos, que según las series aparece entre un 15 a 20%.

Un meta-análisis (13) que comparó el efecto de las distintas familias de antihipertensivos para reducir la presión arterial sistólica y diastólica, y luego cotejó el efecto de ellas versus dosis bajas de diuréticos encontró una diferencia mínima en los niveles de presión diastólica alcanzados (0.5 mmHg) en favor de los ARA, pero los IECA lograron un descenso mayor en la presión sistólica (de 1.9 mmHg).

Además hay otros estudios pequeños que los han comparado, tanto en su capacidad de reducir la presión arterial como de disminuir la proteinuria, pero ninguno tiene el peso suficiente para ayudarnos a optar por una u otra familia.

Un editorial reciente publicada en *New England Journal of Medicine* (38) basado en los hallazgos del estudio *ONTARGET* (39) observa que los ARA no son superiores a los IECA en reducir eventos cardiovasculares fatales y no fatales, existiendo una

tendencia estadísticamente no significativa a favor de estos últimos, que el valor primario de los ARA es que constituyen una alternativa para pacientes que no toleran IECAs debido a la aparición de tos; y que IECAs asociados con ARA no ha demostrado beneficios en dos grandes estudios para hipertensión, pero parece ser beneficioso en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque esto último requeriría futuros estudios para ser confirmado.

Estimamos que la evidencia disponible hasta el momento no es concluyente, de modo que nos permita afirmar la superioridad de una familia sobre otra.

### Conclusiones

Al igual que muchos autores (5, 8, 25, 33, 34) podemos aseverar que pese a la considerable cantidad de estudios respecto al tratamiento farmacológico de la hipertensión, escasa es la evidencia sólida disponible respecto a que droga debería ser usada como fármaco de primera elección en pacientes a quienes recientemente se les realiza tal diagnóstico. Esto se debe a que los sujetos evaluados en la gran mayoría de los estudios hasta el momento difieren considerablemente de los pacientes moderadamente hipertensos, y con pocos o ningún factor de riesgo asociado, relativamente común en la consulta. En general, los pacientes incluidos en los grandes estudios son de mayor edad, han sido hipertensos durante un largo período, y muchos suelen tener múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados. El motivo para elegir este tipo de pacientes radica, según teorizan algunos expertos (5, 33), en que con dicha población resulta menor el número de sujetos a incluir para hallar diferencias estadísticamente significativas entre las drogas comparadas.

Si bien como mencionamos al principio del presente artículo la presión arterial es una variable continua, cuyo incremento se relaciona directamente con el aumento de la mortalidad, no debemos olvidar que la cantidad de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un efecto indeseable aumenta en la medida que los pacientes sometidos a dicho tratamiento poseen menor riesgo de padecer el evento en cuestión. En otras palabras, a menor riesgo individual menor es el beneficio de una terapéutica sobre el paciente concreto, con lo cual más segura debe ser la droga que utilicemos. De este modo, cobra en el subgrupo de pacientes hipertensos con riesgo moderado a bajo mayor interés el perfil de seguridad de la droga empleada, especialmente cuando dichos fármacos no han demostrado superioridad unos sobre otros en lo que a puntos finales "duros" respecta.

Por todo lo antes expuesto, consideramos que hasta que dispongamos de nuevas evidencias, podríamos continuar considerando a los IECAs como uno de los fármacos de primera elección en la terapéutica de la hipertensión arterial. Si bien esto no puede ni debe transformarse en un dogma, y siempre debemos adecuar las recomendaciones generales, e incluso las

evidencias al paciente en particular, hay fundamentos consistentes que avalarían esta elección.

Respecto a las tiazidas, recomendadas por el JNC 7 (8) como de primera elección, estimamos que debe reevaluarse esta postura a partir de la aparición de nuevos casos de diabetes con su uso, aunque no existe evidencia de aumento de eventos cardiovasculares en los estudios, es lógico suponer que con el seguimiento más prolongado pudieran aparecer, sugerimos por lo tanto evitar, especialmente en pacientes jóvenes donde la expectativa de vida daría tiempo para que las complicaciones asociadas a la diabetes pudieran aparecer.

Así, dejamos como interrogante el hecho de si sólo importa el cuánto descender la presión arterial para disminuir el riesgo cardiovascular, sin importar el como se logra este descenso, es decir, si daría lo mismo utilizar cualquier fármaco teniendo como objetivo alcanzar los valores de control de presión arterial, como sugieren algunos expertos, o ya aplicar los fármacos que muestran otros beneficios asociados aún cuando en los estudios no llegaron a marcar diferencias significativas en puntos finales "duros".

Por último, no podemos dejar de remarcar la vital importancia que acarrearán los cambios en el estilo de vida. Estas medidas, muchas veces menospreciadas y hasta olvidadas, tienen un profundo efecto positivo en el control de los niveles de presión arterial. Son hasta el momento el único tratamiento validado para los pacientes incluidos en el grupo de "prehipertensos", y la falta de adhesión a las mismas por parte de los pacientes ya hipertensos, es muchas veces el motivo por el cual se debe recurrir a dos o más drogas para controlar su presión arterial. Por esto, todo el empeño que dediquemos a lograr cambios positivos en el estilo de vida y hábitos de nuestros pacientes siempre será beneficioso.

Para finalizar, nos unimos al pedido que realizan varios expertos en el tema, de nuevos estudios sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes hipertensos en estadios iniciales de dicha enfermedad.

---

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

*Sebastián García Zamora agradece a los Doctores Roberto L. Parodi, Hector M. Musacchio, Alcides A. Greca, Roberto F. Gallo, Daniel Piskorz, Diego Nannini, Fernando Filippini y Alfredo Rovere por su desinteresada colaboración.*

## Comentarios:



### **Prof. Dr. Roberto Gallo**

- Profesor Adjunto de la Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica
- Coordinador docente de 6° año
- Docente estable de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR
- Ex Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario

Excelente revisión la realizada por los autores de este trabajo sobre el "Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias". Parece no quedar dudas, por la existencia de datos, de que algunas clases de drogas antihipertensivas ejercen efectos en el control de la glucemia y probablemente en la incidencia de la diabetes. Las tiazidas y los  $\beta$ -bloqueantes son potencialmente diabetógenas, mientras que los bloqueantes cálcicos se consideran en general neutros. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son asociados con mejoras en el control de los niveles de glucemia, pero no está claro si esto representa un efecto verdaderamente preventivo, pudiendo esto bajar la incidencia de la diabetes. También, debe observarse que estudios anteriores han informado resultados incoherentes, y los datos hasta el presente no son definitivos.

En ciencia no existe la verdad absoluta. Popper decía que la verdad en ciencia es un horizonte al que siempre se aspira llegar pero es inalcanzable. La salida a este dilema, es que el conocimiento científico no avanza confirmando nuevas leyes, sino descartando leyes que contradicen la experiencia.\*

Sin embargo en medicina a veces es necesario sugerir, y hasta tanto se diseñen trabajos para conocer este punto de "nuevos diabéticos", es válido proponer utilizar los inhibidores del sistema renina-angiotensina como agentes de primera línea en pacientes hipertensos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo2, como pacientes obesos o con síndrome metabólico. No debe evitarse la utilización de tiazidas o  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con indicaciones para estas drogas. Muchos pacientes deben utilizar tres o cuatro drogas, entre ellos los diuréticos tiazídicos, para lograr niveles adecuados de su presión arterial. Por consiguiente, es importante asegurar un control adecuado de la presión arterial antes de que aparezca daño de órgano blanco, independientemente de las drogas antihipertensivas utilizadas, sin descuidar otros factores de riesgo cardiovascular.

\* "La lógica de la investigación científica" de Karl Popper



**Dr. Diego Namini**

- Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario

El gran desafío del tratamiento antihipertensivo es lograr la adherencia del paciente en el largo plazo, sin generarle síntomas o nuevas enfermedades a un problema en sí libre de manifestaciones habituales.

Es crucial recordar que los grandes *trials* en hipertensión han vigilado en promedio 4 años sus pacientes. Y la diabetes aparece muchos años después de los trastornos metabólicos generados por algunas drogas antihipertensivas. De allí que es crucial elegir bien la medicación acorde al estado metabólico inicial de cada paciente. En especial debe evaluarse si los diuréticos, en un país de IECA de bajo precio, son la primera opción de tratamiento en general.



**Prof. Dr. Fernando Filippini**

- Prof. Adjunto de la 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica - UNR
- Prof. Titular de la Carrera de Nutrición - UAI
- Ex Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario

**El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y la Diabetes**

La diabetes es una patología que resume e integra a los distintos factores de riesgo cardiovasculares, causando considerable morbimortalidad. A sus conocidas complicaciones microvasculares debe agregarse un incremento de dos a seis veces mayor riesgo de trastornos macro vasculares, como enfermedad arterial coronaria, accidente cerebro vascular y arteriopatía periférica.

En tanto que la mortalidad coronaria en pacientes no diabéticos ha mostrado declinación en los últimos veinte años, no se han verificado cambios en la de diabéticos tipo 2, en especial en los de sexo masculino.

La hipertensión arterial, a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se vincula fuertemente con las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes.

En efecto, la angiotensina tiene participación activa en de la presión arterial, en las funciones y estructura vascular, el crecimiento de células musculares lisas de la pared arterial, etc. El mecanismo fisiopatológico es hoy bien conocido, y se produce por la interacción de la misma con el receptor AT1. Una vez producida dicha unión, no sólo se modificará la presión arterial, sino también se pondrán en marcha mecanismos

inflamatorios que en su momento, conducirán a la formación de lesiones ateroscleróticas y a un acentuado estrés oxidativo, deletéreo para el endotelio.

De allí la importancia de seleccionar tratamientos antihipertensivos que no solamente descendan valores tensionales alterados, sino que además eviten complicaciones peligrosas, como el empeoramiento del control de la diabetes, o la progresión de lesiones cuando ésta ya existe.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) han demostrado su utilidad en el tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo o proteinuria.

Asimismo, el conocido incremento de los niveles de bradiquinina que esta familia de drogas genera, es útil para neutralizar efectos hipertensores de la angiotensina, mejorar la perfusión coronaria, el incremento del óxido nítrico y la *performance* ventricular. Es aún motivo de controversia si la obtención de estos efectos se debe a la acción de los IECA sobre el sistema de las quininas, a la modulación de la producción de angiotensina y aldosterona o a ambos mecanismos.

En los últimos años se ha asignado enorme importancia a la enzima convertidora de angiotensina ubicada en la pared de los vasos. La producción local de angiotensina tiene un rol decisivo en la proliferación de la pared arterial, en los cambios estructurales, la hipertrofia miocárdica, el remodelado cardíaco, así como en la enfermedad coronaria y la aterosclerosis.

Se ha demostrado que en la fase inicial de la diabetes, donde hay hiperglucemia sin glucosuria, hay un incremento en la actividad de la renina plasmática y en la resistencia vascular renal. Existen además mecanismos vinculantes entre la angiotensina II y la patogenia del corazón diabético.

La reducción de la presión arterial en forma intensiva y sostenida es efectiva para reducir las complicaciones macro y micro vasculares de la diabetes, aunque no para evitarlas.

El rol renoprotector de los IECA ha sido documentado en diabetes tipo 1, en tanto que en el tipo 2 han mostrado su eficacia sobre otras drogas hipotensoras para demorar la aparición de enfermedad renal manifiesta en quienes ya tienen microalbuminuria, aunque no en detener la evolución a la insuficiencia renal en aquellos que ya evidencian franca proteinuria.

Debe tenerse en cuenta que fármacos como los diuréticos y beta bloqueantes pueden generar alteraciones leves a moderadas de los lípidos plasmáticos. Esto no significa que no deban utilizarse, sino que su empleo deberá ser criterioso en los diabéticos.

En realidad, prácticamente todos los fármacos con acción antihipertensiva han demostrado sobradamente su eficacia y utilidad, siendo difícil, sino imposible seleccionar cual es el mejor.

En mi opinión el tratamiento debe ser personalizado, seleccionado la monodroga o la

combinación que mejor protección y beneficio ofrezca al paciente.

Si bien se ha cuestionado que en el estudio ALLHAT se incluyó un significativo número de individuos de raza negra, conocidamente sensibles a la acción de diuréticos por su menor capital glomerular, y que esto podría reconocer un trasfondo vinculado con los gastos en el sistema de salud de los Estados Unidos de Norte América, no es menos cierto que los resultados obtenidos mostraron que, de una u otra manera, todos eran útiles a excepción de la rama doxasosina, que fue interrumpida.

Baste recordar que hace apenas cincuenta años, se consideraba que el tratamiento de la hipertensión arterial era una tarea improbable, difícil, de resultados inciertos. Hoy podemos afirmar que disponemos de fármacos efectivos y seguros que han demostrado cabalmente su utilidad.

Si bien aún no se ha logrado el tratamiento ideal, el advenimiento de nuevas drogas y un mayor conocimiento de aquellos mecanismos aun no desentrañados permitirán que en un futuro esta patología tan frecuente, que influye y se vincula con múltiples factores de riesgo, pueda ser controlada de modo definitivo.



**Dr. Daniel Piskorz**

- Ex Vice - Presidente 2º Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial
- Ex Presidente del Comité de Hipertensión Arterial de la Federación Argentina de Cardiología
- Ex Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario

La revisión de Sebastián García Zamora y Roberto Parodi, titulada "Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias", analiza muy minuciosa y prolijamente un tema actual de la hipertensión arterial, cual es la selección de drogas para su tratamiento. La controversia sobre los efectos metabólicos de las drogas antihipertensivas surge de un análisis "post hoc" del estudio HOPE, y como tal, debe ser tomado con sumo escepticismo; y continúa con la publicación de múltiples meta - análisis de ensayos clínicos controlados, que en la mayoría de los casos, también en forma retrospectiva discuten estos aspectos, y concluyen que la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona disminuye el riesgo de nuevos casos de diabetes tipo 2, y que por el contrario, los diuréticos tiazídicos lo aumentan. Los autores de la revisión discuten dos aspectos que en mi opinión son de gran importancia médica: 1) la relevancia epidemiológica de estas observaciones, y 2) el impacto en la toma de decisiones terapéuticas. En relación al primer punto, mencionan dos meta - análisis de AJ Scheen, en los que se concluye que es necesario tratar 45 pacientes durante 4 a 5 años para que se detecte un

nuevo caso de diabetes con el tratamiento diurético. Por lo tanto, y en opinión del que suscribe, esto no sería una justificación para no elegir diuréticos como droga de primera elección, dada su baja incidencia. Respecto al segundo punto, se debe mencionar que un buen meta - análisis no reemplaza a un buen ensayo clínico controlado, y menos aún cuando el mismo se construye a partir de resultados de estudios que no fueron diseñados para los fines que se buscan analizar. Por lo tanto, considero que se debe ser muy cauto respecto a los hallazgos de nuevos casos de diabetes con los diuréticos tiazídicos; los efectos adversos metabólicos de estas drogas son reales, están descriptos desde antes de los resultados de estos estudios, pero su frecuencia, y fundamentalmente su relevancia clínica, no son claras. Por otra parte, sólo 2 estudios fueron diseñados en forma prospectiva para discutir si la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona era beneficiosa para prevenir nuevos casos de diabetes: DREAM, que incluyó pacientes con intolerancia glúcida diagnosticada por un test de tolerancia glúcida, y con bajo riesgo cardiovascular, por lo que es de suponer que la activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona no era significativa, y por lo tanto las intervenciones sobre el mismo podrían tener escaso impacto, y se los randomizó, en un diseño factorial 2 X 2, a rosiglitazona vs. placebo y ramipril vs. placebo; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ramipril - placebo en el punto final primario, una combinación de muerte y nuevos casos de diabetes, pero los sujetos que recibieron el IECA tuvieron una significativa mayor regresión a normo glucemia, así como una menor glucemia a las 2 horas del test de tolerancia glúcida. El segundo estudio es NAVIGATOR, que se encuentra en su fase final de desarrollo, y en un diseño factorial 2 X 2 compara Nateglinide vs. Placebo y Valsartan vs. placebo en pacientes con intolerancia glúcida, diagnosticada por un test de tolerancia glúcida, y un factor de riesgo cardiovascular o una enfermedad cardiovascular asociada; por lo tanto, son pacientes de más alto riesgo inicial que los considerados para el estudio DREAM, por lo que es probable que el sistema renina - angiotensina - aldosterona se encuentre más fuertemente expresado; sus resultados se esperan para el año 2009.

Por lo expuesto, los diuréticos tienen efectos adversos metabólicos demostrados, pero los resultados de estudios realizados a la fecha no concluyen que su impacto en el pronóstico sea decisivo; y por otra parte, nuevos tratamientos de la hipertensión arterial basados en la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona deberán demostrar que previenen el desarrollo de nuevos casos de diabetes, y que ello tiene impacto en el pronóstico global de los pacientes. En el ínterin, mientras esperamos esta información, el buen juicio médico es el que debe privar en las decisiones terapéuticas de los pacientes hipertensos.



DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551 - 1562.

NAVIGATOR.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097786>



**Prof. Dr. Alcides A. Greca**

- Profesor Titular de la 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica - UNR
- Director de la Carrera Universitaria de Postgrado de Especialización en Clínica Médica-UNR
- Jefe del Servicio de Clínica Médica - Hospital Provincial del Centenario - Rosario
- Ex Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario

Esta interesante revisión y discusión crítica de la literatura sobre puntos de controversia acerca del tratamiento de la hipertensión arterial permite sacar algunas conclusiones de aplicación práctica en el paciente individual que nos visita en el consultorio, que suele diferir de los pacientes que reúnen los criterios de inclusión de los estudios multicéntricos. Uno de los más comunes errores que se cometen al querer trasladar las conclusiones de los grandes estudios a la práctica clínica es que muchas veces, intentamos aplicar las mismas a pacientes que en tales estudios hubieran sido excluidos.

Ya hay suficiente evidencia de que la hipertensión arterial debe tratarse en todos los pacientes, incluso los muy añosos (estudio HYVET, recientemente publicado). El nivel de presión a alcanzar es el más cercano posible a la presión arterial óptima que el paciente tolere sin presentar síntomas de hipotensión. También se sabe, tras la evaluación de frondosa literatura, que la protección cardíaca, renal y cerebral tanto en hipertensos puros como en diabéticos con y sin hipertensión depende fundamentalmente del adecuado control de la presión.

Es cierto que en individuos jóvenes, con larga expectativa de vida, nos interesa además de controlar su presión, evitar el empeoramiento de los otros factores de riesgo como dislipidemia y resistencia a la insulina y que esto es mucho más importante si los pacientes tienen desde el comienzo criterios diagnósticos de síndrome metabólico. En tales casos la primera opción terapéutica debe ser un bloqueante del sistema renina-angiotensina. Últimamente se está dando importancia a la capacidad de los ARA de actuar como agonistas PPAR gamma selectivos y favorecer de tal modo la sensibilidad a la insulina.

Sin embargo, y sin perder de vista lo antedicho, es verdad tal como lo plantean los autores que la literatura no permite aún establecer una clara superioridad de ARA sobre IECA en hipertensión y además estas nuevas drogas antihipertensivas tienen un costo sensiblemente superior al de las drogas clásicas (diuréticos y betabloqueantes) lo cual es un elemento central en relación con la adherencia al tratamiento, en

especial para el paciente de escasos recursos que se atiende en el hospital público. Como mensaje al médico de atención primaria que es quien ve el más alto número de hipertensos, luego de leer este tan interesante artículo le diría: Baje Ud. la presión con lo que tenga; eso es lo más importante para disminuir el riesgo de su paciente. Si tiene la posibilidad de escoger, inclínese por bloquear el sistema renina-angiotensina en pacientes jóvenes, en particular si tienen síndrome metabólico. No se prive de usar diuréticos tiazídicos en bajas dosis, como monodroga o en asociación en pacientes de edad avanzada, en especial mujeres, en las cuales tienen el beneficio adicional de reducir la excreción urinaria de calcio y ayudar en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, ya que son drogas probadas y seguras y aún con la posibilidad de empeoramiento del perfil metabólico a largo plazo, los beneficios superan claramente a los riesgos.

#### Referencias

- 1- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *The Lancet*. August 18, 2007; 370(9587):591-603.
- 2- Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología IV. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. Ed. CEDIC, 2005.
- 3- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):1967-75.
- 4- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
- 5- Stevo Julius. The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! *Journal of Hypertension*. 2003, 21:453-454
- 6- Appel LJ. The verdict from ALLHAT—thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2002, December 18;288(23):3039-42.
- 7- Peter C. Austin, Muhammad M. Mamdani, Karen Tu, Merrick Zwarenstein. Changes in Prescribing Patterns Following Publication of the ALLHAT Trial. *JAMA*, January 7, 2004—Vol 291, No. 1.
- 8- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.
- 9- Jay I. Meltzer. A clinical specialist in hypertension critiques JNC 7. *American journal of hypertension*. 2005 July; 18(7):894-898
- 10- Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England Journal of Medicine*. 2003 February 13; 348(7):583-92.

- 11- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.
- 12- Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004;30:487-496.
- 13- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. May 21 2003; 289(19):2534-44.
- 14- Andraws R, Brown DL Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *The American journal of cardiology*. 2007 Apr 1;99(7):1006-12. Epub 2007 Feb 16.
- 15- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *Journal of Hypertension*. 2006, January 24:3-10.
- 16- Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. September 6, 2005
- 17- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. October 15, 2007
- 18- Burke TA, Sturkenboom MC, Ohman-Strickland PA, Wentworth CE, Rhoads GG. The effect of antihypertensive drugs and drug combinations on the incidence of new-onset type-2 diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007 Sep;16(9):979-87.
- 19- Beevers DG. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? *The Lancet*. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1510-2.
- 20- Simon KH Lam, Andrew Owen. Correspondence. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. *The Lancet* 2007; 369: 1513-1514.
- 21- GD Johnston. Correspondence. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. *The Lancet* 2007; 369:1514.
- 22- Cooper ME, Tikellis C, Thomas MC. Preventing diabetes in patients with hypertension: one more reason to block the renin-angiotensin system. *Journal of hypertension*. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension. 2006 Mar;24(1):S57-63.
- 23- Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004;30:498-505.
- 24- Carter BL, Basile J. Development of diabetes with thiazide diuretics: the potassium issue. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. November 2005; 7(11):638-40.
- 25- G. Mancia The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* (2005) 42:S17-S25.
- 26- Franz H, Messerli, Ehud Grossman and Gastone Leonetti. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *Journal of Hypertension* 2004, 22:1845-1847
- 27- Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancia G. Update on hypertension management: Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*. 2006 December 24(12): 2478-82.
- 28- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hipertensión*. May, 2004
- 29- Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *Journal of hypertension*. June 2007; 25(6):1311-7.
- 30- Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2003 Mar 29;326(7391):681
- 31- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 1;345(18):1291-7.
- 32- Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *The American journal of cardiology*. 2005 January 1;95(1):29-35.
- 33- Alberto Zanchetti. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *Journal of Hypertension* 2005, 23:1113-1120.
- 34- Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *The Lancet*. July 1 2006; 368(9529):6-8
- 35- Remuzzi G, Ruggenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *The Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):555-6.
- 36- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *The Lancet*. 2005, September 10-16;366(9489):907-13.
- 37- Jan A Staessen, Willem H Birkenhäger. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *The Lancet*. September 2005; 10-16;366(9489):869-71.
- 38- McMurray JJV. ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease – Unbeatable? Editorial. *N Engl J Med* 358;15:1615-1616.
- 39- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.