

# Evaluación y manejo actual de la hipertensión arterial esencial

Alain Jasaf Bautista Ramírez, Germán Enrique Pérez R.

## RESUMEN

*La apreciación médica sobre la presión arterial ha evolucionado en el tiempo desde considerar que toda elevación de la presión arterial obedecía a una enfermedad subyacente cuyo tratamiento las reduciría per se, hasta considerar que su aumento era una inexorable demostración del paso del tiempo y que por tanto no era necesario tratarlo.*

*Ahora sabemos que su presencia condiciona el desarrollo de enfermedad cardiovascular con una relación persistente, incluso al ajustar otros factores como edad, género y sexo. Su diagnóstico oportuno y su adecuado tratamiento son piedra angular de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular en general y del ataque cerebro vascular en particular.*

*Es necesario identificar y mantener el papel que al neurólogo compete en el manejo de la presión arterial y en el control de los factores de riesgo de la enfermedad cerebro vascular. Este escrito hace énfasis en el diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial y de su relación con la enfermedad cerebro vascular al tenor de reciente evidencia clínica. (Acta Neurol Colomb 2003;19:69-74)*

**Palabras claves:** hipertensión arterial, enfermedad cerebro vascular, inhibidores ECA, diuréticos, ataque cerebro vascular, AIT, ensayos clínicos controlados.

## SUMMARY

*The medical appreciation for hypertension has evolved over the years, from considering that every increase in blood pressure obeyed to an underlying disease that reduced to its treatment, to considering that its increase was an inexorable demonstration of time passing by, and therefore it was not necessary to treat it,*

*Now we know that its presence conditions the development of cardiovascular diseases with a persistent relationship, even when considering other factors such as age, gender, and race. Its opportune diagnosis and suitable treatment are key elements of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in general and of stroke in particular.*

*Its necessary to identify and maintain the role that the neurologist is responsible for in handling blood pressure and in the control of risk factors in cerebrovascular diseases. This writing emphasizes in the diagnosis and handle of arterial hypertension and its relationship with stroke due to the recent clinical evidence. (Acta Neurol Colomb 2003;19:69-74)*

**Key words:** arterial hypertension, stroke, ACE inhibitors, clinical trial, TIA.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) y la edad son los factores de riesgo más importantes en la enfermedad cerebrovascular (ECV). De los factores de riesgo modificables, la presión arterial elevada es el más importante, la relación entre aumento de la presión arterial y ECV permanece virtualmente sin cambios después de ajustar otros factores de riesgo como los niveles de colesterol, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la historia previa de enfermedad cardiovascular (1). La ECV fue, de acuerdo a la OMS, la segunda causa de muerte en 1990; y se espera que para el año 2020 junto con la enfermedad coronaria sean las causas más importantes de pérdida de años saludables de vida (2). La HTA es también factor de riesgo para IAM, falla renal, falla cardíaca congestiva, aterosclerosis progresiva y demencia vascular.

Diversos estudios clínicos han demostrado una reducción en la incidencia de la ECV, del IAM y de la falla cardíaca en los hipertensos que reciben tratamiento adecuado (3).

Con frecuencia se considera que el neurólogo debe manejar la ECV aguda y hasta sus secuelas, pero

Recibido: 20/05/2003. Aprobado: 27/05/2003

Dr. Alain Jasaf Bautista Ramírez: Estudiante de tercer año Posgrado en Medicina Interna; Germán Enrique Pérez R.: Profesor. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: Dres. AJ Bautista, GE Pérez. e-mail: alainjasaf@yahoo.com - genperom@yahoo.com

que el manejo de su prevención primaria y secundaria se ajusta más al ámbito del cardiólogo, del internista o del médico general. De otro lado los pacientes, sus familiares y las condiciones actuales del ejercicio profesional parecen cada día más interesados en una atención integral, que brinde soporte al enfermo, y no solo en lo biológico. En este orden de ideas es fundamental que los neurólogos actualicen y mejoren las pautas para el diagnóstico y tratamiento de la HTA, colaborando así en la reducción de la carga económica y social que genera la ECV.

#### ANTECEDENTES

La relación entre presión arterial y desarrollo de eventos cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. Las comunidades, en especial, las industrializadas, experimentan un aumento progresivo y continuo de la presión arterial (PA) de hombres y mujeres que comienza en la adolescencia y se mantiene hasta los 70-80 años, si bien la intensidad del incremento entre los 50 y 80 es mayor en las mujeres. En Colombia el estudio de Factores de Riesgo (1999) halló una prevalencia para HTA del 12.3%, que parece un poco baja para un promedio del 20% en otros países (con extremos del 73,9% en mujeres afroamericana y del 1% en blancas caucásicas) (4-6). Para individuos de 40-69 años, cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica o de 10 mmHg en la presión diastólica duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular (7) Muchos pacientes con presión arterial normal (<130/85mmhg) y normal alta (130-139/85-89 mmHg) progresarán a hipertensión arterial durante un periodo de cuatro años. La tasa de aparición de HTA aumenta con la edad, de tal manera, que en los normotensos al llegar a los 65

años el riesgo de desarrollarla cambia del 17.5% al 25.5% y en las personas con PA normal alta pasa del 37.3% al 49.7% (8). El riesgo durante toda la vida de desarrollar HTA para las personas normotensas (<140/90 mmHg) entre los 55 y 65 años es del 90% (9).

La reciente aparición del estudio ALLHAT (diciembre del 2002), que parece posicionar a los diuréticos como terapia farmacológica de primera línea en el tratamiento de la HTA, la publicación del séptimo comité norteamericano (JNC) sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la HTA, la aparición de las guías elaboradas por la sociedad europea de hipertensión y cardiología, la propuesta de crear (JNC-7) la categoría de pre-hipertensión y la evidencia de que apenas el 54% de los hipertensos reciben tratamiento y de que solo el 28% obtienen niveles adecuados de presión arterial, invitan a una rápida revisión de las pautas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (10-12) para establecer algunas guías de fácil manejo en la práctica neurológica cotidiana.

#### EVALUACION

Realizar una toma precisa de la presión arterial es el primer y más importante paso en el diagnóstico de la HTA. Debe usarse un brazalete de tamaño adecuado al brazo paciente y éste debe permanecer en reposo, en un ambiente tranquilo, por lo menos durante cinco minutos antes de la toma, es indispensable realizar dos tomas (o determinaciones) separadas por dos minutos y sus resultados deben promediarse para llegar a una conclusión. La elevación inicial debe ser confirmada en al menos dos visitas subsiguientes durante un periodo de una semana o más; cifras mayores o iguales a 140/90 mmHg son diagnósticas de

hipertensión arterial en personas sanas y valores mayores de 130/80 mmHg confirman el diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal y proteinuria (13,14).

La evaluación inicial del paciente con hipertensión documentada tiene tres objetivos: conocer el estilo de vida e identificar otros factores de riesgo cardiovascular o desórdenes concomitantes que puedan afectar el pronóstico y el tratamiento, identificar (en cuanto posible) las causas de HTA y reconocer la presencia de lesión en los denominados órganos blanco (Tabla 1).

Los datos necesarios se adquieren a través de la historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio. El examen físico debe incluir: la palpación del tiroides, el examen cardiopulmonar; la palpación abdominal buscando masas, pulsación aórtica anormal, etc. Deben explorarse los pulsos pedios, femorales y realizar una auscultación carotídea, femoral y abdominal. El examen neurológico debe incluir una fundoscopia, y es indispensable determinar peso y talla para calcular el índice de masa corporal (IMC).

Las pruebas de laboratorio indispensables antes de iniciar tratamiento incluyen un electrocardiograma (EKG), un uroanálisis, una glicemia en ayunas, un hemocrito, el potasio y el calcio séricos, la creatinina y el perfil lipídico completo (colesterol total, HDL, triglicéridos) para poder calcular el LDL.

#### TRATAMIENTO

El objetivo primario del tratamiento de la HTA es prevenir la enfermedad cardiovascular y la muerte y no solamente controlar las cifras de presión arterial (15).

El tipo de tratamiento se escoge de acuerdo a la presencia o ausencia de daño de órgano blanco, diabetes mellitus y demás factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 1. Objetivos de la evaluación inicial en el paciente hipertenso

<p>Otros factores de riesgo cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Obesidad IMC&gt;30</li> <li>• Inactividad física</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• D M</li> <li>• Microalbuminuria o TFG&lt;60 ml/min</li> <li>• Edad (&gt;55 años hombres y &gt;65 años mujeres).</li> <li>• Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombres &lt;55 años o mujeres&lt;65 años).</li> </ul>
<p>Causas identificables de HTA</p> <p>Apnea del sueño</p> <p>Aldosteronismo Primario</p> <p>Coartación de aorta</p> <p>Drogas que induzcan HTA (COX<sub>2</sub>, Aines, anticonceptivos, ciclosporina etc.)</p> <p>Enfermedad Renal Crónica</p> <p>Enfermedad Renovascular</p> <p>Enfermedad Tiroidea o Paratiroidea</p> <p>Síndrome de Cushing</p> <p>Terapia crónica con esteroides</p>
<p>Lesión en órgano blanco</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corazón                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>- Angina o IAM previo.</li> <li>- Revascularización previa</li> <li>- Falla cardiaca</li> </ul> </li> <li>• Cerebro                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACV o AIT</li> </ul> </li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Enfermedad arterial periférica</li> <li>• Retinopatía hipertensiva</li> </ul>

En los hipertensos sin diabetes mellitus o evidencia de daño de órgano blanco, la presión arterial debe llegar a cifras menores a 140/90 mmHg, para hipertensos con diabetes o enfermedad renal la meta deben ser cifras menores a 130/80 mmHg según la más reciente recomendación del JNC 7. La Fundación Norteamericana del riñón recomienda que la presión arterial sea menor a 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal y con proteinuria menor de 1g/día y que aquellos con proteinuria mayor de un 1g/día obtengan una presión arterial menor a 125/75 mmHg. En pacientes afroamericanos las metas son iguales. (16). La Tabla 2 presenta las diferentes metas propuestas para los pacientes hipertensos (17-19).

Teniendo las metas o cifras ideales de presión arterial según la condición clínica de cada paciente puede intentarse una clasificación por estadios, ya que cada estadio tiene un tratamiento diferente. El JNC 7 y las guías Europeas 2003 crearon un nuevo estadio llamado prehipertensión y los estadios 2 y 3 anteriores se fusionaron.

Todos los tratamientos deben partir de la adopción de un estilo saludable de vida que incluye reducción de peso para obtener un IMC entre 18.5-24.9; una disminución en la ingesta diaria de sodio menor de 100 mEq/L, actividad física 30 min/día o de una hora tres veces a la semana, moderación en el consumo de alcohol (menor de una onza o 30 ml de etanol cada día) y una dieta rica en frutas, vegetales y productos bajos en grasas especialmente saturadas (dieta DASH). En general, si no hay una indicación perentoria, la terapia farmacológica inicial es un diurético tiazídico por su bajo costo y adecuado efecto antihipertensivo. Todos los antihipertensivos (diuréticos, IECA y calcioantagonistas) producen efectos comparables cuando se trata de disminuir la presión arterial, sus diferencias radican en lo que se denomina valor agregado, que en esencia es la diferente prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardio y cerebro vascular (7, 20-22).

El HOPE fue un estudio de prevención secundaria en personas de alto riesgo (diabetes e hipertensión y al menos otro factor de riesgo) que demostró la utilidad del

Tabla 2. Diferentes metas propuestas para el tratamiento de hipertensos según su condición clínica.

Guía/ Entidad	HTA sin complicación	Sin DOB o ECV clínica; al menos un factor de riesgo clínico excluyendo diabetes	Diabetes mellitus
JNC 7	<140/90mmHg	<140/90mmHg	<130/80mmHg
Guías europeas 2003			<130/80mmHg
Fundación Norteamérica (Nacional) del Riñón (17)			<130/80mmHg
Asociación Americana de Diabetes (18)			<130/80mmHg
Colegio Americano de Médicos (19)			<135/80mmHg
DOB: Daño de órgano blanco		ECV: Enfermedad cardiovascular	

ramipril (un IECA) en pacientes sin falla ventricular o insuficiencia cardíaca a pesar de una reducción moderada en las cifras de presión arterial. Los beneficios del medicamento se apreciaron al terminar el primer año de tratamiento y se mantuvieron incluso al quinto, de tal manera que al tratar 1.000 pacientes con ramipril se previenen en promedio 150 eventos en 70 pacientes. En estudio llamó la atención el mejor resultado en los diabéticos y la menor tasa de aparición en el brazo activo (23). El estudio LIFE realizado en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda sin evidencia de enfermedad cardiovascular o cerebro vascular en los seis meses anteriores al ingreso en el protocolo, halló una reducción en el desenlace compuesto por muerte, ACV o IAM mayor que el obtenido con el tratamiento estándar con betabloqueadores y que la reducción del 25% en recidiva de ACV era superior a la esperada con la sola reducción de las cifras tensionales, de igual manera halló menor morbimortalidad por diabetes mellitus que el estudio HOPE (24). EL PROGRESS, un ensayo clínico de prevención secundaria en pa-

Tabla 3. Propuestas de diagnóstico y clasificación de la hipertensión arterial, según diferentes organismos.

JNC 7 Categoría de la presión	JNC 6 Guías Europeas 2003 Categoría de la presión	PAS (mm Hg)	y/o	PAD (mm Hg)
Normal	Optima	< 120	Y	< 80
Prehipertensión		120-139	o	80-89
—	Normal	< 130	Y	< 85
—	Normal Alta	130-139	o	85-89
Hipertensión:	Hipertensión:			
Estadio 1	Estadio 1	140-159	o	90-99
Estadio 2		>/= 160	o	>/= 100
—	Estadio 2	160-179	o	100-109
—	Estadio 3	>/= 180	o	>/= 110

Tabla 4. Número necesario a tratar o NNT en tres ensayos clínicos controlados, con terapia antihipertensiva.

Ensayo clínico	ACV	IAM	MCV	ACV - IAM - MCV	FC y MCV
HOPE (RAMIPRIL)	67	42	50	26	
LIFE (LOSARTAN)	61		27		28
PROGRESS	17			14	

cientes hipertensos o no que hubieran tenido un ACV o un ataque isquémico transitorio (AIT) demostró que la combinación reducía de

manera más efectiva la presión arterial, que sólo el inhibidor ECA y que esta reducción se presentaba tanto en los hipertensos como en

Tabla 5. Indicaciones del JNC 7 para el manejo de la hipertensión en adultos con 18 años o más.

Clasificación	Modificación del estilo de vida	Terapia farmacológica inicial	
		Sin indicación perentoria	Con indicación perentoria
Normal	Fomentar- Estimular		
Pre-hipertensión	SI	Sin terapia farmacológica	Drogas para las indicaciones perentorias.
Estadio 1 Hipertensión	SI	Diuréticos tipo tiazida para la mayoría; Se puede considerar IECA, betabloqueador, calcioantagonista, o combinación.	Drogas para las indicaciones perentorias; otras drogas antihipertensivas (diuréticos, IECA, b-RA, betabloqueador y calcioantagonistas si es necesario).
Estadio 2 Hipertensión	SI	Combinación de dos drogas para la mayoría (usualmente tiazida e IECA o b- RA o betabloqueador o calcioantagonista).	Drogas para las indicaciones perentorias; otras drogas antihipertensivas (diuréticos, IECA, b-RA, betabloqueador y calcioantagonistas si es necesario).

los normotensos; la reducción del 28% en las tasas de recurrencia de enfermedad vascular cerebral fue significativa en los pacientes que recibieron la medicación (fueran o no hipertensos) y de manera sorprendente no lo fue en quienes sólo recibieron el IECA.

Ambos estudios permiten afirmar que reducción en las cifras de presión arterial beneficia a los hipertensos y a los normotensos y que la asociación de un diurético con un IECA producen las mejores reducciones en recidiva de ACV. El análisis de subgrupos del estudio PROGRESS permitió establecer que al reducir la tasa de nuevos ataques cerebro vasculares se disminuía la frecuencia de demencia vascular y de deterioro cognoscitivo asociados. Estos ensayos clínicos a gran escala permiten recomendar el uso de inhibidores IECA y de diuréticos como paso inicial en los paciente de alto riesgo para recidiva de enfermedad cerebro vascular, pero especialmente en quienes tengan hipertensión arterial (25, 26). La Tabla 4 presenta los diferentes NNT en tres de los estudios mas importantes de terapia farmacológica antihipertensiva y las Tablas 2, 5 y 6 resumen las principales indicaciones del manejo de la hipertensión arterial.

Algunos investigadores han intentado relacionar los niveles de reducción de la presión arterial y el riesgo de recidiva de la enfermedad cerebro vascular mediante estudios de cohortes en los cuales parece existir un menor riesgo a mayor reducción de las cifras tensionales, como lo había sugerido un meta-análisis previo en terapia antihipertensiva (27, 28). Existe una gran controversia sobre si la reducción en la recidiva de enfermedad cerebro vascular es solo un efecto de su reducción en la presión arterial o si el efecto es un condición intrínseca de los IECA más allá

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento antihipertensivo en situaciones especiales.

Indicación perentoria	Terapia inicial.opciones
Falla cardiaca	Diurético tipo tiazida, betabloqueador, IECA, b-RA. antagonista del la aldosterona
Post IAM	betabloqueador, IECA, b-RA. antagonista del la aldosterona
Alto riesgo de CV	Diurético tipo tiazida, betabloqueador, IECA, Calcioantagonista
Diabetes	Diurético tipo tiazida, betabloqueador, IECA, b-RA, Calcioantagonista
Enfermedad renal crónica	IECA ,b-RA
Prevención de ACV recurrente	Diurético tipo tiazida, IECA.
b-RA= bloqueador del receptor de la angiotensina; CV=enfermedad cardiovascular	

de su efecto antihipertensivo y relacionado con su acción antiinflamatoria, antiplaquetaria y antiaterogénica, efecto se sin duda varía de un agente a otro (29-31).

CONCLUSIONES

Cualquiera sea la acción de los IECA lo que parece cierto con la evidencia disponible es que la reducción de la presión arterial disminuye la frecuencia de recidiva de la enfermedad cerebro vascular, que esta reducción beneficia a los hipertensos e incluso a los normotensos y que los niveles alcanzados con los nuevos agentes disminuyen, en promedio 25-30% el riesgo de nuevos ataques y el deterioro cognoscitivo y demencial con ellos asociado. Hay suficiente evidencia para recomendar que con los cambios en el estilo de vida y la dieta, se implante la terapia antihipertensiva con un diurético y un inhibidor IECA, reduciendo de manera costo efectiva la recidiva de la enfermedad cerebro vascular y la morbimortalidad con ella asociada.

REFERENCIAS

1. Internacional Society of Hypertension (ISH): Statement on Blood Pressure Lowering and Stroke Prevention. *J Hipertensión* 2003;21:651-663.
2. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
3. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
4. van de Hoogen P, Feskens E, Nagelkerke A. The relation between blood pressure and mortality due to Coronary Heart Disease among men of different parts of the world. *New Engl J Med* 2000;348:1-8
5. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo- ENFREC II. Serie de documentos Técnicos. Serie 007. Bogotá: Ministerio de Salud-Colombia 2000; II: 32-38
6. Pignone M, Mulrow C. Using cardiovascular risk profiles to individualise hypertensive treatment. *BMJ* 2001;322:1164-1166.
7. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data

- for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
8. **Vasan RS, Larson MG, Leip P.** Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
  9. **Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino R, Levy D.** Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
  10. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in High-risk Hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
  11. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
  12. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
  13. **Garg J, Messerli A, Bakris G.** Evaluation and Treatment of Patients with Systemic Hypertension. Clinician Update. *Circulation* 2002; 105:2458-2461).
  14. **Staessen J, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH.** Essential Hypertension. Seminar. *Lancet* 2003;361:1629-41.
  15. **August P.** Initial Treatment of Hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:610-617.
  16. **Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al.** Management of High Blood Pressure in African Americans. Consensus Statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med* 2003;163:525-541.
  17. **Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al.** Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-661.
  18. **American Diabetes Association.** Treatment of Hypertension in adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S80-82. Suppl 1.
  19. **Vijan S, Hayward R.** Treatment of Hypertension in Type Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med* 2003;138:593-602.
  20. **Staessen JA, Wang J, Thijs L.** Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 march 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-1076.
  21. **Psaty B, Lumley T, Furberg C, et al.** Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. A Network Meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-2544.
  22. **Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.** For the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
  23. **The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
  24. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.** for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
  25. **PROGRESS Collaborative Group.** Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-1075.
  26. **PROGRESS Collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
  27. **Friday G, Alter M, Lai SM.** Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence. *Stroke* 2002;32:2652-2657.
  28. **Anderson C.** Blood Pressure-lowering for secondary prevention of stroke: ACE inhibitors Is the Key. *Stroke* 2003;34:1333-1334.
  29. **Path P.** Blood Pressure-lowering for secondary prevention of stroke: ACE inhibitors Is Not the Key. *Stroke* 2003;34:1334-1335.
  30. **Davies SM, Donnan GA.** Blood Pressure-lowering for secondary prevention of stroke: mechanism Uncertain. *Stroke* 2003;34:1335-1336.