

Hipertensión arterial esencial. Guía de estudio y tratamiento

Dr. Carlos Zehnder B.
Centro Enfermedades Renales, Clínica Las Condes

La enfermedad vascular hipertensiva se caracteriza por un aumento sostenido de la presión arterial igual o mayor de 140 mmHg para la presión sistólica y/o igual o mayor de 90 mmHg para la presión arterial diastólica. Si bien el límite de presión arterial entre normo e hipertensos es más bien arbitrario, permite diferenciar a dos poblaciones de bajo y alto riesgo de enfermar de accidente vascular encefálico, insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica¹. La hipertensión arterial aparece como un factor de riesgo independiente, directamente relacionado con la severidad de las cifras tensionales, de estas patologías. En general en hipertensos, el riesgo de padecer de un accidente vascular encefálico es 10 veces mayor, de una insuficiencia coronaria 5 veces, de una insuficiencia cardíaca congestiva 264 veces y de una insuficiencia renal crónica 1,7 veces mayor. La hipertensión arterial tiene una prevalencia entre 10 y 25% de la población adulta y tiene un importante impacto en salud pública ya que al no presentar síntomas en su primera etapa, pasa a menudo inadvertida lo que obliga a una pesquisa oportuna y su control, conduce a una significativa disminución de la morbilidad de la población afectada. De hecho, la disminución de la prevalencia de hipertensión arterial debido a tratamiento antihipertensivo, se acompaña de una significativa reducción de la mortalidad cardiovascular.

La enfermedad vascular hipertensiva también se expresa sobre todo en el adulto mayor de sesenta años, en forma de una hipertensión sistólica aislada (sin aumento de la presión diastólica). Para estos pacientes, una disminución de la presión sistólica por debajo de 160 mmHg determina también una reducción de la mortalidad por accidente vascular encefálico e insuficiencia coronaria aguda.

FISIOPATOLOGÍA

En la última década los investigadores han fijado su atención en las bases genéticas de la hipertensión y en las alteraciones del endotelio vascular. Los recientes descubrimientos del mapa genético tienden a demostrar la participación de múltiples genes dentro del contexto de una predisposición genética multifactorial, entre los que destacan la expresión de los genes de la enzima convertidora de angiotensina, del gen del angiotensinógeno y la no expresión del de la enzima sintetizadora de óxido nítrico endotelial.

Sin embargo, los estudios en poblaciones de hipertensos esenciales no han permitido establecer con certeza los genes determinantes. Por ejemplo, el genotipo enzima convertidora de angiotensina no se asocia constantemente con hipertensión, pero sí con la aparición de albúmina en orina, la que es un factor predictor de mayor mortalidad cardiovascular.

La presión arterial está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia periférica, de tal manera que presión = flujo x resistencia. En la fase de hipertensión arterial esencial sostenida, el gasto cardíaco se encuentra normal o reducido y la resistencia vascular aumentada debido a una disminución del lumen arteriolar. Esta intensa vasoconstricción es la característica preponderante de la hipertensión primaria, se debe a un aumento de factores endoteliales vasoconstrictores, a una disminución de factores endoteliales vasodilatadores, a un aumento de la reactividad de las fibras musculares lisas arteriales frente a estímulos constrictores (catecolaminas, vasopresina, sodio, etc.) y a cambios estructurales de la pared vascular condicionantes de una mayor disminución del lumen. Por lo tanto, las alteraciones fundamentales se centran en el endotelio vascular y se caracterizan entre otras por un aumento a nivel local de los potentes vasoconstrictores angiotensina y endotelina, y por la disminución del vasodilatador óxido nítrico. El endotelio gatilla la constrictión arteriolar la que es mantenida gracias a la síntesis de factores de crecimiento que llevan a un engrosamiento de la pared vascular (hipertrofia vascular). La interacción entre estos diferentes factores y los mecanismos desencadenantes son objeto de intensos estudios, a pesar de las dificultades para su cuantificación ya que por ejemplo, un aumento local de angiotensina II no se traduce necesariamente en un aumento de angiotensina II circulante. Angiotensina II induce directamente la síntesis de endotelina I para potenciar el efecto vasoconstrictor, las dos sustancias a la vez tienen una acción oxidante responsable de una disminución del óxido nítrico potenciando aún más su acción vasoconstrictora.

Todavía no se ha podido dilucidar el o los mecanismos desencadenantes de las alteraciones funcionales endoteliales. En las fases iniciales de la hipertensión se encuentra un aumento del gasto cardíaco y del flujo sin cambios en la resistencia periférica, el aumento posterior de ésta correspondería a un mecanismo adaptativo para disminuir el gasto cardíaco. También la mayor ingesta de sal se acompaña de vasoconstricción⁶ y el aumento de radicales oxidados aumenta las sustancias vasoconstrictoras endoteliales⁷. Esta interpretación fisiopatológica se acerca a lo observado en clínica, en individuos genéticamente predispuestos deben confluir una serie de factores ambientales, como los estímulos constrictores arteriales: consumo exagerado de sal o tabaco, para desencadenar hipertensión.

En general, en los mayores de 60 años la hipertensión se asocia a una disminución de la elasticidad de las arterias de mediano y gran calibre. Estos vasos rígidos no responden a estímulos beta adrenérgicos y mantienen intacta su respuesta a la estimulación alfa adrenérgica. Todas estas alteraciones conducen a un aumento de la resistencia periférica y de la impedancia aórtica con el consiguiente incremento de la fracción de eyeción sistólica para mantener el gasto cardíaco. El resultado es un aumento de la presión arterial, especialmente de la presión sistólica.

FACTORES PREDISPONENTES DE HIPERTENSIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL

La aparición de hipertensión arterial está generalmente condicionada a la existencia de uno o más factores predisponentes que son los mismos que contribuyen a una mayor morbilidad cardiovascular. Se resumen en consumo de tabaco, sobrepeso, vida sedentaria y falta de ejercicio, ingesta alcohólica excesiva e hipercolesterolemia. Mención aparte merece la exagerada ingesta de sal. Estudios epidemiológicos demuestran una relación directa entre la cantidad de sal en la dieta y los valores de presión arterial. Análisis efectuados en una población de aproximadamente 10.000 mujeres y hombres revelan en un conglomerado con mayor consumo de sal, evidenciado por una mayor eliminación urinaria de sodio de 100 mEq (aproximadamente 5,8 g de sal), un aumento en promedio de la presión sistólica en 6 y de la diastólica en 3 mmHg.

La Organización Mundial de la Salud sugiere una clasificación de los valores estables de presión arterial en varias categorías (Tabla 1), las que guardan directa relación con las complicaciones vasculares.

TABLA 1 Definición y clasificación de los valores de presión arterial (mmHg)		
Definición	PAS	PAD
Optima	menor 120	menor 80
Normal	menor 130	menor 85
Normal alta	130-139	85-89
Grado 1	140-159	90-99
Grado 2	160-179	100-109
Grado 3	mayor igual 180	mayor igual 110

Definición y clasificación de los valores de presión arterial (mmHg) en adultos de edad igual o mayor de 18 años, referidos a valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica en (PAD) promedio, obtenidos en dos o tres mediciones efectuadas en tres visitas o consultas. El grado 4 de hipertensión correspondiente a valores iguales o mayores de 210 mmHg para PAS e iguales o mayores de 120 mmHg PAD sugerido el año 1993, fue refundido en el grado 3.

Esta nueva clasificación reemplaza los términos de hipertensión leve, moderada y severa por hipertensión grado 1, 2 y 3 debido a que cualquier grado de hipertensión constituye un factor de evidente riesgo cardiovascular. En general, las diferentes categorías de presión arterial permiten, basadas en estudios observacionales, predecir el riesgo de complicaciones vasculares.

La ponderación de las cifras de presión arterial para adoptar la decisión de tratamiento antihipertensivo ha cambiado en los últimos años. El gran cambio consiste en la incorporación a los valores de presión, de los factores de riesgo cardiovascular (Tabla 2), de los signos de repercusión visceral o daño orgánico ocasionado por la hipertensión (Tabla 3) y de condiciones clínicas o enfermedades asociadas (Tablas 4 y 5) para estratificar a los pacientes en cuatro grupos de riesgo cardiovascular: bajo, mediano, alto y muy alto (Tablas 6, 7 y 8).

TABLA 2 Factores de riesgo cardiovascular	
	Valores de presión arterial
	Edad, sexo Hombres mayores 55, mujeres mayores 65 años
	Tabaco
	Colesterol mayor 250 mg/dl
	Diabetes mellitus
	Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura

TABLA 3 Repercusión visceral hipertensión arterial	
---	--

Hipertrofia ventricular izquierda
Proteinuria o deterioro de la función renal(cr 1.2 - 2.0 mg/dl)
Placas ateromatosas, carótidas, ilíacas, femorales y aórticas
Diabetes mellitus
Estrechamiento focal o generalizado arterias retinales.

TABLA 4
Condiciones clínicas asociadas (1)

Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad cardiovascular
Accidente vascular encefálico isquémico	Infarto agudo del miocardio Angina pectoris
Accidente vascular encefálico hemorrágico	Revascularización coronaria
Ataque isquémico transitorio	Insuficiencia cardiaca

TABLA 5
Condiciones clínicas asociadas (2)

Enfermedad renal Nefropatía diabética Insuficiencia renal crónica (cr mayo 2.0 mg/dl)
Enfermedad vascular enfermedad vascular periférica, aneurisma disecante
Retinopatía hipertensiva Hemorragias o exudados, edema de papila

TABLA 6
Estratificación del riesgo (1)
Pronóstico, tratamiento

		PAS 140 -159 ó PAD 90 - 99
I.	Sin factores de riesgo	Riesgo bajo
II.	1-2 factores de riesgo	Riesgo mediano
III.	3 o mas factores de riesgo o RV o Diabetes	Riesgo alto
IV.	Condiciones clínicas aociadas	Riesgo muy alto

Esta evaluación le otorga mayor importancia a los distintos factores enumerados que a los

valores absolutos de presión arterial. Este hecho queda claramente demostrado con el siguiente ejemplo:

Un hombre diabético de 65 años, con antecedentes de ataques de isquemia cerebral transitoria y presión arterial 145/90 mmHg tiene un riesgo de una complicación cardiovascular anual 20 veces mayor que un hombre de 40 años con las mismas cifras de presión arterial sin antecedentes de diabetes e isquemias cerebrales.

La importancia de la asociación de estos factores a las cifras de presión arterial también queda demostrada en un estudio efectuado en siete países por un período de 25 años, en el cual se analizó la mortalidad cardiovascular. Este concluye que la misma es, para cifras comparables de presión arterial, aproximadamente 3 veces mayor en Estados Unidos y países escandinavos que en Japón y países mediterráneos. El riesgo de complicaciones de acuerdo a la estratificación descrita se esquematiza en Figura 2.

TRATAMIENTO

a. Tratamiento no farmacológico: cambios en el estilo de vida

El objetivo primordial del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbimortalidad cardiovascular. En los últimos años las medidas terapéuticas han sufrido un gran vuelco, éstas no sólo se basan en el tratamiento farmacológico, sino que incorporan y hacen énfasis en el control simultáneo de los factores predisponentes de la afección. Para poner en práctica estas medidas, es necesario estimular cambios en el estilo de vida con el objetivo de una vida más saludable. La Fundación Chilena de Hipertensión Arterial ha lanzado una campaña para fomentar tanto en la población de normo e hipertensos un estilo de vida más saludable. Las medidas más importantes son las siguientes:

1. Suspender el tabaco.
2. Reducción del sobrepeso, el riesgo de mortalidad cardiovascular es mínimo en mujeres y hombres no fumadores con un índice de masa corporal [peso kg: (estatura m)²] entre 22,0623,4 y 23,5624,9 respectivamente.
3. Consumo moderado de alcohol, máximo 10630 g diarios.
4. Reducción de la ingesta de sal a 6 g o menos al día, cabe hacer notar que el consumo promedio de una población de hipertensos del sector sur de Santiago oscila entre 12 y 14 g (datos no publicados).
5. Cambio de los hábitos de alimentación a una dieta rica en fibras, frutas y verduras, pobre en grasas, preferentemente grasas insaturadas. Este tipo de dieta (27% de grasas, 55% de hidratos de carbono, 18% de proteínas, 2,9 g de sodio, aporte energético 2.100 kcal), reduce en una población de hipertensos la presión sistólica en 11,4 y la presión diastólica en 5,5 mmHg, comparada con otros regímenes con un mayor contenido de grasas, menor cantidad de fibras e igual aporte calórico y de sodio.
6. Aumento de la actividad física, caminar rápido entre 25630 min al día¹⁵.

Estas medidas también cumplen con un rol fundamental en la prevención primaria de hipertensión arterial. La utilidad preventiva de éstas ha sido demostrada en varios estudios.

b. Indicaciones

Las recomendaciones generales de tratamiento se resumen en la Tabla 9.

Los pacientes de riesgo bajo y mediano no requieren en primera instancia de tratamiento farmacológico, es necesario en ellos estimular y controlar los cambios de estilo de vida descritos anteriormente. Sólo el fracaso de las medidas pertinentes y la persistencia de cifras elevadas de presión arterial en un plazo variable (Tabla 9), son indicación de tratamiento medicamentoso. Para los pacientes de riesgo alto y muy alto se sugiere comenzar inmediatamente con el tratamiento farmacológico asociado a los cambios de estilo de vida. La Sociedad Británica de Hipertensión propicia una conducta más agresiva recomendando el tratamiento medicamentoso a todos los pacientes con presión sistólica sostenida igual o mayor de 160 o presión diastólica mantenida igual o mayor de 100 mmHg¹⁶. Una excepción a las sugerencias iniciales la constituyen los pacientes diabéticos, en los cuales se debe iniciar el tratamiento con fármacos hipotensores a partir de presiones mantenidas iguales o mayores de 140/90 mmHg.

c. Metas terapéuticas

El objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo es, como ya se ha anotado, disminuir al máximo el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Para cumplir con este objetivo, es necesario identificar e intentar revertir factores de riesgo tales como el hábito de fumar, la hipercolesterolemia, el mal control de la glicemia del diabético; además del tratamiento específico de la hipertensión, complementando los cambios de estilo de vida con el tratamiento medicamentoso. La meta de presión arterial debe ser igual o menor de 140/85 mmHg. La meta a largo plazo seguramente será presión arterial óptima. Hasta el presente sólo un estudio prospectivo intenta dar respuesta a esta pregunta. Este estudio, denominado HOT17 compara morbilidad y mortalidad cardiovascular de tres grupos de aproximadamente 6.000 pacientes randomizados a presiones diastólicas iguales o menores de 90, 85 y 80 mmHg durante un período de 3,8 años. En general, se observó una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con presión diastólica promedio de 82,6 mmHg. No se observó una diferencia significativa en las complicaciones de los tres grupos (Figura 3), probablemente debido al corto período de observación y a las diferencias de sólo 2 a 2,1 mmHg de presión diastólica entre los grupos. Sin embargo, el subanálisis de los pacientes diabéticos reveló significativas diferencias con evidente beneficio para el grupo de presión diastólica más baja (Figura 3). Un estudio inglés (UKPDS) que comprende solamente a pacientes diabéticos, también resalta la importancia de la meta de presión en la disminución del riesgo de complicaciones vasculares y muerte. La reducción del riesgo de muerte, de accidente vascular encefálico y complicaciones vasculares alcanzó a 32, 44 y 37% al comparar cifras de presión tratada de 144/82 con 154/87 mmHg.

La conclusión es clara, los pacientes deben tener valores normales de presión, resaltando una presión diastólica igual o menor de 85 mmHg. En diabéticos y en pacientes portadores de insuficiencia renal crónica, como también en aquellos con nefropatías proteinúricas, la meta debe ser presión arterial óptima.

d. Fármacos antihipertensivos

En la actualidad la disponibilidad de fármacos antihipertensivos es muy grande, y para el médico clínico resulta muchas veces difícil elegir el medicamento o la combinación más adecuada para el paciente individual. En general, en pacientes hipertensos esenciales no existe un tratamiento mejor que otro, y lo fundamental es alcanzar valores normales de presión arterial. Numerosos estudios demuestran una disminución similar del riesgo de

muerte debido a complicaciones vasculares con diferentes esquemas terapéuticos, el efecto del tratamiento se debe a la disminución de la presión arterial per se. En el estudio HOT mencionado anteriormente, no se apreciaron diferencias significativas entre pacientes tratados con un bloqueador de los canales de calcio combinado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diurético tiazídico con pacientes tratados con un esquema que reemplaza el IECA por un beta bloqueador. En un reciente estudio prospectivo y randomizado realizado en Suecia y Finlandia (CAPPP), se analizaron las complicaciones vasculares fatales y no fatales en alrededor de 11.000 pacientes tratados con el IECA captopril o la combinación beta bloqueador, diurético. La totalidad de las complicaciones (infarto agudo del miocardio, fatal y no fatal; accidente vascular encefálico y otras causas de muerte cardiovascular) no fueron diferentes en los dos grupos. El análisis más detallado de los resultados revela una mayor incidencia de accidente vascular encefálico en el grupo captopril (Tabla 10), la que es interpretada por los autores como a consecuencia de presiones más altas (2 mmHg) en este grupo¹⁹.

Sin embargo, toda regla tiene excepciones, en el tratamiento de la hipertensión arterial de pacientes diabéticos, la balanza se inclina hacia los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y en contra de los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos. Los IECA ofrecen ventajas sobre otros antihipertensivos en diabéticos tipo 1, las que han sido muy bien documentadas en el clásico trabajo publicado por Lewis y colaboradores²⁰. En éste, los autores demostraron una reducción en un 50% del riesgo de muerte e insuficiencia renal crónica terminal en los enfermos tratados con captopril. Experiencias similares han sido comunicadas con otros IECA. En diabéticos tipo 2, la combinación de un beta bloqueador y un diurético tiazídico constituye una buena alternativa a los IECA¹⁸. En estos mismos pacientes el tratamiento antihipertensivo con algunos bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (nisoldipina, amlodipina) se asocia a un mayor riesgo de complicación cardiovascular que en aquellos tratados con IECA (enalapril, fosinopril).

La prescripción de IECA en pacientes con insuficiencia renal crónica también ofrece ventajas frente a otros antihipertensivos, ya que disminuyen la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en la mayoría de las nefropatías crónicas.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial.

Recomendaciones generales

1. Elección del fármaco.

Se recomienda utilizar preferentemente antihipertensivos de larga vida media, con el fin de prescribir una dosis diaria para lograr una buena adhesividad al tratamiento. La elección deberá hacerse evaluando las indicaciones, contraindicaciones y posibilidad de efectos secundarios.

2. Titulación de la dosis.

Elegido el medicamento antihipertensivo, la terapia se debe iniciar con la dosis efectiva más baja, y luego se incrementa en forma sucesiva de acuerdo a la respuesta individual y a los efectos secundarios. Esta etapa debe durar entre 4 y 6 semanas.

3. Combinaciones.

Independiente del fármaco indicado, la monoterapia solamente es efectiva en alrededor de 30% de los hipertensos. El tratamiento con un antihipertensivo disminuye tanto la presión sistólica como la diastólica en 4 ó 8%. Por lo tanto, es necesario efectuar combinaciones de antihipertensivos. La asociación de 2 antihipertensivos en dosis efectivas máximas reduce la presión arterial en 8 ó

15%.

Combinaciones sinérgicas:

Diurético más IECA (o antagonista de los receptores de angiotensina II).

Diurético más beta bloqueador.

Bloqueador de canales de calcio más IECA (o antagonista de los receptores de angiotensina II).

Bloqueador de los canales de calcio más beta bloqueador.

Alfa más beta bloqueador.

Combinaciones menos sinérgicas:

Diurético más bloqueador de canales de calcio.

IECA más beta bloqueador.

Características principales de las familias de fármacos antihipertensivos más comunes

Diuréticos (Tiazidas)

Indicaciones:

Edad mayor 55 años

Insuficiencia cardíaca

Síndrome edematoso

Hipertensión sistólica

Efectos secundarios:

Hipokalemia

Hiperglicemia

Aumento colesterol

Arritmias

Muerte súbita en casos de disfunción ventricular sistólica

Disfunción sexual masculina

Precauciones:

Efectos secundarios mínimos con dosis bajas.

Dosis recomendada Hidroclorotiazida: 6,25, 12,5, máximo 25 mg/día

Prevención hipokalemia: asociar diuréticos retenedores de potasio,

IECA o antagonistas receptores de angiotensina II.

Beta bloqueadores

Indicaciones: Taquicardia

de reposo

Insuficiencia cardíaca,

Disfunción diastólica

Enfermedad coronaria:

infarto del miocardio previo,

Otros: glaucoma, migraña

Contraindicaciones:

Enfermedad bronquial obstructiva

Enfermedad vascular periférica

Fenómeno de Raynaud

Bradicardia, bloqueo a-v 2^a, 3er grado,

Diabetes con tendencia a la hipoglicemia.

Angina pectoris. Depresión

Efectos secundarios:

Aumento de resistencia a la insulina

Disminución colesterol HDL

Aumento triglicéridos

Otros: fatiga, disminución tolerancia al esfuerzo.

Carvedilol: bloqueador alfa y beta,
indicado en insuficiencia cardíaca,
enfermedad coronaria

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Indicaciones:	Efectos secundarios:
Diabetes mellitus	Tos 7 ó 20%
Insuficiencia cardíaca	Edema angioneurótico
Infarto agudo del miocardio previo	Hiperkalemia
Insuficiencia renal crónica	Deterioro función renal
Nefropatías crónicas	
	Precauciones:
	Control potasio y creatinina en plasma 5 ó 7 días de iniciado el tratamiento

Antagonistas receptores angiotensina II

Indicaciones:	Efectos secundarios:
Efectos secundarios IECA: tos, edema angioneurótico	Hiperkalemia
	Deterioro función renal
	Precauciones:
	Control potasio y creatinina en plasma 5 ó 7 días de iniciado el tratamiento

Bloqueadores canales de calcio

Indicaciones:	Efectos secundarios:
Edad mayor 55 años	Aumento mortalidad postinfarto miocardio
Hipertensión sistólica	Síndrome edematoso
Enfermedad vascular periférica	Otros: mareos, enrojecimiento y calor facial
	Precauciones:
	No utilizar preparados de acción corta
	Evitar su prescripción en diabetes tipo 2
	Edemas no responden a diuréticos

Vasodilatadores y bloqueadores alfa adrenérgicos

Indicaciones:	Efectos secundarios:
Prescripción en combinación con beta bloqueadores y/o diuréticos	Taquicardia
Hombres mayores de 55 años con hiperplasia benigna prostática	Hipotensión ortostática
	Mareos, síncope, debilidad
	Síndrome edematoso
	Precauciones:
	No aptos para monoterapia
	No combinar con bloqueadores canales de calcio

REFERENCIAS

1. 1999 World Health Organization ó International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17: 151-83.
2. Mosterd A, D-Agostino RB, Silbershatz H et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340: 1221-7.
3. Minran A, Ribstein J, Cailar GD. Microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 359-63.
4. Rossi GP, Sacchetto A, Cesari M et al. Interactions between endothelin I and the renin ó angiotensin ó aldosterone system. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 300-7.
5. Romero JC, Reckelhoff JF. State of the Art lecture. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 943-9.
6. FouadóTarazi FM. Hypertension hemodynamics. *Medical Clinics of North America* 1997; 81: 1131-45.
7. De Artinano AA, González VL. Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharmacol Res* 1999; 40: 113-24.
8. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34: 201-6.
9. Bhattacharyya A, Das P. Hypertension in elderly ó an overview. *J Indian Med Assoc* 1999; 97: 96-101.
10. Elliot P, Stamler J, Nichols R et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312: 1249-53.
11. Stamler J. The INTERSALT study: Background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 626s-642s.
12. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJM et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.
13. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body ó mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
14. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
15. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C et al. Walking to work decreased the risk for hypertension in Japanese men. *Ann Intern Med* 1999; 131: 21-6.
16. Ramsay L, Williams B, Johnston et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569-92.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive lowering and low ó dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal

Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. Lancet 1998; 351: 1755-62.

18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes.* BMJ 1998; 317: 713-20.
19. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. *Effect of angiotensin α converting enzyme inhibition compared with conventional therapy in cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial.* Lancet 1999; 353: 611-6.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. *The effect of angiotensin α converting α enzyme inhibition on diabetic nephropathy.* The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62.
21. Estacio RO, Jeffers BW, Biggerstaff SL et al. *The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non α insulin α dependent diabetes and hypertension.* N Engl J Med 1998; 338: 645-52.
22. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. *Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM.* Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
23. Dickerson JEC, Hingorani AD, Ashby MJ et al. *Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes.* Lancet 1999; 353: 2008-13.