

Mecanismo de acción de las distintas familias de antihipertensivos

Nieves Martell Claros

Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

DIURÉTICOS

Los diuréticos actúan aumentando la excreción de sodio y cloro por mecanismos diversos según su composición química. Producen una contracción del volumen plasmático y del líquido extracelular, con caída del volumen minuto cardíaco. Los mecanismos contrarreguladores humorales sistémicos (particularmente la hipersecreción de renina y aldosterona) e intrarrenales restablecen con relativa rapidez la estabilidad del balance de sodio, con disminución del volumen líquido corporal. Con el uso crónico, el volumen plasmático se normaliza parcialmente, pero, al mismo tiempo, disminuyen las resistencias periféricas, con lo cual se mantiene el efecto hipotensor.

Existen varias clases de diuréticos. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica no se utilizan en la hipertensión arterial (HTA) por su débil efecto. Tampoco los diuréticos osmóticos, por su forma de administración. Cualquiera de los otros tipos se puede emplear en un hipertenso sin complicaciones. No obstante, para evitar sus efectos secundarios, se recomienda que se use siempre la menor dosis posible.

La clortalidona y la indapamida poseen mayor potencia antihipertensiva que la hidroclorotiazida en similares dosis y tienen mayor duración del efecto antihipertensivo.

En general, los diuréticos son útiles para tratar cualquier tipo de HTA, pero se consideran especialmente **indicados** en mujeres posmenopáusicas (puesto que algunos de ellos reducen la pérdidas de calcio renales) y en los pacientes con HTA sistólica aislada, y los diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal avanzada. Además, permiten una combinación sinérgica y potenciadora con la mayor parte de los otros hipotensores, exceptuando los antagonistas del calcio (sin que esta combinación deje de ser efectiva y segura). Los ahorradores de potasio tipo espironolactona o eplerenona están indicados como fármacos de cuarto escalón en pacientes con HTA refractaria, y son el tratamiento de elección en pacientes con HTA secundaria a hiperaldosteronismo.

En los diabéticos son hipotensores muy eficaces, pero pueden empeorar el cuadro metabólico, sobre todo cuando se utilizan en monoterapia. Los efectos adversos y las interacciones se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Efectos adversos e interacciones de los diuréticos

Diuréticos	
Efectos adversos	Interacciones
Tiazidas:	
- Hiperuricemia - Hipopotasemia, hipomagnesemia - Hiponatremia - Hiperglucemia - Pancreatitis - Erupciones cutáneas - Aumento del c-LDL y triglicéridos - Depresión - Impotencia	• Disminuyen su eficacia: - Antiinflamatorios no esteroideos - Colestiramina - Colestipol • Aumentan los niveles de litio
Diuréticos de asa:	
- Efectos metabólicos similares a tiazidas - Deshidratación - Ototoxicidad - Discrasias sanguíneas	
Ahorradores de potasio:	
- Hiperpotasemia - Trastornos gastrointestinales - Ginecomastia (espirolactona) - Erupciones cutáneas - Alteraciones de la libido - Nefrolitiasis (espirolactona-triamtereno)	
c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.	

BETABLOQUEANTES ADRENÉRGICOS

Los betabloqueantes (BB) producen un bloqueo competitivo y reversible del sistema adrenérgico en el corazón, bronquios, sistema vascular periférico, páncreas e hígado.

Algunos BB, en función de su estructura, pueden tener especial afinidad por los receptores beta1 que predominan en el miocardio, y por ello se los denomina «cardioselectivos». La cardioselectividad guarda relación con la dosis, de manera que se pierde cuando esta es elevada.

Otra propiedad de algunos BB es la actividad «simpaticomimética intrínseca», que se refiere a su acción como agonistas parciales al bloquear los receptores. Los BB con actividad simpaticomimética intrínseca producen con menor frecuencia que el resto broncoespasmo, bradicardia sintomática o fenómeno de Raynaud. Además, suelen permitir mejor tolerancia al esfuerzo.

La acción antihipertensiva de los BB probablemente se deba a múltiples factores: pese a aumentar las resistencias vasculares periféricas, reducen la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio, el gasto cardíaco total, el tono simpático y la secreción de renina e incrementan la síntesis de prostaglandina E2 y del óxido nítrico.

Los BB no producen hipotensión postural ni retención hidrosalina, no alteran la potasemia ni la uricemia, reducen la hipertrofia ventricular y tienen propiedades antianginosas, ansiolíticas, antiarrítmicas y cardioprotectoras.

Existe máxima evidencia para el uso de BB en hipertensos con cardiopatía isquémica (angor e infarto), insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, taquicardia en reposo o excesiva taquicardia al estrés. También estarían indicados en hipertensos con hipertiroidismo, migraña, glaucoma o renina alta.

Hay que tener en cuenta al iniciar un tratamiento con un BB que incrementamos el riesgo de aparición de diabetes mellitus en el paciente en aproximadamente un 25 %, efecto no observado con otros hipotensores. En la tabla 2 se expresan los efectos adversos e interacciones de los BB adrenérgicos.

ALFA-BETABLOQUEANTES

Labetalol

Es un fármaco que bloquea competitivamente los receptores alfa y los beta; este último efecto predomina en dosis bajas. Con dosis más altas predomina el efecto alfabloqueante, que impide la recaptación de la noradrenalina por la neurona adrenérgica y provoca una intensa vasodilatación.

El labetalol no modifica en exceso la frecuencia ni el gasto cardíaco, se absorbe bien por vía oral y sufre un importante metabolismo de primer paso hepático.

Tabla 2. Efectos adversos e interacciones de los betabloqueantes adrenérgicos

Betabloqueantes adrenérgicos	
Efectos adversos	Interacciones
<ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia - Disminución de la tolerancia al ejercicio - Insuficiencia cardíaca congestiva - Fenómeno de Raynaud - Trastornos gastrointestinales - Trastornos del sueño, alucinaciones - Broncoespasmo - Depresión - Discrasias sanguíneas - Reacciones alérgicas - Psoriasis pustulosa generalizada - Pérdida transitoria de la audición - Lupus inducido por fármacos - Positividad de anticuerpos antinucleares - Impotencia - Agravamiento de la enfermedad vascular periférica - Encubrimiento de síntomas de hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentan su eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Cimetidina - Quinidina - Clorpromazina - Fluoxetina • Disminuyen su eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - AINE - Rifampicina - Nicotina - Fenobarbital - Alcohol • Los betabloqueantes adrenérgicos pueden aumentar los niveles de teofilina, lidocaína y clomipramina

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; HDL: lipoproteína de alta densidad.

Carvedilol

El carvedilol es un alfa-BB con actividad vasodilatadora que actúa bloqueando los receptores beta1, beta2 y alfa; esta última acción es la responsable de la vasodilatación. Se ha mostrado eficaz como antihipertensivo, ya que produce una reducción controlada de la frecuencia cardíaca, tiene un riesgo menor de bradicardias sintomáticas, no altera el perfil glucémico ni lipídico (a diferencia de los BB), no produce frialdad de extremidades ni impotencia y, a diferencia de los alfabloqueantes, no provoca taquicardia refleja ni edemas.

El carvedilol alcanza su concentración plasmática máxima a la hora de su administración, y se elimina fundamentalmente por vía biliar. En los ancianos alcanza unos niveles plasmáticos superiores en un 50 % y en los cirróticos su biodisponibilidad es cuatro veces mayor.

Ha demostrado su utilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva disminuyendo el riesgo de muerte (un 65 %) y de hospitalización (un 27 %) por eventos cardiovasculares. Se debe iniciar el tratamiento en esta indicación con dosis muy bajas.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO O ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los bloqueantes de los canales del calcio (BCC) constituyen un grupo de fármacos heterogéneo ampliamente utilizado en el tratamiento de la HTA, la angina y determinadas arritmias cardíacas.

Los BCC ejercen su acción antihipertensiva mediante la reducción de las resistencias periféricas como consecuencia de la relajación de la fibra muscular lisa arteriolar. Dicha relajación se produce debido a la disminución del calcio libre intracelular en la célula diana tras el bloqueo de los canales del calcio tipo L de la membrana celular.

Desde el punto de vista de su estructura química, los BCC pueden subdividirse en tres grupos: las fenilalquilaminas (cuyo prototipo es el verapamilo), las dihidropiridinas (tipo nifedipino) y las benzotiazepinas (cuyo patrón es el diltiazem).

Los primeros BCC desarrollados presentaban una vida media corta, pero actualmente disponemos de formulaciones de liberación retardada y se han sintetizado fármacos de acción prolongada cuyos efectos persisten 24 horas (amlodipino, lacidipino o manidipino).

La selectividad tisular del fármaco determina los efectos clínicos deseables e indeseables. Las dihidropiridinas son más potentes y selectivas en su acción vascular, mientras que el verapamilo o el diltiazem tienen escasa selectividad, y actúan tanto sobre arteriolas como sobre los miocardiocitos y las células del tejido de conducción cardíaco. Las dihidropiridinas de primera y segunda generación provocan una vasodilatación intensa y rápida y la consiguiente activación de los reflejos barorreceptores con activación del sistema nervioso simpático y el incremento de la frecuencia cardíaca. Las nuevas dihidropiridinas (más vasoselectivas), con inicio de acción gradual y efecto prolongado (como el amlodipino, el lercanidipino y el manidipino), mantienen la acción hipotensora con baja actividad simpática, de manera que se atenúa la taquicardia refleja y el efecto inotrópico negativo.

El verapamilo tiene el mayor efecto crono e inotrópico negativo. El diltiazem parece tener efectos intermedios, ya que origina menor vasodilatación y menos respuesta simpática, y presenta actividad cronotropa negativa media e inotropa negativa escasa. Tanto el verapamilo como el diltiazem influyen en la actividad del nodo auriculoventricular.

El efecto hipotensor de los BCC está asociado a una mejora de la vasorrelajación dependiente del endotelio, lo que sugiere que no solo son eficaces antihipertensivos, sino que también son capaces de mejorar la disfunción endotelial asociada a la HTA a través de diferentes mecanismos; de forma indirecta, al reducir la

acción de agentes vasoactivos como endotelina, angiotensina II y tromboxano A2, que pueden participar en la disfunción endotelial antagonizando la acción vasodilatadora del óxido nítrico. Por otra parte, los BCC pueden aumentar la disponibilidad de óxido nítrico actuando sobre su síntesis y disminuyendo su degradación.

La administración de BCC en pacientes hipertensos con función renal normal es capaz de inducir vasodilatación renal y de facilitar la diuresis y la natriuresis, sin estimular el sistema renina-angiotensina. Diversos estudios indican que los BCC pueden ser renoprotectores, retardando la progresión de la insuficiencia renal y de la nefropatía diabética. Parte de estos efectos derivan de la reducción de la vasoconstricción de las arteriolas glomerulares. El efecto natriurético de los BCC por acción tubular directa puede también ser beneficioso en la corrección del defecto renal en el manejo del sodio.

En todos los ensayos clínicos realizados hasta el momento, se ha podido demostrar que los BCC tienen efectos neutros sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico y que no alteran los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Son útiles en los hipertensos con enfermedad arterial periférica y vasculopatía cerebral, tienen propiedades antianginosas y revierten la hipertrofia cardíaca y el remodelado vascular. Diversos estudios constatan que podrían retrasar la progresión de las lesiones ateroscleróticas. En la tabla 3 se expresan sus interacciones y efectos adversos.

Tabla 3. Efectos adversos e interacciones de los antagonistas del calcio

Antagonistas del calcio	
Efectos adversos	Interacciones
<ul style="list-style-type: none"> • Dihidropiridinas: <ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Edemas de extremidades inferiores - Rubor facial - Cefaleas - Mareos - Hipotensión • Diltiazem y verapamilo: <ul style="list-style-type: none"> - Estreñimiento - Insuficiencia cardíaca - Hipotensión - Trastorno de la conducción auriculoventricular - Cefaleas - Mareos - Edemas en extremidades inferiores - Bradicardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentan su eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Ranitidina (diltiazem) - Cimetidina (verapamilo) - Zumo de pomelo (efecto dihidropiridínico) • Disminuyen la eficacia del verapamilo: <ul style="list-style-type: none"> - Rifampicina - Fenobarbital - Fenitoína - Diclofenaco • Disminuyen la eficacia del diltiazem: <ul style="list-style-type: none"> - Carbamacepina • El verapamilo, el diltiazem y el nicardipino aumentan los niveles de ciclosporina • El verapamilo y el diltiazem aumentan los niveles de teofilina, digoxina, quinidina y sulfonilureas

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE LA ANGIOTENSINA

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son fármacos seguros y eficaces para reducir la presión arterial (PA), disminuyen la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca y retrasan la progresión de la enfermedad renal en pacientes con o sin diabetes.

Los IECA producen un bloqueo competitivo de la enzima convertidora de la angiotensina (enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II), de manera que reducen los niveles plasmáticos de angiotensina II. Esta reducción explica su acción hipotensora, ya que la angiotensina II es un potente vasoconstrictor arteriovenoso, aumenta el tono simpático y libera vasopresina y aldosterona. Además, la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina impide la degradación de las cininas, que son potentes vasodilatadoras y aumentan la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras (E2 y F2) y óxido nítrico. Las cininas son responsables de algunas de sus reacciones adversas (tos, reacciones cutáneas o angioedema). El óxido nítrico y las prostaglandinas son, además, potentes antiagregantes y exhiben propiedades antimitogénicas, con lo que inhiben la proliferación celular.

Diversos metaanálisis demuestran que los IECA tienen un efecto superior al del resto de los fármacos para disminuir la masa ventricular izquierda para una misma reducción de PA.

Los IECA aumentan el flujo sanguíneo renal, pero no modifican la velocidad de filtración glomerular. Además, incrementan el coeficiente de filtración glomerular e inhiben el crecimiento de las células mesangiales.

Los IECA son los que obtienen mayor reducción de la excreción urinaria de albúmina, tanto en el rango de la microalbúmina como en el de la albúmina franca, efecto que depende de la dosis. En el estudio MICRO-HOPE, el ramipril ha demostrado ser capaz de reducir la microalbúmina en normotensos diabéticos.

El resultado de todos estos efectos es un enlentecimiento del progreso del daño renal del paciente hipertenso.

Los IECA no modifican los niveles basales de glucosa ni la tolerancia a esta en los diabéticos, pero reducen la resistencia a la insulina y aumentan la captación de glucosa por el músculo esquelético, de forma que mejoran el control de la glucemia. No modifican el perfil lipídico y a veces pueden incluso elevar la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Producen natriuresis y disminuyen la excreción renal de potasio contrarrestando la hipopotasemia producida por tiazidas y diuréticos de asa.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular, mayores de 55 años y con antecedentes de episodios cardiovasculares o diabéticos con algún factor de riesgo añadido, disminuyen la morbimortalidad cardiovascular y total incluso en ausencia de HTA.

En la tabla 4 se expresan sus interacciones y efectos adversos.

Tabla 4. Efectos adversos e interacciones de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

IECA	
Efectos adversos	Interacciones
- Tos	• Hiperpotasemia con diuréticos
- Hipotensión	ahorradores de potasio o pacientes con insuficiencia renal
- Erupciones cutáneas	• Disminuyen su eficacia:
- Ageusia	- Antiinflamatorios no esteroideos
- Insuficiencia renal aguda (estenosis bilateral de las arterias renales)	- Antiácidos
- Icteria colostática	- Comida (captopril)
- Edema angioneurótico	• Aumentan los niveles de litio
- Pancreatitis	• Aumentan la sensibilidad de alopurinol
- Discrasias sanguíneas	• El propanolol disminuye la biodisponibilidad de enalapril y lisinopril
- Aumento de la mortalidad fetal	

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) actúan inhibiendo selectivamente los receptores AT₁ de la angiotensina II. La eficacia de los ARA II es similar a la de otros antihipertensivos y sus efectos son independientes de la edad, el sexo o la raza.

Disminuyen las resistencias vasculares periféricas manteniendo, o incluso rebajando, el gasto cardíaco. Reducen notablemente los niveles plasmáticos de aldosterona y catecolaminas.

Desde el punto de vista bioquímico, no alteran los niveles plasmáticos de lípidos, glucosa o creatinina.

Respecto al funcionamiento renal, aumentan el flujo de sangre sin modificar la filtración glomerular, incrementan el volumen de orina y la excreción renal de sodio y disminuyen la proteinuria dependiendo de la dosis.

Tienen un excelente perfil de seguridad. La incidencia de efectos adversos atribuibles es casi similar a la del placebo.

Los ARA II están especialmente indicados en hipertensos con diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca.

ca, retinopatía y vasculopatía periférica y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tomando como base los resultados del estudio PRIME (IDNT e IRMA 2), se ha establecido la indicación de ARA II para el tratamiento de la nefropatía diabética incluso en pacientes no hipertensos.

En la tabla 5 podemos ver sus interacciones y efectos adversos.

Tabla 5. Efectos adversos e interacciones de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)

ARA II	
Efectos adversos	Interacciones
- Astenia - Cefalea - Mareo - Dolores musculoesqueléticos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentan su eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Diuréticos tiazídicos - Atenolol • Disminuyen su eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Fluconazol - Rifampicina - Indometacina • Pueden aumentar los niveles de litio • Pueden aumentar los niveles de potasio inducidos por diuréticos ahorradores de potasio

ALFABLOQUEANTES

Actualmente se dispone de un alfabloqueante específico de los receptores α_1 postsinápticos (la doxazosina), que produce disminución en las resistencias periféricas.

Tienen una acción favorable sobre el perfil lipídico, pues producen un descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos y un aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y mejoran la resistencia a la insulina. No interfieren en los niveles séricos de potasio ni de ácido úrico. Una de las indicaciones de estos fármacos es la hiperplasia benigna de próstata, que se presenta con frecuencia en los hipertensos de edad avanzada.

Se reservan como fármacos de tercer o cuarto escalón en asociación con diuréticos, IECA, ARA II, antagonistas del calcio o BB.

Entre los efectos adversos está la aparición de hipotensión ortostática al inicio del tratamiento, que es más frecuente en ancianos y en diabéticos con neuropatía autonómica y que puede resultar peligrosa en coronarios y enfermos con isquemia cerebral.

En la tabla 6 se expresan sus interacciones y efectos adversos.

Tabla 6. Efectos adversos e interacciones de los alfa-1 bloqueantes

Alfa-1 bloqueantes	
Efectos adversos	Interacciones
<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión con las primeras dosis - Inestabilidad - Palpitaciones - Retención hidrosalina - Cefaleas - Somnolencia - Astenia - Efectos anticolinérgicos - Priapismo - Incontinencia urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> - La prazosina puede disminuir el aclaramiento del verapamilo

HIPOTENSORES CENTRALES

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos centrales (clonidina, metildopa y guanfacina) producen disminución del tono simpático central y condicionan un efecto inhibitorio sobre las células simpáticas del núcleo solitario. Otra nueva familia de antihipertensivos de acción central que actúa específicamente sobre receptores localizados en el área rostral ventrolateral del bulbo, donde los receptores alfa-2 son menos abundantes, son los agonistas selectivos de los receptores imidazolínicos (rimelmidina y moxonidina).

La metildopa es el derivado alfa-metilado de la dopa, precursor natural de la dopamina y de la noradrenalina. Actualmente, se considera que su mecanismo de acción se basa en la formación de metilnoradrenalina y de metiladrenalina, que actúan no como falsos transmisores, sino como potentes agonistas de los receptores alfaadrenérgicos tipo 2 centrales. También actúa sobre el sistema renina-angiotensina, disminuyendo los niveles de renina plasmática. No induce bradicardia y el gasto cardíaco apenas se modifica. Es capaz de reducir las demandas miocárdicas de oxígeno e induce regresión de la hipertrofia ventricular izquierda independientemente de los cambios de la PA. No altera el flujo plasmático renal, pero induce retención sódica. La metildopa no afecta a la sensibilidad a la insulina ni al perfil lipídico. En la actualidad se utiliza principalmente en el tratamiento de la HTA del embarazo.

La moxonidina es un agonista selectivo de los receptores imidazolínicos tipo 1 del área rostral ventrolateral del bulbo con menor selectividad sobre los receptores alfa presinápticos, con lo que se origina una disminución del tono simpático central y se produce una potente vasodilatación arteriovenosa. No induce cambios sobre la contractilidad ni en el gasto cardíaco. La frecuencia cardíaca se mantiene o disminuye levemente y descienden las demandas miocárdicas de oxígeno. Se ha observado regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en hipertensos tratados con moxonidina, al igual que un in-

cremento de la reserva coronaria. No induce retención hidrosalina y, en administración crónica, produce un descenso de la actividad del eje renina-angiotensina.

Está contraindicada en el embarazo o la lactancia, en pacientes con bradicardia, enfermedad del seno, bloqueo auriculoventricular, angina inestable, insuficiencia cardíaca grave o insuficiencia renal grave. No modifica el perfil glucémico, los parámetros hematológicos o el balance hidroelectrolítico y parece influir positivamente en la sensibilidad a la insulina.

Cuando se necesitan tres o más fármacos para alcanzar las PA objetivo, es una opción el empleo de alfa2-adrenérgicos y de moduladores del receptor de la imidazolina I².

Sus efectos secundarios e interacciones se expresan en la tabla 7.

Tabla 7. Efectos adversos e interacciones de los simpaticolíticos de acción central

Simpaticolíticos de acción central	
Efectos adversos	Interacciones
- Insomnio	• Aumentan su eficacia:
- Cefalea, fiebre	- Diuréticos tiazídicos y atenolol
- Sequedad de boca	• Disminuyen su eficacia:
- Hipotensión ortostática	- Fluconazol, rifampicina e indometacina
- Bradicardia	• Pueden aumentar los niveles de litio

PUNTOS CLAVE

- La reducción de la morbimortalidad cardiovascular se relaciona con la magnitud de la reducción de PA y no con la clase de antihipertensivo utilizado.
- En la elección del antihipertensivo se tendrá en cuenta la presencia de comorbilidades para ajustar el tratamiento a cada paciente.
- El control de la HTA es más difícil de lograr en la DM; la mayoría de los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos recibieron tratamiento combinado.
- Debido al mayor efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en la excreción urinaria de proteínas, parece razonable que el tratamiento combinado incluya un IECA o un ARA II, evitando la combinación de ambos.
- Los diuréticos tiazídicos y análogos son útiles y se utilizan frecuentemente en combinación con ARA II.
- Los BCC han mostrado su eficacia, especialmente cuando se combinan con un ARA II.
- Los BB, aunque pueden afectar a la sensibilidad insulínica, son útiles para el control de la HTA en tratamiento combinado, en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.
- Los BB y los diuréticos tiazídicos podrían no considerarse como primera opción porque pueden empeorar la resistencia a la insulina y conducir a la necesidad de incrementar la dosis o el número de antidiabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-6.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32:3-15.