



Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud

ISSN: 0121-0807

ISSN: 2145-8464

Universidad Industrial de Santander

Buitrago-Gómez, Nathalia; Campo-Rivera, Natalia; Figueroa-Torregroza, Lunevar; Casanova-Valderrama, María Eugenia  
Hipertensión arterial esencial: ¿cuál agente antihipertensivo elegir?  
Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, vol. 54, e502, 2022  
Universidad Industrial de Santander

DOI: <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22024>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343873097034>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)





UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
[redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Hipertensión arterial esencial: ¿cuál agente antihipertensivo elegir?

## Essential hypertension: which antihypertensive agent to choose?

Nathalia Buitrago-Gómez<sup>1\*</sup> ; Natalia Campo-Rivera<sup>1</sup> ; Lunevar Figueroa-Torregroza<sup>1</sup> ;  
María Eugenia Casanova-Valderrama<sup>1</sup> 

\*natybugo@gmail.com

**Forma de citar:** Buitrago-Gómez N, Campo-Rivera N, Figueroa-Torregroza L, Casanova-Valderrama ME. Hipertensión arterial esencial: ¿cuál agente antihipertensivo elegir? Salud UIS. 2022; e22024. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22024>



### Resumen

**Introducción:** la hipertensión arterial sistémica (HTA) constituye el principal factor de riesgo para morbilidad y mortalidad cardiovascular a nivel global, afecta a todas las edades, sin distinción de género y etnicidad. Su tratamiento continúa constituyendo un reto, dada la persistencia del pobre control, especialmente en países como Colombia. **Objetivo:** mostrar la evidencia disponible respecto al tratamiento actualizado de la HTA y la elección certera de los agentes antihipertensivos acorde con la individualidad de cada paciente. Asimismo, consolidar y comparar el efecto hipotensor de cada agente antihipertensivo más usado. **Metodología:** se realizó una búsqueda avanzada con los términos DeCS y MeSH: hipertensión, agentes antihipertensivos, hipertensión esencial y terapia combinada, en los motores de búsqueda PubMed, Clinical Key, Lilacs, Scielo. Un total de 109 artículos se seleccionaron para elaborar en la presente revisión de la literatura. **Conclusiones:** la individualización del manejo de la HTA lleva al reconocimiento de los distintos fenotipos, la presencia de complicaciones, el examen físico, el género y la raza como puntos fundamentales para elegir el agente antihipertensivo más adecuado que permita alcanzar las metas de control y propenda por la reducción y prevención de las complicaciones derivadas de un control no óptimo.

**Palabras clave:** Hipertensión; Hipertensión esencial; Antihipertensivos

### Abstract

**Introduction:** Systemic arterial hypertension (HT) constitutes the main risk factor for cardiovascular morbidity and mortality at a global level, affecting all ages regardless of gender and ethnicity. Its treatment continues to be a challenge, given the persistence of poor control, especially in countries like Colombia. **Objective:** To show the available evidence regarding the updated treatments of HT and the correct choice of antihypertensive agents according to the individual needs of each patient. Likewise, to consolidate and compare the hypotensive effect of the most used antihypertensive agents. **Methodology:** An advanced search was carried out with the terms DeCS

<sup>1</sup> Universidad Libre Cali. Valle, Colombia.

and MeSH: Hypertension, antihypertensive agents, Essential Hypertension and Combination Therapy through the search engines PubMed, Clinical Key, Lilacs, Scielo. A total of 109 articles were selected to prepare the present literature review. **Conclusions:** An individualized hypertension treatment plan leads to the recognition of the different phenotypes, the presence of complications, the gender, and race, which are fundamental aspects to consider when choosing the appropriate antihypertensive agents. These findings allow for the achievement of the desired blood pressure target and leads to reduction and prevention of complications derived from suboptimal control.

**Keywords:** Hypertension; Essential hypertension; Antihypertensive agents.

## Introducción

La hipertensión arterial sistémica (HTA) se caracteriza por una presión arterial (PA) persistentemente alta en las arterias sistémicas<sup>1</sup>. Constituye el principal factor de riesgo para morbilidad y mortalidad cardiovascular a nivel global; afecta a todas las edades, sin distinción entre género y etnicidad<sup>2</sup>. Su prevalencia está aumentando globalmente debido al envejecimiento de la población, especialmente en países de ingresos bajos y moderados. Algunos estimados sugieren que el 31,1 % de los adultos a nivel mundial (1,39 billones de personas) tenía cifras tensionales  $\geq 140$  mmHg y/o diastólica  $\geq 90$  mmHg en el 2010<sup>3</sup>. A nivel Latinoamericano, afecta entre el 20 y 40 % de adultos, y la mortalidad cardiovascular en la mayoría de estas regiones se facilita por el incremento en la frecuencia de HTA<sup>4</sup>. En Colombia, Zurique *et al.*<sup>5</sup> realizaron una revisión sistemática para determinar la prevalencia de la HTA, y encontraron que es de 24 %, con mayor preponderancia a mayor edad, y menos prevalente en el área urbana en un 21 %<sup>5</sup>.

La HTA se cataloga como la principal causa de discapacidad ajustada por años en el mundo; su control subóptimo es el factor de riesgo atribuible más común para enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria (EAC) y otras formas de ECV, incluida la insuficiencia cardíaca y la enfermedad arterial periférica (EAP)<sup>6</sup>.

La U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda un tamizaje anual de HTA en los adultos mayores de 40 años y en quienes tienen alto riesgo de HTA, lo cual incluye personas con cifras tensionales entre 130-139/85-89 mmHg, con sobrepeso u obesidad y afrodescendientes. En contraste, para quienes tienen entre 18 a 39 años, se recomienda tamizaje cada 3 a 5 años con cifras tensionales menores de 130/85, cuando no hay otros factores de riesgo<sup>7</sup>.

El control de la HTA es, por tanto, un objetivo mayor para cada servicio de salud. En Estados Unidos se ha observado una mejor detección y control de la misma en los últimos 30 años, pues se pasó de 27,3 % entre

1988-1994 a 50,1 % en 2007-2008; las tasas de control en países europeos son similares. No obstante, en los países sudamericanos incluidos en el estudio PURE (Argentina, Brasil, Chile y Colombia), solo el 35,5 % de los pacientes con diagnóstico de HTA que recibían medicamentos tenían controlada su presión arterial<sup>8</sup>. Entre los factores que coadyuvan con el mal control se encuentran la baja adherencia a la medicación, que es común, y la inercia terapéutica por parte del médico<sup>6</sup>. El manejo acertado de la HTA y el uso adecuado de los medicamentos es un punto crítico para prevenir complicaciones derivadas del pobre control y lograr así una optimización del tratamiento para alcanzar la meta individualizada. El objetivo de este artículo es dar a conocer el manejo actualizado de la HTA, con el conocimiento de los fenotipos y los puntos clave para la elección de la terapia antihipertensiva más adecuada.

## Fenotipos intermedios de HTA

El equipo Sidor<sup>9</sup> propone dividir la hipertensión esencial en cinco fenotipos intermedios, entre los que se destacan:

Respuesta cardiogénica simpática, que indica una variante genética del receptor beta-2 adrenérgico que lleva a un patrón hiperdinámico circulatorio. Entre algunas formas clínicas compatibles con hipertensión cardiogénica se encuentra la HTA paroxística, lábil, resistencia a la combinación IECA o ARAII + diurético, HTA a edad temprana (<20 años), abuso de alcohol, apnea del sueño. En este grupo de pacientes se recomienda el uso de betabloqueadores o calcioantagonista no dihidropiridínicos.

Fenotipo neurogénico con alteración metabólica, en donde la obesidad aumenta las cifras tensionales en relación con un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, por estimulación de los receptores periféricos alfa 1.

Fenotipo volumétrico y de alteración en la excreción renal del sodio y agua, que se caracteriza como renina alta, normal o baja. En la HTA sensible a la sal se evidencia la pérdida del descenso nocturno o patrón invertido en el monitoreo ambulatorio de la presión

arterial (MAPA). En este grupo de pacientes es recomendable iniciar o aumentar los diuréticos.

El fenotipo de vasoconstricción y aumento primario de la resistencia vascular sistémica es el más difícil de evaluar. En este se recomienda iniciar o aumentar ARA II, calcioantagonista dihidropiridínicos o vasodilatadores.

Aquellos pacientes con aumento de la rigidez de grandes vasos muestran aumento en la presión de pulso. Se prefieren los fármacos vasodilatadores del grupo de ARA-II, diuréticos tipo espironolactona y los nitratos de larga acción. La **Figura 1** ilustra los fenotipos intermedios de la HTA.

### Metodología

Se realizó una búsqueda avanzada con los términos Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH): hipertensión, agentes antihipertensivos, hipertensión esencial, terapia combinada. Se usaron los motores de búsqueda PubMed, Clinical Key, Lilacs, Scielo. Se obtuvo un total de resultados entre artículos originales, revisión de literatura, guías de manejo de 3639 artículos. Se seleccionó un total de 109 artículos que fueron utilizados para la realización de la presente revisión de la literatura.

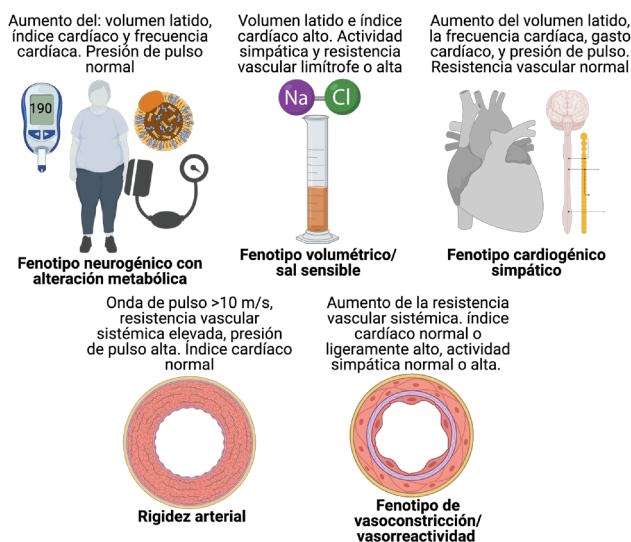
### ¿Qué papel tiene la frecuencia cardíaca (FC) elevada en el manejo de la HTA?

La medición de la FC en reposo es uno de los elementos más importantes del examen físico, pues provee algunos

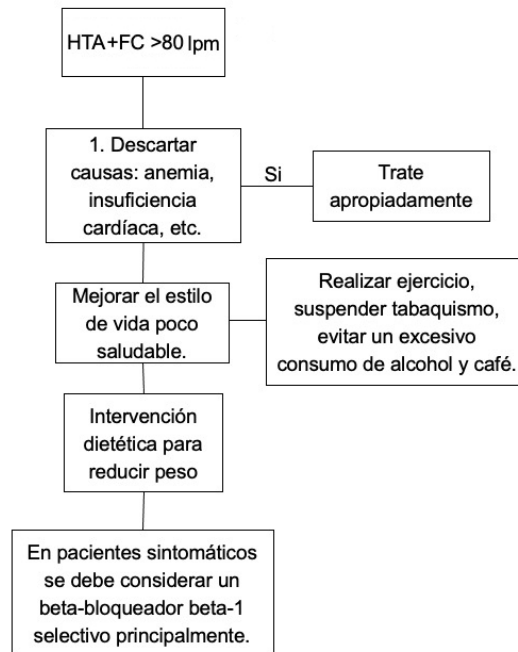
datos clave de la condición del paciente, incluidos el estado general de salud, la condición del sistema cardiovascular y su regulación autonómica<sup>10</sup>. La evidencia indica que la FC elevada en reposo puede ser considerada como un determinante de aterosclerosis<sup>11</sup> y un predictor independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular, incluyendo muerte cardíaca súbita, incluso después de ajustes con modelo multivariado para otros factores de riesgo convencionales<sup>10</sup>. Los pacientes hipertensos con una FC >80 latidos por minuto (lpm) tienen un incremento de muerte por estas causas y a nivel cardiovascular, con el mayor riesgo entre 81-90 lpm<sup>11</sup>.

En este contexto, se ha intentado dilucidar el uso de medicamentos como la ivabradina, que inhibe selectivamente la corriente If (Funny) y disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y la FC, motivo por el que muchos de sus estudios se centran en enfermedad coronaria estable<sup>12,13</sup>. En materia de HTA, se ha descrito que por acciones pleiotrópicas impacta sobre la inflamación, oxidación y aterosclerosis, con efectos incluso en la inhibición del SRAA, lo que lleva a la reducción del remodelado vascular<sup>14</sup>, reducción de la rigidez arterial y vasodilatación dependiente e independiente de endotelio, con la disminución subsecuente de la PA<sup>14,15</sup>.

En los pacientes hipertensos, la meta de FC permanece poco clara, pero la reducción de al menos 10 lpm de la basal puede proveer beneficios que necesitan ser confirmados en los estudios prospectivos<sup>16</sup>. Un algoritmo resume el enfoque del paciente hipertenso con taquicardia en la **Figura 2**.



**Figura 1.** Fenotipos intermedios de HTA esencial. Adaptado de:<sup>9</sup>



**Figura 2.** Manejo del paciente hipertenso con FC elevada

**Beta-bloqueadores (BB):** las guías de manejo actual no consideran la edad como un factor fundamental para la elección de los medicamentos antihipertensivos de primera línea. De hecho, las guías de la sociedad internacional de HTA (ISH) más recientes recomiendan que los BB deben ser considerados en cualquier momento del tratamiento, cuando exista alguna indicación para su uso como insuficiencia cardíaca, angina, posterior a infarto agudo de miocardio (IAM), fibrilación auricular o mujeres jóvenes con o en plan de embarazo<sup>17</sup>. Por su parte, las guías europeas describen que los BB son menos efectivos que los bloqueadores del SRAA y los calcioantagonistas (CA) al momento de prevenir o generar disminución de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), engrosamiento de la íntima media arterial carotídea (CIMT), rigidez arterial y del remodelado de las pequeñas arterias<sup>18</sup>.

No obstante, tal como se mencionó previamente en los fenotipos intermedios, la HTA en los pacientes jóvenes o de edad media está frecuentemente relacionada con obesidad, y su base se sustenta en una alta actividad simpática, lo que constituye una situación favorable para el uso de BB o IECA que reducen la actividad nerviosa simpática<sup>19</sup>.

Inclusive, las guías canadienses consideran la monoterapia de BB en pacientes menores de 60 años, y como primera línea en pacientes con hipertensión

diastólica con o sin hipertensión sistólica<sup>20</sup>. Por este motivo, los estudios han demostrado una reducción más significativa de la PA sistólica en obesos, comparado con los pacientes hipertensos delgados, sin embargo, por su asociación con cambios metabólicos, especialmente ganancia de peso y alteración glicémica o lipídica, no son recomendados como primera línea en este grupo de pacientes<sup>21-23</sup>. No obstante, los BB de tercera generación como nebivolol y carvedilol<sup>21</sup> no solo han demostrado ser mejor tolerados que los BB no vasodilatadores, sino que no aumentan el riesgo de DM, dislipidemia aterogénica o ganancia de peso<sup>24</sup>, e incluso se ha documentado que tienen un efecto similar sobre la reducción de las cifras tensionales así como sobre los niveles de glicemia, insulina, LDL y apolipoproteína B<sup>25</sup>. Cabe destacar que recientemente Nazarzadeh *et al.*<sup>26</sup> realizaron un metanálisis en el cual encontraron que el uso de BB aumenta el riesgo de nuevo inicio de DM (RR 1,48), aunque no mencionaron los nombres de los BB estudiados.

Otro punto por considerar es que los BB son capaces de revertir el proceso de aterosclerosis, así como disminuir el riesgo de ruptura de placa; por este motivo, la evidencia concluye un efecto favorecedor para su uso en <60 años por su impacto en la reducción de mortalidad, accidente cerebrovascular (ACV) e IAM en este grupo de pacientes; aunque cabe anotar que es un beneficio no evidenciado en fumadores ni mujeres<sup>19</sup>.

Thomopoulos *et al.*<sup>27</sup> realizaron un metaanálisis en el que encontraron que comparados con otros agentes antihipertensivos, los BB parecen ser menos protectores frente al ACV y ante todas las causas de muerte, pero cuando se usan como agente adicional antihipertensivo ante PA con modesta elevación, exhiben un efecto reductor de todos los eventos.

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II):** constituyen la clase de medicamentos antihipertensivos más ampliamente usados<sup>18</sup>. Cuando se comparan los IECA con ARA-II en pacientes con HTA, se ha documentado que no existen diferencias en términos de eficacia ni de resultados evaluados de mortalidad por causas cardiovasculares, IAM, insuficiencia cardíaca, ACV y enfermedad renal en estadio final, pero se atribuye a los ARA-II un mejor perfil de seguridad con menos efectos adversos (22 % menor), por lo que el análisis riesgo-beneficio indica que actualmente, dependiendo de la disponibilidad o accesibilidad, se debe preferir el uso de ARA-II sobre IECA en el tratamiento de la HTA<sup>28</sup>. Cabe resaltar que la combinación de estos dos grupos de medicamentos no se recomienda, pues no existe un beneficio añadido en los resultados y, por el contrario, se ha descrito un exceso de eventos adversos renales<sup>18</sup>. Cuando se comparan los diferentes tipos de IECA, se ha encontrado que el captopril posee la tasa de mortalidad más alta comparada con otros IECA, sin diferencias de mortalidad con el uso de lisinopril, perindopril e imidapril comparado con ramipril<sup>29</sup>.

Aunque al comparar los IECA con ARA-II, como se mencionó previamente, existe una eficacia similar, incluso en revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>30</sup>, estudios cabeza a cabeza han encontrado una tendencia a mayor eficacia hipotensora entre los ARA-II. Zou *et al.*<sup>31</sup> realizaron un metaanálisis en donde documentaron que el telmisartán provee un control de PA superior, menor número de eventos adversos y mejor tolerabilidad cuando se compara con enalapril, ramipril y perindopril. En comparación con otros ARA-II, el olmesartán demostró una reducción significativamente mayor comparado con losartán, valsartán, irbesartán, e incluso fue superior al olmesartán/amlodipino respecto al perindopril/amlodipino<sup>32</sup>. Un estudio cabeza a cabeza en donde se comparó el candesartán con losartán encontró una reducción significativamente mayor con 8 mg de candesartán comparado con 50 mg de losartán<sup>33</sup>.

Porsuparte, el azilsartán exhibe la acción antihipertensiva más potente cuando se compara con otros de su clase en ensayos clínicos aleatorizados; se encontró que tenía mayor efecto hipotensor con diferencias estadísticamente significativas comparado con valsartán, olmesartán, candesartán e incluso ramipril<sup>34</sup>. Aunque no hay un estudio que compare directamente eprosartán con azilsartán, este medicamento es el que alcanzó mayores reducciones en la PA en el estudio POWER<sup>35</sup>. El azilsartán ha demostrado que mejora la función diastólica en pacientes con HTA y puede ser una opción en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI preservada<sup>36</sup>.

Los IECA o ARA-II deben ser evitados durante el embarazo o en mujeres con potencial de embarazarse, hipercaliemia >5,5 mmol/L, estenosis renal bilateral y, en el caso de IECA, en el antecedente de edema angioneurótico previo<sup>18</sup>. En la **Tabla 1** se comparan los distintos grupos de medicamentos y se indica el contexto en el que se debe elegir un ARA-II sobre el otro.

**Medición de los niveles de renina:** forma parte del algoritmo de estudio de HTA resistente, e incluso se ha demostrado su beneficio en personas con HTA mal controlada en tratamiento<sup>37</sup>. Sin embargo, en el manejo de la HTA esencial continúa siendo controversial, pues no se ha evaluado su costo-efectividad en ensayos clínicos grandes que estimulen su uso generalizado<sup>38,39</sup>.

Recientemente, se ha descrito que la HTA esencial con renina baja afecta al 30 % de pacientes, presenta también niveles disminuidos de aldosterona, es más común en adultos mayores y de raza negra, con causas multifactoriales, entre las que destaca un consumo excesivo de sodio, reducción en las nefronas (nefropatía diabética), glomerulonefritis crónica, estrés, uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES); se presenta clínicamente como apnea obstructiva del sueño, obesidad, síndrome metabólico, síntomas cardíacos y neuromusculares<sup>40</sup>. En el caso de HTA esencial con renina baja, se evidencia una mayor tasa de éxito con el uso de diuréticos y vasodilatadores<sup>41</sup>. Muchos medicamentos antihipertensivos son efectivos, sin embargo, por la sensibilidad volumétrica y al sodio, se ha determinado que los diuréticos son los medicamentos de elección y que el uso de IECA o ARA-II también es efectivo, pues los niveles tisulares de renina se elevan<sup>42</sup>. La **Tabla 2** compara el manejo de los diferentes tipos de HTA con renina baja.

**Tabla 1.** Manejo individualizado basado en el perfil de renina/aldosterona. Adaptado de <sup>40,57</sup>. Convenciones: IECA, inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. ARA-II, antagonista de los receptores de angiotensina II. CA: Calcioantagonista

Ítem	Hiperaldosteronismo primario	Síndrome de Liddle y variantes	Renal/ renovascular	HTA esencial
Prevalencia	6-10 %	0,9-6 %	0,2-5 %	20-30 %
Renina	Baja	Baja	Alta	Baja
Aldosterona	Alta	Baja	Alta	Baja
Manejo	Antagonista de aldosterona (espironolactona o eplerenone). En hombres amiloride cuando no está disponible eplerenone. Raramente cirugía.	Amiloride	IECA o ARA-II (raramente revascularización)	CA o diurético (primera línea) CA o diurético + IECA o ARA-II (segunda línea)

**Diuréticos:** los diuréticos tiazídicos (DT) o tiazida like han permanecido como la piedra angular en el tratamiento antihipertensivo desde su introducción en 1960<sup>18</sup>. Diferentes ensayos clínicos, entre los que se incluyen metaanálisis, han demostrado su efecto protector sobre la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, con un efecto mayor entre los tiazida-like, especialmente en insuficiencia cardíaca<sup>43</sup>, con un 12% de reducción de riesgo adicional para eventos cardiovascular y 21% para insuficiencia cardíaca comparado con DT<sup>44</sup>. Por este motivo, la guía ISH indica que al optimizar el manejo, se debe realizar una elección adecuada de diuréticos en donde se prefiera el uso de tiazida-like en lugar de DT<sup>17</sup>, pues, además, la duración es mayor (hidroclorotiazida de 16-24 horas, clortalidona de 48-72 horas e indapamida >24 horas)<sup>45</sup>. No obstante, el uso de hidroclorotiazida sigue mostrando efectos protectores y eficacia similar, comparado con otra clase de medicamentos antihipertensivos<sup>46</sup>.

La guía europea, por su parte, indica que tanto los tiazídicos como tiazida-like pueden ser aptos para el manejo de la HTA, y sus efectos adversos metabólicos y de reducción del potasio pueden ser atenuados con el uso de un diurético ahorrador de potasio. Se deben usar únicamente ante tasa de filtración glomerular (TFG) mayor a 30 mL/min, pues los diuréticos de asa serían los de elección con una TFG menor<sup>18</sup>.

Debido a que todas las formas de HTA tienen retención de sodio como el principal mecanismo para el incremento de la PA, los DT se consideran en las guías como primera línea de manejo junto con los IECA, ARA-II y calcioantagonistas (CA), y deberían ser usados especialmente en pacientes diabéticos, adultos mayores, afrodescendientes, con historia de ACV, con niveles bajos de renina, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca, HTSa<sup>45</sup>.

Roush y cols.<sup>47</sup> encontraron que los diuréticos tiazida-like y los ahorradores de potasio reducen la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) dos veces más que los DT entre pacientes con HTA, sin que estén relacionados con la reducción de la PA, pues fue similar entre ambos grupos. En contraste, un metaanálisis realizado por Liang *et al.*<sup>48</sup> mostró que los tiazida-like son superiores a los DT en la reducción de la PA, sin aumentar la incidencia de hipocaliemia o generar algún cambio en glicemia o colesterol total. Cabe resaltar que todos tienen efectos como el descenso de potasio; la indapamida es neutra sobre el aumento de glicemia y lípidos, pero sí se ha documentado que todos tienen efecto aumentando niveles de ácido úrico<sup>45</sup>. Por su parte, no hay estudios cabeza a cabeza que comparen indapamida con clortalidona, pero ambas muestran beneficios e impacto sobre todas las causas de mortalidad, ACV y enfermedad coronaria<sup>45</sup>.

Los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona se recomiendan como agentes de cuarta línea en personas con niveles de potasio <4,5 mmol/L y TFG >45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; en caso de que esta esté contraindicada o no sea tolerada, se puede utilizar amilorida o eplerenone<sup>17</sup>. Brown *et al.* realizaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado (PATHWAY-3), y encontraron que la combinación de amilorida con hidroclorotiazida previene la intolerancia a la glucosa y mejora el control de la PA, comparado con cualquiera de los dos medicamentos en monoterapia<sup>49</sup>. Cabe destacar que ante HTA no controlada resistente, el uso de espironolactona como cuarta línea de manejo generó una reducción de PA de 21,9/9,5, lo que demostró su efecto benéfico en HTA no controlada<sup>50</sup>; estos datos se confirmaron en el estudio PATHWAY-2, en el que se demostró que la espironolactona fue la estrategia más efectiva para el tratamiento de HTA resistente, comparada con bisoprolol y doxazosina<sup>51</sup>.

**Calcioantagonistas (CA):** son ampliamente usados para el tratamiento de la HTA y tienen una eficacia similar a otros grupos de medicamentos sobre la PA, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad<sup>18</sup>. Existen dos grupos de medicamentos de distintas generaciones como dihidropiridínicos (nifedipino, amlodipino), no dihidropiridínico (diltiazem, verapamilo), con recomendaciones especialmente en raza negra, adultos mayores con HTSa, síndrome metabólico, HVI, aterosclerosis, ACV previo o enfermedad arterial periférica. Se considera a los no dihidropiridínicos en HTA con angina de pecho y fibrilación auricular con el objetivo de lograr control de la FC<sup>52</sup>.

Los CA no dihidropiridínicos como el diltiazem han demostrado su efecto benéfico sobre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y microalbuminuria; han demostrado la reducción de la progresión independiente

del efecto hipotensor o control metabólico y han mostrado que este grupo de medicamentos pueden ser considerado junto con los IECA o ARA-II en estos pacientes<sup>53</sup>. Cativo *et al.*<sup>54</sup>, compararon los efectos de los CA con los ARA-II sobre la progresión de albuminuria debido a HTA o DM2; se encontró que los ARA-II fueron superiores.

**Otros medicamentos:** los de acción central son ampliamente utilizados cuando no hay disponibilidad de otro tipo de medicamentos, pero actualmente son menos usados, especialmente, por su pobre tolerabilidad<sup>18</sup>. En las guías de la IST, la doxazosina y clonidina se recomiendan en HTA resistente<sup>17</sup>.

La **Tabla 1** recopila la potencia de cada grupo y agente antihipertensivo.

**Tabla 2.** Comparación de efecto hipotensor de medicamentos comparado con placebo. Convenciones: IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II. CA: calcioantagonista. HTSa: hipertensión sistólica aislada.

Grupo de medicamento	Medicamento	Reducción de PAS (mmHg)	Reducción de PAD (mmHg)	Comentarios
Beta-bloqueadores <sup>65</sup>	Carvedilol	-4 a -15	-4 a -12	Carvedilol y nebivolol son vasodilatadores y no tienen efectos metabólicos adversos <sup>24</sup> . Se recomienda su uso en HTA diastólica, menores de 60 años, cuando coexista: insuficiencia cardíaca, angina, post-IAM, FA, mujeres jóvenes con o planeando embarazo. - Considerar en FC>80 lpm
	Nebivolol	-6,6 a -11,7	-5,1 a -8,3	
IECA	Enalapril <sup>66</sup>	-9,2 a -12,4	-7,2 a -9,8	Algunos son menos potentes antihipertensivos que ARA-II. Su perfil de efectos adversos mayor limita su uso. Preferir en insuficiencia cardíaca.
	Perindopril <sup>67</sup>	-5,9 a -22	-5,1 a -13	
	Trandolapril <sup>68</sup>	-5,6 a -9,4	-3,9 a 6,2	
	Ramipril <sup>69,70</sup>	-3 a -19,9	-1 a -14,7	
ARA-II	Losartán <sup>67,71</sup>	-9,4 a -14,2	-5,6 a -13	Insuficiencia cardíaca: telmisartán, valsartán, candesartán y losartán <sup>78</sup> . Con FEVI preservada se puede considerar azilsartán <sup>36</sup> . IAM: Valsartán y telmisartán <sup>78</sup> . ACV: losartán, telmisartán, candesartán y eprosartán <sup>78</sup> . FA: telmisartán, valsartán, losartán, irbesartán, candesartán. DM: telmisartán, valsartán, losartán, irbesartán, candesartán. Nefropatía diabética: losartán, irbesartán. Es posible: telmisartán, valsartán y candesartán <sup>78</sup> .
	Telmisartán <sup>67,72</sup>	-10 a -15,5	-7,9 a -12	
	Olmesartán <sup>73</sup>	-14,9 a -23,5	-11,8 a -17,1	
	Valsartán <sup>74</sup>	-1,3 a -11,9	-4,4 a -9,1	
	Irbesartán <sup>75,76</sup>	-8 a -22	-5 a -10,5	
	Candesartán <sup>33</sup>	-6 a -12,4	-4 a -7,8	
	Azilsartán <sup>34,77</sup>	-13,4 a -21,2	-10,9 a -12,3	
Eprosartán <sup>35</sup>	-11,4 a -40,2	-3,1 a -22,1		
Diuréticos	Hidroclorotiazida <sup>79,80</sup>	-2,4 a -14,3	-2 a -9,8	Preferir los diuréticos tiazida-like por su mayor potencia y duración. Primera línea para HTSa, raza negra.
	Clortalidona <sup>80</sup>	-12 a -20,7	-4 a -11,2	
	Indapamida <sup>79,81</sup>	-7 a -31,8	-4 a -17,4	
	Eplerenone <sup>82</sup>	-5,7 a -14,9	-3,7 a -10,3	
	Espironolactona <sup>83</sup>	-3,7 a -5,14	0,87 a -5,14	
	Amilorida <sup>49,84</sup>	-11 a -14,9	-3 a -5	
Calcioantagonista	Amlodipino <sup>85</sup>	-10,8 a -14,8	-8,9 a -11,3	Primera línea para HTSa, raza negra. Preferir no dihidropiridínicos en angina o fibrilación auricular.
	Nifedipino <sup>86</sup>	-10 a -18	-5 a -13	
	Verapamilo <sup>87</sup>	-8 a -10,5	-6 a -10	
	Diltiazem <sup>88</sup>	-11 a -15	-10 a -13	

**Otras consideraciones:**

**Raza negra:** es fundamental considerar la respuesta que existe de acuerdo con la raza. Los IECA o ARA-II no deberían ser iniciados como monoterapia en pacientes afrodescendientes, pero el uso en combinación con CA o DT es eficaz en esta raza<sup>55</sup>. Clemmer *et al.*<sup>56</sup> analizaron retrospectivamente las diferencias de respuesta en los antihipertensivos de primera línea entre pacientes de raza negra y blanca y entre género, documentaron que los pacientes con IECA + DT tuvieron mejor control de la PA vs. DT solo, independiente de la raza. Comparando entre raza negra, las mujeres respondieron más a los CA y DT, mientras que los hombres lo hicieron más a los DT. Los pacientes de raza negra suelen tener un fenotipo Liddle con hiperactividad de los canales de sodio epitelial, supresión tanto de renina como aldosterona, así como más aldosteronismo primario por hiperplasia adrenocortical bilateral<sup>57</sup>.

La guía de la ISH<sup>17</sup> recomienda un tamizaje anual para HTA en adultos >18 años, donde el manejo de primera línea para quienes no cumplen criterios para terapia dual debe ser un DT o CA, y únicamente se debe indicar un IECA o ARA-II en aquellos con comorbilidades como enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia cardíaca<sup>58</sup>.

**Aumento de la rigidez arterial:** se evidencia por un aumento de la PA sistólica, aumento de la presión de pulso por encima de 50 mmHg, con una PA diastólica neutra o disminuida. Cabe destacar que los agentes antihipertensivos que actúan sobre la rigidez por su impacto en la velocidad de onda de pulso son los IECA como el ramipril, enalapril, perindopril; BB como el nebivolol (bisoprolol la aumenta); CA como el amlodipino, nifedipino, y los antagonistas de receptor mineralocorticoide como espironolactona y eplerenone<sup>59</sup>.

**Cronoterapia:** es un término emergente en cuanto a la existencia del ritmo circadiano en cada célula y sistema del cuerpo, y al considerar que el patrón de 24 horas de PA con un aumento matutino puede explicar el incremento de los eventos adversos cardiovasculares en este horario, cada vez ha venido tomando más fuerza en este aspecto<sup>60</sup>. Por este motivo, parece que administrar los agentes antihipertensivos al momento de acostarse es superior en términos de mejorar los resultados cardiovasculares y la función renal en comparación con la administración en la mañana<sup>61</sup>.

**Monoterapia vs. terapia combinada:** las guías de la ESC/ESH y ACC/AHA recomiendan monoterapia en

población seleccionada de pacientes con HTA grado I y con riesgo cardiovascular (RCV) global bajo, o en aquellos pacientes en alto riesgo de efectos adversos deletéreos, tales como adultos muy mayores (>80 años) o pacientes frágiles, así como mujeres embarazadas<sup>62</sup>. Actualmente, las guías de HTA aconsejan el inicio de terapia combinada en la mayoría de los pacientes, pues no solo logra una reducción más rápida de la presión, sino que también disminuye la heterogeneidad de la respuesta entre los pacientes, y hace que la titulación sea más fácil, rápida y frecuentemente exitosa; adicionalmente, reduce las dos principales barreras en el control a largo plazo de la presión arterial: la baja adherencia al tratamiento y la inercia terapéutica<sup>63</sup>. Recientemente, Chow *et al.*<sup>64</sup> publicaron el estudio QUARTET donde realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3, en el que iniciaron en una sola tableta cuatro grupos de medicamentos antihipertensivos distintos comparado con monoterapia; encontraron que esta estrategia logró y mantuvo mayor control de las cifras tensionales comparada con monoterapia, pues demostró eficacia, tolerabilidad y simplicidad de la estrategia de una píldora con cuatro medicamentos, comparado con monoterapia.

### Conclusiones

Actualmente, las prácticas de manejo en la medicina buscan la individualización del paciente, para reconocer los diferentes fenotipos hemodinámicos, la presencia de complicaciones, variables como la frecuencia cardíaca, edad, raza, comorbilidades acompañantes y la predominancia de elevación entre presión arterial sistólica o diastólica que facilite una decisión costo-efectiva en un sistema de salud como el colombiano, con metas individualizadas para el perfil del paciente que favorezca un adecuado control. Así, en ausencia de una comorbilidad indicativa de uso de betabloqueador, estos podrían ser considerados para el manejo de pacientes menores de 60 años, con HTA diastólica eligiendo especialmente los de tercera generación. La elección entre IECA o ARA-II favorece, por su menor perfil de eventos adversos, el uso de ARA-II, que también han demostrado tener mayor eficacia hipotensora. Los diuréticos de elección actualmente son los tiazida-like, por su mayor duración y menores efectos metabólicos, con los ahorradores de potasio como cuarta línea ante HTA refractaria. Los calcioantagonistas son primera línea en raza negra o HTA sistólica aislada. Estos aspectos permiten definir cuál agente antihipertensivo elegir acorde a su potencia, seguridad y al perfil único que posee cada paciente.

## Referencias

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim.* 2018; 4(1): 18014. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
2. Leontsinis I, Mantzouranis M, Tsioufis P, Andrikou I, Tsioufis C. Recent advances in managing primary hypertension. *Fac Rev.* 202; 9. doi: <https://doi.org/10.12703/b/9-4>
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(4): 223-237. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
4. Ruilope LM, Banegas JR, Ruiz-Hurtado G. Hypertension in Latin/Hispanic Population. In: *Hypertension: A Companion to Braunwald's heart disease.* Third Edit. Elsevier Inc.; 2018. p. 15-20. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00002-0>
5. Zurique-Sánchez MS, Zurique-Sánchez CP, Camacho-López PA, Sánchez-Sanabria MS, Hernández-Hernández SC. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. *Acta médica Colomb.* 2019; 1-15. doi: <https://doi.org/10.36104/amc.2019.1293>
6. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and control of hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(11): 1278-1293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.008>
7. Byrd JB, Brook RD. Hypertension. *Ann Intern Med.* 2019; 170(9): ITC65. doi: <https://doi.org/10.7326/AITC201905070>
8. Gómez JF, Camacho PA, López-López J, López-Jaramillo P. Control y tratamiento de la hipertensión arterial: Programa 20-20. *Rev Colomb Cardiol.* 2019; 26(2): 99-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.06.008>
9. Aristizábal D, Acosta M, García E. Fenotipos y genotipos hipertensivos. En: *Alteraciones en la regulación de la presión arterial, evaluación hemodinámica e implicaciones clínicas.* 2019. p. 160-193.
10. Sinski M, Jedrusik P, Lewandowski J. Why not all hypertensive patients are tachycardic at rest? *Curr Pharm Des.* 2017; 23(31): 4626-4634. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170608085629>
11. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate. *J Hypertens.* 2016; 34(5): 813-821. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000865>
12. Dillinger J-G, Maher V, Vitale C, Henry P, Logeart D, Manzo Silberman S, et al. Impact of Ivabradine on central aortic blood pressure and myocardial perfusion in patients with stable coronary artery disease. *Hypertension.* 2015; 66(6): 1138-1144. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06091>
13. Lopatin YM, Vitale C. Effect of ivabradine on central aortic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: What do we know? *Int J Cardiol.* 2016; 224: 145-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.054>
14. Simko F, Baka T. Ivabradine and blood pressure reduction: underlying pleiotropic mechanisms and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 607998. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.607998>
15. Hohneck AL, Fries P, Ströder J, Schneider G, Wagenpfeil S, Schirmer SH, et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on vascular stiffness and endothelial function in chronic stable coronary artery disease. *J Hypertens.* 2019; 37(5):1023-1031. doi: [10.1097/HJH.0000000000001984](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001984)
16. Dalal J, Dasbiswas A, Sathyamurthy I, Maddury SR, Kerkar P, Bansal S, et al. Heart rate in hypertension: Review and expert opinion. *Int J Hypertens.* 2019; 2087064. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2087064>
17. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020; 75(6): 1334-1357. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36(12): 2284-2309. doi: [10.1097/HJH.0000000000001961](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961)
19. Cruickshank JM. The Role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 2: 149-166. doi: [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_36](https://doi.org/10.1007/5584_2016_36)
20. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol.* 2018; 34(5): 506-525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>
21. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020; 9(1): 80-93. doi: [10.21037/gs.2019.12.03](https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03)

22. Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol.* 2013; 33(1): 66-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.009>
23. Kidambi S, Kotchen TA. Treatment of hypertension in obese patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013; 13(3): 163-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0008-5>
24. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E, et al.  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart.* 2015; 2(1): e000230. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2014-000230>
25. Ozyildiz AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017; 22(1): 65-70. doi: <https://doi.org/10.1177/1074248416644987>
26. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 398(10313): 1803-1810. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01920-6)
27. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancica G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2020; 38(9): 1669-1681. doi: [10.1097/HJH.0000000000002523](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523)
28. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(13): 1474-1482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
29. Chang CH, Lin JW, Caffrey JL, Wu LC, Lai MS. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2015; 28(6): 823-830. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu237>
30. Dimou C, Antza C, Akrivos E, Doundoulakis I, Stabouli S, Haidich AB, et al. A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2019; 33(3): 188-201. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41371-018-0138-y>
31. Zou Z, Xi GL, Yuan HB, Zhu QF, Shi XY. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2009; 23(5): 339-349. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.132>
32. Zhang X, Zhang H, Ma Y, Che W, Hamblin MR. Management of hypertension using olmesartan alone or in combination. *Cardiol Ther.* 2017; 6(1): 13-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s40119-017-0087-5>
33. Khawaja Z, Wilcox CS. An overview of candesartan in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011; 9(8): 975-982. doi: <https://doi.org/10.1586/erc.11.90>
34. Pradhan A, Tiwari A, Sethi R. Azilsartan: Current evidence and perspectives in management of hypertension. *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 1824621. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1824621>
35. Goudev A, Berrou JP, Pathak A. Effect of eprosartan-based therapy on systolic blood pressure and total cardiovascular risk in a large international population: Preliminary report of the observational POWER study. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8(1): 563-568. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S34834>
36. Sakamoto M, Asakura M, Nakano A, Kanzaki H, Sugano Y, Amaki M, et al. Azilsartan, but not candesartan improves left ventricular diastolic function in patients with hypertension and heart failure. *Int J Gerontol.* 2015; 9(4): 201-205. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijge.2015.06.003>
37. Smith SM, Campbell JD. Cost-effectiveness of renin-guided treatment of hypertension. *Am J Hypertens.* 2013; 26(11): 1303-1310. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt099>
38. Viera AJ, Furberg CD. Plasma renin testing to guide antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17(1): 506. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0506-0>
39. Phyllips A. Should we routinely measure renin levels to diagnose and treat patients with hypertension? *J Clin Hypertens.* 2005; 7(1): 33-35. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.03942.x>
40. Athimulam S, Lazik N, Bancos I. Low-renin hypertension. *endocrinol metab clin North Am.* 2019; 48(4): 701-715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.003>
41. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67(3): 324-334. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02898.x>
42. Sahay M, Sahay R. Low renin hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(5): 728. doi: [10.4103/2230-8210.100665](https://doi.org/10.4103/2230-8210.100665)
43. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: A

- meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015; 28(12):1453-1463. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv050>
44. Engberink RHGO, Frenkel WJ, Van Den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, Van Den Born BJH. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1033-1040. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>
  45. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: Why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019; 37(8): 1574-1586. doi: [10.1097/HJH.0000000000002088](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002088)
  46. Coca A, López-Jaramillo P, Thomopoulos C, Zanchetti A. Best antihypertensive strategies to improve blood pressure control in Latin America: Position of the Latin American Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(2): 208-220. doi: [10.1097/HJH.0000000000001593](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001593)
  47. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Ernst ME, Sica DA, Kostis JB. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2018; 20(10): 1507-1515. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
  48. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(11): 2634-2642. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13205>
  49. Brown MJ, Williams B, Morant S V, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): A parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(2): 136-147. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00377-0)
  50. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(4): 839-845. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c>
  51. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2059-2068. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
  52. Tocci G, Battistoni A, Passerini J, Musumeci MB, Francia P, Ferrucci A, et al. Calcium channel blockers and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20(2): 121-130. doi: <https://doi.org/10.1177/1074248414555403>
  53. Pérez-Maraver M, Carrera MJ, Micaló T, Sahun M, Vinzia C, Soler J, et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 70(1): 13-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.02.019>
  54. Cativo EH, Lopez PD, Cativo DP, Atlas SA, Rosendorff C. The Effect of Calcium Channel Blockers on Moderate or Severe Albuminuria in Diabetic, Hypertensive Patients. *Am J Med*. 2021; 134(1): 104-113.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.039>
  55. Helmer A, Slater N, Smithgall S. A Review of ACE Inhibitors and ARBs in Black Patients With Hypertension. *Ann Pharmacother*. 2018; 52(11): 1143-1151. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028018779082>
  56. Clemmer JS, Pruett WA, Lirette ST. Racial and sex differences in the response to first-line antihypertensive therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 608037. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.608037>
  57. Spence JD, Rayner BL. Hypertension in Blacks. *Hypertension*. 2018; 72(2): 263-269. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11064>
  58. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(3): 160-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.003>
  59. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev*. 2012; 20(5): 259-263. doi: <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31825d0a44>
  60. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(11): 1-37. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4>
  61. Mathur P, Kadavath S, Marsh JD, Mehta JL. Chronotherapy for hypertension: Improvement in patient outcomes with bedtime administration of antihypertensive drugs. *Eur Heart J*. 2020; 41(48): 4577-4579. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz836>
  62. Cicero AFG, Landolfo M, Borghi C. Are monotherapies still valuable to the treatment of hypertension? *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(13): 1523-1526. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1770728>

63. Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res.* 2019; 124(7): 1113-1123. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313294>
64. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet.* 2021; 398(10305): 1043-1052. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X)
65. Ram CVS. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol.* 2010; 106(12): 1819-1825. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.023>
66. Yusoff K, Razak TA, Yusof N, Rafee NM. Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Clin Prac.* 1999; 53(4): 277-280.
67. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig.* 2013; 33(8): 553-561. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0094-9>
68. Smith DHG, Neutel JM, Black HR, Schoenberger JA, Weber MA. Once-daily monotherapy with trandolapril in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1996; 10(2): 129-134.
69. Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. *Clin Ther.* 1993; 15(5): 810-818.
70. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000; 1(1): 18-20. doi: <https://doi.org/10.3317/jraas.2000.002>
71. Byyny RL. Losartan potassium lowers blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 1995; 13(Supplement 1): S29-33. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-199507001-00004>
72. Smith DHG, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(12 Pt 1): 1380-1390.
73. Böhm M, Ewald S. Blood pressure reduction with olmesartan in mild-to-moderate essential hypertension: A planned interim analysis of an open label sub-study in German patients. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(7): 1375-1380. doi: <https://doi.org/10.1185/030079906X115630>
74. Pool JL, Glazer R, Chiang YT, Gatlin M. Dose-response efficacy of valsartan, a new angiotensin II receptor blocker. *J Hum Hypertens.* 1999; 13(4): 275-281. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000788>
75. Burnier M, Forni V, Wuerzner G, Pruijm M. Long-term use and tolerability of irbesartan for control of hypertension. *Integr Blood Press Control.* 2011; 17. doi: <https://doi.org/10.2147/IBPC.S12211>
76. Strutz F, Bramlage P, Paar WD. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type 2 diabetic patients: Open, observational study in 31793 patients. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(9): 1433-1440. doi: [10.1185/030079905X61811](https://doi.org/10.1185/030079905X61811)
77. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: A randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012; 35(5): 552-558. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2012.8>
78. Dézsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16(4): 255-266. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0165-4>
79. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD003824. doi: [10.1002/14651858.CD003824](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824)
80. Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JG, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006; 47(3): 352-358. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3>
81. London GM. Efficacy of indapamide 1.5mg, sustained release, in the lowering of systolic blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2004; 18(SUPPL. 2): 9-14. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001799>
82. Tam TSC, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2017(2). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858>
83. Attar A, Sadeghi AA, Amirmoezi F, Aghasadeghi K. Low dose spironolactone monotherapy in the management of stage I essential hypertension: A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Cardiol Sin.* 2018; 34(1): 59-65. doi: [10.6515/ACS.201801\\_34\(1\).20170903B](https://doi.org/10.6515/ACS.201801_34(1).20170903B)
84. Oxlund CS, Buhl KB, Jacobsen IA, Hansen MR, Gram J, Henriksen JE, et al. Amiloride lowers blood pressure and attenuates urine plasminogen activation

- in patients with treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(12): 872-881. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.09.019>
85. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG. A randomized placebo-controlled comparison of Amlodipine and Atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988; 12(Suppl. 7): S103-106. doi: [10.1097/00005344-198812007-00023](https://doi.org/10.1097/00005344-198812007-00023)
86. Mancia G, Cha G, Gil-Extremera B, Harvey P, Lewin AJ, Villa G, et al. Blood pressure-lowering effects of nifedipine/candesartan combinations in high-risk individuals: Subgroup analysis of the DISTINCT randomised trial. *J Hum Hypertens.* 2017; 31(3): 178-188. doi: [10.1038/jhh.2016.54](https://doi.org/10.1038/jhh.2016.54)
87. Mancia G. Effects of verapamil SR, trandolapril, and their fixed combination on 24-h blood pressure: The Veratran Study. *Am J Hypertens.* 1997; 10(5 I): 492-499. doi: [10.1016/s0895-7061\(96\)00486-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(96)00486-4)
88. Pool PE, Massie BM, Venkataraman K, Hirsch AT, Samant DR, Seagren SC, et al. Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Cardiol.* 1986; 57(4): 212-217. doi: [10.1016/0002-9149\(86\)90893-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90893-3)