

Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca

B. de Rivas Otero y M. Luque Otero

Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbilidad cardiovascular y la primera causa de hospitalizaciones en pacientes de más de 65 años. En los últimos 15 años varios grupos farmacológicos han demostrado mejorar la sintomatología y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de esta mejoría en el tratamiento la mortalidad por insuficiencia cardíaca continúa siendo alta.

Esto ha motivado un interés creciente por la detección de los pacientes asintomáticos, pero con un alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca debido a la presencia de factores de riesgo bien determinados, que si no se controlan llevarán a un alto porcentaje de pacientes a presentar síntomas de insuficiencia cardíaca.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más comúnmente detectado en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, y su tratamiento ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 52 %.

En este artículo se revisa el papel de la hipertensión en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y la influencia que los distintos fármacos antihipertensivos pueden tener sobre otros factores de riesgo (diabetes, hipertrofia ventricular izquierda) y el desarrollo futuro de insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda.

Arterial hypertension and heart failure

Heart failure is one of the main causes of cardiovascular morbidity-mortality and the first cause of hospitalization in patients over 65 years. In the last fifteen years, several drug groups have been shown to improve the symptoms and prognosis of patients with heart failure. In spite of this improvement in treatment, heart failure mortality continues to be high.

This has led to growing interest in the detection of asymptomatic patients, but with a high risk of developing heart failure due to the presence of well determined risk factors. These factors, if uncontrolled, would lead to a high percentage of patients who present heart failure symptoms.

Arterial hypertension is the most commonly detected risk factor in patients who develop heart failure. Treatment has been shown to be capable of reducing the heart failure incidence by 52 %.

In this article, the role of hypertension in the development of heart failure and the influence that the different antihypertensive drugs may have on other risk factors (diabetes, left ventricular hypertrophy) and the future development of heart failure are reviewed.

Key words: heart failure, hypertension, diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy.

Importancia de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC), tercera causa de muerte cardiovascular (CV) tras la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular¹, afecta aproximadamente al 1 % de la población mayor de 40 años, doblándose su prevalencia con cada década de edad y situándose alrededor del 10 % en los mayores de 70 años². Cabe esperar que la frecuencia de esta patología siga creciendo en los próximos años, convirtiéndose

en una epidemia para la salud pública¹ debido principalmente al progresivo envejecimiento de la población y a la mejora del pronóstico de la cardiopatía isquémica y la hipertensión².

La insuficiencia cardíaca se relaciona con una elevada morbilidad y un alto coste sanitario³. Así, en España genera cerca de 80.000 hospitalizaciones anuales, siendo la primera causa de ingreso en mayores de 65 años, lo que representa un 5 % del total de ingresos hospitalarios². Se ha estimado que los pacientes españoles diagnosticados de IC sufren un promedio de 1,5 hospitalizaciones cada año⁴, con una estancia media hospitalaria de 11 días por ingreso^{5, 6}. De acuerdo con los resultados de un estudio español que revisó las características de la hospitalización de 2.145 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en 51 centros de diferente nivel asistencial, los ingresos son repetidos y próximos en el tiempo, concluyendo que el

Correspondencia:

B. de Rivas Otero.

Unidad de Hipertensión.

Hospital Clínico San Carlos.

C./ Prof. Martín Lagos, s/n.

28040 Madrid.

Correo electrónico: rivasotero@yahoo.es

Recibido: 1 de julio de 2005.

Aceptado: 5 de julio de 2005.

73,1% de los pacientes tenía al menos un ingreso previo y que en el 34,2 % de los casos este ingreso se había producido en los tres meses previos al estudiado⁷.

Además de causar un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes, la insuficiencia cardíaca, pese a las mejoras en el tratamiento disponible, sigue presentando una alta mortalidad y un mal pronóstico, con una supervivencia de alrededor del 50 % a los 5 años del diagnóstico, por lo que no es mejor que la de muchos cánceres^{2,8,9}. En España en el año 2000, entre los varones, la IC fue responsable del 4 % de todas las defunciones y del 10 % de las provocadas por enfermedades CV; entre las mujeres, los porcentajes respectivos fueron el 8 % y el 18 %². Estos datos apuntan al elevado consumo de recursos médicos que conlleva esta enfermedad, así se calcula que los costes derivados de la asistencia a los pacientes con insuficiencia cardíaca se sitúan entre el 1,8 % y el 3,1 % del presupuesto sanitario global y puede ir creciendo en los próximos años, derivando la principal cuantía de este coste de la hospitalización (73 %) ¹⁰. Debido a la elevada morbilidad y mortalidad de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento farmacológico de esta enfermedad debe dirigirse a la consecución de un doble objetivo: conseguir la mejoría de los síntomas y por tanto de la calidad de vida y modificar la historia natural de la enfermedad a medio y a largo plazo, aumentando la supervivencia y combatiendo la morbilidad, responsable de las hospitalizaciones. En este sentido, en los últimos 15 años numerosas publicaciones han aportado evidencia concluyente acerca del beneficio clínico y pronóstico de los inhibidores de los sistemas neurohormonales, lo que ha convertido a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes, antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores de la aldosterona, en la base del tratamiento de la IC a medio y largo plazo. Sin embargo, a pesar de las mejoras en el tratamiento de esta enfermedad, cuando aparecen los síntomas, la disfunción cardíaca está ya bien establecida. Esto ha motivado un interés creciente por la detección de los pacientes asintomáticos, pero con un alto riesgo de desarrollar IC debido a la presencia de factores de riesgo bien determinados que si no se controlan llevarán a un alto porcentaje de pacientes a presentar síntomas de IC.

Papel de la hipertensión en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de IC y se estima que al menos el 50 % de los hipertensos no con-

trolados pueden desarrollar IC^{11, 12}. Aunque se han identificado otros factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, como el infarto agudo de miocardio, la diabetes mellitus (DM), la enfermedad valvular, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la miocardiopatía; la HTA es la condición más comúnmente detectada en pacientes que desarrollan IC. Así, en el estudio Framingham de los 392 pacientes que desarrollaron IC, el 91 % era hipertensos, siendo el riesgo de desarrollar IC en los hipertensos doble entre los hombres y el triple entre las mujeres con respecto a los normotensos, y aumentando la incidencia de IC al aumentar la edad y el grado de severidad de la hipertensión. De este estudio también se desprende que la hipertensión es el principal factor de riesgo para el desarrollo de IC a nivel poblacional, tanto en hombres como en mujeres¹³ (tabla 1). En estudios realizados en España se describen datos similares, mostrando HTA un 71 %, aproximadamente, de los pacientes diagnosticados de IC. Sólo el 19 % de los hipertensos con IC tenían la presión arterial sistólica (PAS) bien controlada según las directrices internacionales (< 130 mmHg)¹⁴.

Además, estudios publicados desde principios de siglo sitúan a la insuficiencia cardíaca como la primera causa de muerte entre los sujetos hipertensos. Así, Janeway¹⁵ (1913) en una serie de 458 hipertensos encontró que el 31,6 % de las muertes se debían a insuficiencia cardíaca, y en la serie de 189 hipertensos de Flaxman¹⁶ (1936), el 64 % de las muertes se debieron a insuficiencia cardíaca, falleciendo más del 85 % de los pacientes dentro del año siguiente al diagnóstico de insuficiencia cardíaca conflictiva (ICC).

El tratamiento de la hipertensión arterial, ¿previene el desarrollo de insuficiencia cardíaca?

La evidencia científica demuestra los beneficios del tratamiento antihipertensivo sobre la IC. Así, son múltiples los estudios que comparan los be-

TABLA 1
Riesgo atribuible en la población de desarrollar insuficiencia cardíaca (%)

	MUJERES	HOMBRES
Hipertensión	59 %	39 %
IAM	13 %	34 %
Ángor	5 %	5 %
Diabetes	12 %	6 %
HVI	5 %	4 %
Valvulopatía	8 %	7 %

IAM: infarto agudo de miocardio; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

neficios del tratamiento antihipertensivo frente a placebo, y si bien la reducción de la incidencia de IC no fue el objetivo primario de los estudios, sí podemos analizar los datos referentes a la incidencia de IC para observar el efecto del tratamiento sobre esta patología. Así, en el VA I¹⁷ (1967), 143 hombres con una edad media de 51 años y una presión arterial diastólica (PAD) entre 115-129 mmHg fueron randomizados en un estudio doble ciego a recibir tratamiento antihipertensivo (hidroclorotiazida, reserpina o hidralazina) o placebo durante año y medio, produciéndose una reducción de la presión arterial (PA) de -43/30 mmHg en el grupo de tratamiento y una reducción significativa de la morbilidad y los eventos fatales en el grupo de tratamiento, en concreto en el grupo de tratamiento no se produjo ningún caso de IC frente a dos casos en el grupo tratado con placebo. Tres años después, el estudio VA II¹⁸, siguió de forma similar a 380 hombres durante 5,5 años, encontrando 11 casos de IC en el grupo de placebo frente a 0 en el grupo de tratamiento antihipertensivo.

La mayoría de datos en este sentido provienen de estudios realizados en población hipertensa anciana. Así en el estudio SHEP¹⁹, en el que se trataba a los pacientes con diuréticos más betabloqueantes si era necesario, la incidencia de IC en el grupo de tratamiento fue de un 2,36 % (56/2.365) frente a un 4,59 % (109/2.371) en el grupo tratado con placebo, lo que supone una reducción de la incidencia de IC de más del 50 %. De forma similar, en el STOP²⁰, la incidencia de IC en el grupo de tratamiento activo (betabloqueantes o diuréticos) fue de 2,34 % (19/812) frente a un 4,78 % (39/815) en el grupo placebo, lo que supone una reducción del 51 %. Moser et al²¹, en 1996, en el análisis de 13 grandes ensayos clínicos en HTA encuentra una re-

ducción del 52 % en la incidencia de IC en los pacientes en tratamiento antihipertensivo activo cuando se les compara con los controles.

Además, en un análisis de 61 estudios prospectivos²², descensos de la PAS de 20 mmHg o 10 mmHg de PAD se asociaron a una reducción de la mortalidad por IC de un 47 %.

Todos los estudios ponen de manifiesto la importancia del tratamiento de la HTA en la prevención de la IC, y en este punto debemos plantearnos si todos los fármacos antihipertensivos reducen de igual manera la incidencia de IC.

¿Existen diferencias entre los grupos de antihipertensivos en la prevención de la insuficiencia cardíaca?

Para responder esta pregunta podemos analizar los datos referentes a la incidencia de IC de los grandes estudios realizados comparando fármacos antihipertensivos (tabla 2).

Estos resultados concuerdan con los del grupo de los trialistas³¹ (tabla 3), que en 2003, tras el análisis de ensayos clínicos, observaron un beneficio de los IECA frente a placebo sin un claro beneficio de los tratamientos con calcioantagonistas frente a placebo. Los efectos de los IECA no difieren significativamente de los obtenidos con diuréticos y betabloqueantes, mientras que comparados con calcioantagonistas, tanto los diuréticos como los IECA son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar IC. Los ARA II, comparados con los controles, redujeron el riesgo de desarrollar IC. Por ello se concluye que contrarrestar la actividad del sistema renina-angiotensina se asocia a la reducción de la incidencia de ICC a cualquier diferencia de PA.

TABLA 2
Incidencia de insuficiencia cardíaca en los grandes estudios comparando fármacos antihipertensivos

	FÁRMACO EVALUADO	TRATAMIENTO CONTROL	INCIDENCIA IC EN GRUPO DE FÁRMACO EVALUADO	INCIDENCIA IC EN GRUPO CONTROL	IC EN OTROS FÁRMACOS EVALUADOS
CAPP ²³	IECA	Diurético/betabloqueante	1,37%	1,20%	
INSIGHT ²⁴	Calcioantagonista	Diuréticos	0,82%	0,38%	
NORDIL ²⁵	Calcioantagonista	Diurético/betabloqueante	1,16%	0,96%	
STOP-2 ²⁶	IECA	Diurético/betabloqueante	6,75%	7,99%	Calcioantagonista, 8,46%
ALLHAT ²⁷	IECA	Diurético	6,75%	5,7%	Calcioantagonista, 7,8%
ABPN-2 ²⁸	IECA	Diurético	2,26%	2,56%	
LIFE ²⁹	ARA II	Betabloqueante	3,32%	3,5%	
VALUE ³⁰	ARA II	Calcioantagonista	4,62%	5,26%	

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IC: insuficiencia cardíaca.

TABLA 3
Comparación de distintas familias de antihipertensivos en el desarrollo de insuficiencia cardíaca³¹

FÁRMACOS	TRIALS	N	DIFERENCIA PA (MEDIA mmHg)	RR INSUFICIENCIA CARDÍACA
IECA frente a placebo	5	18.829	-5/-2	-18% (0,82 [0,69-0,98])
Calcioantagonistas frente a placebo	3	6.656	-8/-4	+21% (1,21 [0,93-1,58])
Más frente a menos ↓ PA	4	20.888	-4/-3	-16%(0,84 [0,59-1,18])
IECA frente a D/BB	3	31.150	+2/0	+7%(1,02 [0,98-1,07])
Calcioantagonistas frente a D/BB	7	53.159	+1/0	+33%(1,04 [1,00-1,09])
IECA frente a calcioantagonistas	4	20.702	+1/+1	-18%(0,97 [0,92-1,03])
ARA II frente a control	3	11.850	-2/-1	-16%(0,84 [0,72-0,97])

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; PA: presión arterial. D/BB: diurético-betabloqueante. Adaptada de la cita 31.

Importancia de la diabetes en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca

A la hora de decidir un agente antihipertensivo también se debe tener en cuenta el efecto de dicho fármaco sobre otros factores de riesgo para el desarrollo de la IC, como la diabetes. Se estima que la presencia de DM aumenta la incidencia de IC unas 4 veces en los hombres y 8 en las mujeres³². La relación entre los niveles de HbA1c y la incidencia de IC ha sido evaluada en un estudio poblacional con más de 50.000 diabéticos; en él los niveles de HbA1c fueron un predictor independiente para el desarrollo de IC, de manera que cada incremento de un 1 % en las cifras de HbA1c se asociaba a un aumento del 8 % en el riesgo de muerte u hospitalización por IC³³. Pero la diabetes no sólo aumenta la incidencia de IC, sino que los pacientes con IC y diabetes (alrededor del 35 % en la mayoría de las series) tienen una mayor morbilidad y mortalidad^{34, 35}. De aquí la importancia de utilizar antihipertensivos que prevengan el desarrollo de DM.

En los últimos años se han realizado y publicado una serie de estudios en grandes grupos de hipertensos comparando los efectos sobre la morbilidad y mortalidad del tratamiento basado en diuréticos y betabloqueantes y del tratamiento basado en los "nuevos" fármacos antihipertensivos: calcioantagonistas, IECA y ARA II. Con independencia de los resultados sobre el objetivo primario, en la mayoría de tales estudios se ha encontrado una significativa reducción de la incidencia de DM en los pacientes asignados a ser tratados con los "nuevos" fármacos en comparación con los tratados con los fármacos más antiguos (tabla 4). La reducción de la incidencia oscila entre el 14 % y el 32 %. No hay duda de que parte de tal diferencia puede explicarse por los efectos indeseables de diuréticos y betabloqueantes sobre el metabolismo hidrocarbonado, pero también existen

indudables efectos positivos de los nuevos fármacos que pueden contribuir a explicar esta menor incidencia de diabetes, como los sugieren los resultados encontrados en los estudios HOPE³⁶ y CHARM³⁷ en los que se comparaban en el primero en sujetos de alto riesgo y en el segundo en pacientes con IC los efectos de ramipril y de candesartán, respectivamente, frente a placebo. En el estudio CHARM la capacidad de candesartán para reducir el riesgo de desarrollo de DM se produjo incluso en los pacientes que ya recibían un tratamiento de base con IECA. Y la menor incidencia de diabetes encontrada en el VALUE³⁰ en los hipertensos de alto riesgo tratados con valsartán comparado con amlodipino definitivamente sugiere que la inhibición del sistema renina-angiotensina tiene efectos positivos sobre el metabolismo hidrocarbonado, la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM.

TABLA 4
Comparación de distintas familias de antihipertensivos en el desarrollo de diabetes mellitus de nuevo diagnóstico

ESTUDIO	FÁRMACO CONTROL	RR DE DM DE NUEVO DIAGNÓSTICO
CAPP ²³	Captopril/diurético	-14 %
INSIGHT ²⁴	Nifedipino/diurético	-23 %
LIFE ²⁹	Losartán/betabloqueante	-25 %
SCOPE ³⁸	Candesartán/diurético	-20 %
INVEST ³⁹	Verapamil/betabloqueante	-24 %
ALLHAT ²⁷	Amlodipino/diurético	-16 %
ALLHAT ²⁷	Lisinopril/diurético	-31 %
HOPE ³⁶	Captopril/placebo	-34 %
CHARM		
GLOBAL ³⁷	Candesartán/placebo	-22 %
VALUE ³⁰	Valsartán/amlodipino	-23 %

DM: diabetes mellitus; RR: riesgo relativo.

Importancia de la hipertrofia ventricular izquierda en el desarrollo de insuficiencia cardíaca

Al decidir el tratamiento antihipertensivo más idóneo para prevenir el desarrollo de IC también debemos tener en cuenta el efecto del mismo sobre la HVI, ya que la HTA desarrolla IC por una doble vía: la cardiopatía isquémica y la HVI. El aumento de las cifras de PA determinan cambios hemodinámicos (aumento de la presión intraventricular y estrés de la pared ventricular) y activación de mecanismos neurohormonales (fundamentalmente el sistema renina-angiotensina y el sistema simpático) que actúan a lo largo de la evolución de la HTA, produciendo cambios en la geometría del ventrículo izquierdo de los pacientes hipertensos que acaban produciendo HVI. En este sentido es importante destacar que ya al momento del diagnóstico un alto porcentaje de pacientes hipertensos puede mostrar estos cambios; así en un reciente estudio realizado sobre 155 hipertensos un 21,3 % presentaba remodelado cardíaco y un 21,3 % HVI al momento del diagnóstico⁴⁰.

Aunque la HVI puede mantenerse asintomática durante mucho tiempo, está claramente establecido que su presencia incrementa notablemente las complicaciones cardiovasculares de los pacientes hipertensos, pudiendo producir cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, muerte súbita e IC. En el caso concreto de la IC ésta se deriva inicialmente por disfunción diastólica primero y después por disfunción sistólica en fases avanzadas. Además, el propio efecto de la HVI sobre la cardiopatía isquémica predispone aún más a la IC. Los beneficios en términos de morbilidad de la regresión de la HVI han sido demostrados hace pocos años, aunque en estudios con escaso número de pacientes. Recientemente se ha publicado un metaanálisis⁴¹ que incluye 1.064 pacientes y recoge los pocos estudios hasta la fecha sobre la evolución de la masa ventricular izquierda por ecocardiografía antes y después del tratamiento antihipertensivo. En este estudio se demuestra cómo en los pacientes en los que se observa una regresión de la HVI ésta se asocia con una reducción significativa del 59 % del riesgo de complicaciones cardiovasculares respecto a aquellos en los que no regresa la HVI o en los que aparece HVI en el seguimiento. Sorprendentemente, pese a que la hipertrofia persistía en un considerable porcentaje de pacientes en todos los estudios, sólo se produjeron un escaso número de casos (ocho) de IC. Por tanto, aunque parezca lógica la secuencia de hipertensión arterial → hipertrofia concéntrica → hipertrofia excéntrica → IC la escasa evidencia disponible hace que desconozcamos cuál es el papel de la HVI en el desarrollo de IC.

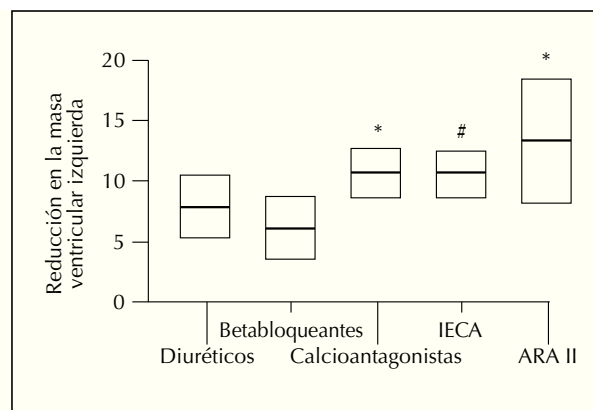


Fig. 1. Cambios en la masa ventricular izquierda (como % respecto de la situación basal) con distintas familias de fármacos antihipertensivos. Adaptada de Klingbeil et al⁴². *p < 0,05 frente a betabloqueantes; #p < 0,01 frente a betabloqueantes (tras corrección de Bonferroni).

No obstante, desde que se reconoció la trascendencia de la HVI como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la importancia de la regresión de la HVI en la prevención de complicaciones CV, se han estudiado cuáles pueden ser los fármacos más eficaces en este campo. Un reciente metaanálisis⁴² publicado que evalúa la capacidad de las distintas familias antihipertensivas sobre la regresión de la HVI demuestra que los ARA II (13 %), calcioantagonistas (11 %) e IECA (10 %) parecen tener un efecto ligeramente superior a los diuréticos y significativamente mayor que los betabloqueantes en la regresión de la HVI (fig. 1).

Conclusiones

Para prevenir el desarrollo de la IC en los pacientes hipertensos se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo precoz que permita obtener un control óptimo de las cifras de PA. Siempre que no existan contraindicaciones para su uso, los fármacos más indicados son los que bloquean el sistema renina-angiotensina ya que ofrecen beneficios adicionales al descenso de las cifras de PA, como son la prevención del desarrollo de DM y la mayor capacidad para producir regresión de la HVI.

Bibliografía

- Boix Martínez R, Almazán Isla J, Medrano Albero MJ. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España. Rev Esp Cardiol. 2002;55:219-26.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57(2):163-70.
- Roldán Suárez C. Nuevo análisis del estudio CHARM. Current Heart Failure Reports (edición en español). 2004;1(3):56-7.
- Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silber S, Aznar J, en nombre del Council for Cardiology Practice de la

- Sociedad Europea de Cardiología. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca realizado por cardiólogos. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(12):1170-8.
5. García Castelo A, Muñiz García J, Sesma Sánchez P, Castro Beiras A, en representación del grupo de estudio INCARGAL. Utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(1):49-56.
 6. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
 7. Grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). En: Insuficiencia cardíaca en los servicios de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)*. 2002;118(16):605-10.
 8. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
 9. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318-27.
 10. Antónanzas F. Costes de la insuficiencia cardíaca en España. *An Med Intern (Madrid)*. 1997;14:9.
 11. Himmelmann A. Hypertension: an important precursor of heart failure. *Blood Press*. 1999;8:253-60.
 12. Schwartz GL, Strong CG. Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Med Clin North Am*. 1987;71(5):843-58.
 13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-62.
 14. González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García-Acuña JM, González-Maqueda I. Impacto de la HTA en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
 15. Janeway T. *Arch Intern Med*. 1913;12:755.
 16. Flaxman N. *An Intern Med*. 1936;10:748.
 17. VA Cooperative Study Group. *JAMA*. 1967;202:1028-34.
 18. VA Cooperative Study Group. *JAMA*. 1970;213:1143-52.
 19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
 20. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén NB, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281-5.
 21. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1214-8.
 22. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
 23. 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;353:611-6.
 24. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
 25. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen S, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
 26. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén NB, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
 27. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-97.
 28. Reid CM, Nelson M, Beckinsale P, Ryan P, Wing LMH, Beilin LJ, et al. Feasibility of conducting cardiovascular outcome research in Australian general practice: results from the ANBP2 pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24:370-3.
 29. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
 30. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
 31. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
 32. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-8.
 33. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103(22):2668-73.
 34. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study GROUP. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):49-57.
 35. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quiñónez MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):1017-20.
 36. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
 37. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
 38. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
 39. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. Calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
 40. De Rivas B, Álvarez B, García G, Fernández C, Martell M, Luque M. Influence of target organ lesion detection (assessment of microalbuminuria and echocardiogram) in cardiovascular risk stratification and treatment of untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* [en prensa].
 41. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *AJH*. 2003;16:895-9.
 42. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.