

COMPARACIÓN DE LA COMBINACIÓN HIDROCLOROTIAZIDA/BISOPROLOL CON ENALAPRIL/AMLODIPINA EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO CONTROLADA

Pedro José Fuenmayor, Jeiv Vicente Gómez

RESUMEN: La hipertensión arterial afecta aproximadamente 50 millones de individuos en Estados Unidos de América y un mil millones de individuos en el resto del mundo, afectando de un 15 % a 30 % de la población mundial, y es uno de los factores predictivos de enfermedad cardiovascular más importantes, por lo tanto su control es indispensable. Este estudio comparó la acción antihipertensiva de la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol con la combinación enalapril/amlodipina en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial no controlada. **Métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes hipertensos con edades comprendidas entre 30 y 65 años con diagnóstico de hipertensión arterial con o sin tratamiento. Fueron distribuidos en dos grupos de 10 pacientes; uno recibió tratamiento con hidroclorotiazida/bisoprolol y el otro con enalapril/amlodipina bajo un protocolo de ajuste de dosis según metas de PA para 4 semanas. **Resultados:** Ambas combinaciones redujeron significativamente los valores de presión arterial a las 4 semanas ($P < 0,0001$). Sin embargo, el efecto antihipertensivo de la combinación hidroclorotiazida/Bisoprolol fue superior para la reducción de la presión diastólica ($P = 0,025$), y el alcance de la meta de 120/70 mmHg (90 % vs. 50 %). **Conclusión:** La utilización de la combinación hidroclorotiazida / bisoprolol tiene mayor número de beneficios que los observados con la combinación enalapril / amlodipina en el manejo de la hipertensión arterial no controlada.

Palabras clave: Hipertensión, Hidroclorotiazida, Bisoprolol, Enalapril, Amlodipina, Ensayo Clínico.

ABSTRACT: The High Blood Pressure affects around 50 millions people in the EE.UU of America and a thousand million people all around the world, affecting 15 % to 30 % of the world's population, and is one of the most important predictive factors of cardiovascular disease; therefore its control is essential. This study compared the antihypertensive action of the combination Hydrochlorothiazide/Bisoprolol with the combination Enalapril/Amlodipine in patients with uncontrolled High Blood Pressure diagnosis. **Methods:** We performed a randomized, controlled, clinical essay, in patients with High Blood Pressure between 30 and 65 years old, with High Blood Pressure previous diagnosis under treatment or not. They were distributed into two groups of 10 patients each one; one group received Hydrochlorothiazide/Bisoprolol, and the other one, received Enalapril/Amlodipine under a standardized regimen of titration according to BP goals during 4 weeks. **Results:** Both combinations reduced significantly BP values at 4 weeks of treatment ($P = <0.0001$). However, the antihypertensive effect of the combination Hydrochlorothiazide/Bisoprolol was superior in the reduction of diastolic values of BP ($P = 0,025$), and the reach of the 120/70 mmHg goal (90 % vs. 50 %). **Conclusions:** the use of the combination Hydrochlorothiazide/Bisoprolol is related to a higher number of benefits than the use of the combination Enalapril/Amlodipine in the management of patients with uncontrolled High Blood Pressure diagnosis.

Key words: Hypertension, Hydrochlorothiazide, Bisoprolol, Enalapril, Amlodipine, Clinical Essay.

INTRODUCCIÓN

Recibido: 09-07-07.
Aceptado: 12-06-08.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de morbilidad y discapacidad,

catalogándose como una epidemia en muchas partes del mundo. En Venezuela en los actuales momentos las ECV constituyen la primera causa de mortalidad reportada. Esta tendencia se ha mantenido desde el año 1959⁽¹⁾.

La hipertensión arterial sistémica (HTA) como factor de riesgo cardiovascular tiene un papel cada vez más importante por su alto poder predictivo en la morbilidad y mortalidad de las ECV, sumando mayor incidencia de enfermedad isquémica cardíaca, cerebral, renal y vascular en general. La HTA afecta aproximadamente 50 millones de individuos en Estados Unidos de América y un mil millones de individuos en el resto del mundo, afectando de un 15 % a 30 % de la población mundial⁽²⁾. Uno de los factores principales para la aparición de la ECV según el estudio de Framingham, es la edad: a medida que la población envejece la prevalencia de la HTA aumenta, a menos que se tomen medidas preventivas y tratamientos adecuados⁽³⁾. Un individuo que es normotenso a la edad de 55 años tiene un 90 % de posibilidad de estar libre de desarrollar HTA⁽⁴⁾. La relación entre HTA y ECV es consistente e independiente de los otros factores de riesgo cardiovasculares, para el incremento de la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y neuropatía. Para los individuos entre 40 a 70 años de edad, cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica o 10 mmHg en la presión diastólica, duplica el riesgo de ECV⁽⁵⁾. En Venezuela la HTA constituye el principal factor para el desarrollo de cardiopatía isquémica y ECV siendo su prevalencia de 30,4 % según cifras oficiales aportadas por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social para el quinquenio 1998-2002 siendo esta cifra elevada respecto al resto de Latinoamérica⁽¹⁾. En otras regiones latinoamericanas la prevalencia de HTA es: Paraguay 26,8 %, México 26,5 %, Argentina 28,1 %, Brasil 26,8 %, Perú 22 %, Uruguay 33 %⁽¹⁹⁾. En cuanto a la tasa de mortalidad de la HTA con o sin cardiopatía para 1998-2002 fue de 15,2 defunciones por cada 100 000 habitantes en promedio en Venezuela, con un predominio en el sexo femenino (15,6 %) sobre el sexo masculino (14,8 %) lo cual se corresponde a los niveles internacionales⁽⁶⁾.

En este estudio se comparó la acción antihipertensiva y relación costo-beneficio de la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol frente a la combinación enalapril/amlodipina en el manejo de la hipertensión arterial no controlada de San Agustín del Sur, como alternativas de tratamiento farmacológico combinado

en el manejo ambulatorio de esta entidad.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, durante el período comprendido entre el 10 de marzo de 2007 y 8 de junio de 2007. El universo consistió en los pacientes de la Unidad Docente de Medicina Familiar Leonardo Ruiz Pineda II de la población de San Agustín del Sur con edades comprendidas entre 30 y 65 años y la muestra estuvo constituida por aquellos pacientes que acudieron a la consulta de emergencia o consulta de medicina preventiva durante el período mencionado y que cumplieron con los criterios de inclusión. Los **criterios de inclusión** establecidos fueron: 1) Pacientes con diagnóstico de HTA, con o sin tratamiento, con edades comprendidas entre 30 y 65 años cuyas cifras de PA fuesen mayores o iguales a 140/90 mmHg el día de consultar a la Unidad Docente de Medicina Familiar Leonardo Ruiz Pineda II; 2) Pacientes sin diagnóstico de HTA, con edades comprendidas entre 30 y 65 años con cifras de PA mayores o iguales a 140/90 mmHg al momento de consultar y que en un registro diario de presión arterial durante 7 días se obtuviesen valores mayores o iguales a 140/90 mmHg en dos o más tomas. Para la toma de la presión arterial se utilizaron las pautas de la OMS⁽⁷⁾. Los **criterios de exclusión** fueron: 1) Pacientes con edad menor a 30 años, 2) Pacientes con edad mayor a 65 años, 3) Pacientes sin diagnóstico de HTA, con edades comprendidas entre 30 y 65 años cuyas cifras de PA fuesen mayores o iguales a 140/90 mmHg el día de consultar a la Unidad Docente de Medicina Familiar Leonardo Ruiz Pineda II y que en un registro diario de presión arterial durante 7 días no se obtuviesen valores mayores o iguales a 140/90 mmHg en dos o más tomas; 4) Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial secundaria a: estenosis de arteria renal, enfermedad de parénquima renal, coartación de la aorta, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, acromegalia u otra causa.

Diseño operativo

Se procedió a completar un formato de historia clínica a cada paciente, donde se incluían: datos de identificación, antecedentes personales, antecedentes familiares, hábitos psicobiológicos, examen funcional, examen físico y una tabla de control semanal de presión arterial. Para la realización del protocolo de tratamiento y dosificación. Se seleccionó por medio de azar

sistemático el tratamiento para cada paciente utilizando la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol en un grupo de 10 pacientes y la combinación enalapril/amlodipina en un grupo de 10 pacientes. Se hizo entrega del tratamiento respectivo de manera gratuita a cada paciente para un total de 28 días. Las presentaciones disponibles para la combinación bisoprolol/hidroclorotiazida fueron de: 2,5/6,25 mg, 5/6,25 mg y 10/6,25 mg; mientras que para la combinación enalapril/amlodipina fueron de: 2,5/10 mg, 5/10 mg, 5/20 mg. El tratamiento con la combinación seleccionada se inició con la mínima dosis durante 7 días. Cada paciente debía acudir a consulta a los días 7, 14, 21 y 28 de tratamiento para toma ambulatoria de la presión arterial^(8,9) y registro de valores de PA y ajuste de dosis si fuese necesario. Al mismo tiempo se indicaron recomendaciones nutricionales tales como reducción de la ingesta de sodio y alcohol siguiendo las pautas de Sacks y col. (Dieta DASH)⁽¹⁰⁻¹²⁾, la realización de ejercicios aeróbicos regulares (30 minutos de caminata diaria)^(13,14) y cambios del estilo de vida⁽¹⁵⁾.

Se estableció la meta de reducción de presión arterial para las dos primeras semanas por debajo de 140/90 mmHg, y para las dos segundas semanas por debajo de 130/80 mmHg. En caso de no lograr la meta establecida con la mínima dosis durante los siete primeros días, se elevó la dosis a la siguiente presentación del producto y se le administró durante siete días más. Si no se alcanzaba la meta se aumentaba nuevamente la dosis alcanzando de esta forma la dosis máxima del producto.

Los datos obtenidos fueron tabulados y se realizó el análisis estadístico utilizando la prueba t de Student apareado^(16,17).

RESULTADOS

Ambos grupos de pacientes fueron comparables con relación a la edad, la relación hombres/mujeres y las cifras de presión diastólica y media antes del inicio del tratamiento. En la presión sistólica se observó una diferencia significativa ($P = 0,033$) ya que el grupo tratado con hidroclorotiazida/bisoprolol tenía un promedio de PAS antes del inicio del tratamiento mayor que el grupo tratado con enalapril/amlodipina.

La diferencia del promedio de los valores de presión arterial sistólica y media después del tratamiento con ambas combinaciones, no fue estadísticamente significativa ($P = 1$ y $P = 0,11$). Por otro lado que la diferencia del promedio de los valores de presión arterial diastólica fue estadísticamente significativa ($P = 0,025$)

Tabla 1
Variación de valores de PA entre grupos antes del tratamiento

	Hidroclorotiazida /bisoprolol	Enalapril/ amlodipina	P
PS mmHg	169,5	154	0,033
PD mmHg	101	99	0,77
PAM	144,5	117	0,29

PA: presión arterial. PS: presión sistólica. PD: presión diastólica. PAM: presión arterial media.

Tabla 2
Variación de valores de PA para cada grupo de pacientes después del tratamiento

	Hidroclorotiazida /bisoprolol	Enalapril/ amlodipina	P
PS mmHg	121	121	1
PD mmHg	70	74	0,025
PAM mmHg	87	89,67	0,11

PA: presión arterial. PS: presión sistólica. PD: presión diastólica. PAM: presión arterial media.

siendo la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol más efectiva que la combinación enalapril/amlodipina en la disminución de la presión arterial diastólica.

La diferencia del promedio de los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media entre el inicio del tratamiento y las semanas 1, 2, 3 y 4, con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol, fueron estadísticamente significativas (Ver Tabla 3, para valores de P). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la diferencia del promedio de los valores de presión arterial sistólica entre el inicio del tratamiento y la semana 1 con la combinación enalapril/amlodipina ($P = 0,13$). Durante las semanas 2, 3 y 4 de tratamiento con dicha combinación, se observó diferencia significativa en esta variable. Por otra parte, la diferencia del promedio de los valores de presión arterial diastólica y media entre el inicio de tratamiento y las semanas 1, 2, 3 y 4, con la combinación enalapril/amlodipina, fueron estadísticamente significativas (Ver Tabla 4, para valores de P).

Tabla 3
Variación de valores de PA según semana con tratamiento a base de hidroclorotiazida/bisoprolol

Inicio vs.	Valores de P			
	1 ^a semana	2 ^a semana	3 ^a semana	4 ^a semana
PS	0,0014	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
PD	0,0095	0,001	< 0,0001	< 0,0001
PAM	0,001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

PA: presión arterial. PS: presión sistólica. PD: presión diastólica. PAM: presión arterial media.

Tabla 4
Variación de valores de PA según semana con tratamiento a base de enalapril/amlodipina

Inicio vs.	Valores de P			
	1 ^a semana	2 ^a semana	3 ^a semana	4 ^a semana
PS	0,13	0,0012	< 0,001	< 0,0001
PD	0,047	0,039	0,016	0,0007
PAM	0,032	0,0074	0,0011	< 0,0001

PA: presión arterial. PS: presión sistólica. PD: presión diastólica. PAM: presión arterial media.

Con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol, se alcanzaron las metas de reducción de presión arterial para las dos primeras semanas en 9 de 10 pacientes, y para las dos segundas semanas en 9 de 10 pacientes. Con la combinación enalapril/amlodipina, se alcanzaron las metas de reducción de presión arterial para las dos primeras semanas en 7 de 10 pacientes, y para las dos segundas semanas en los 10 pacientes.

Del total de pacientes tratados con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol, sólo 1 (10 %) no alcanzó la meta establecida por el Séptimo Comité de Hipertensión⁽¹⁸⁾ de 120/70 mmHg como valores óptimos de presión arterial, mientras que del total de pacientes tratados con la combinación enalapril / amlodipina, 5 (50 %) no alcanzaron dicha meta.

Para la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol fue necesario realizar un total de 7 ajustes de dosis, 5 en la primera semana de tratamiento, y 1 en las semanas 2 y 3 respectivamente. Por otro lado se puede observar que para la combinación enalapril/amlodipina fue necesario realizar un total de 9 ajustes de dosis, 2 en la primera

semana, 3 en la segunda y 4 en la tercera semana.

De los pacientes tratados con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol se obtuvo control de los valores de presión arterial con dosis mínima en un 50 % de los mismos, con dosis media en un 30 % y con dosis máxima en un 20 %. En cambio, en el grupo de pacientes tratados con la combinación enalapril/amlodipina se obtuvo control de los valores de presión arterial con dosis mínima en un 40 %, con dosis media en un 30 % y con dosis máxima en un 30 %.

Para analizar la variable costo-beneficio se compararon el costo diario, mensual y anual de cada una de las combinaciones utilizadas en este estudio. El precio diario, mensual y anual del tratamiento con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol es menor en relación al costo de la combinación enalapril/amlodipina (ver tablas 5 y 6).

Tabla 5
Precio diario, mensual y anual del tratamiento con hidroclorotiazida/bisoprolol

Presentación (mg/mg)	2,5/6,25	5/6,25	10/6,25
Precio/día	1 857 Bs.	2 071 Bs.	62 130 Bs.
Precio/mes	55 710 Bs.	62 130 Bs.	68 550 Bs.
Precio/año	677 805 Bs.	755 915 Bs.	834 025 Bs.

Tabla 6
Precio diario, mensual y anual del tratamiento con enalapril/amlodipina

Presentación (mg/mg)	2,5/10	5/10	5/20
Precio/día	2 291 Bs.	2 500 Bs.	2 708 Bs.
Precio/mes	68 730 Bs.	75 000 Bs.	81 240 Bs.
Precio/año	836 215 Bs.	912 500 Bs.	988 420 Bs.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos indican que la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol fue efectiva en la disminución de la presión arterial desde la primera semana del tratamiento. Con la combinación enalapril/amlodipina hubo disminución de la presión arterial, sin embargo, fue estadísticamente significativa a partir de la segunda semana de tratamiento. En ese orden de ideas, podemos decir que luego de la utilización de la

Figura 1

Comparación del promedio de presión arterial sistólica durante el tratamiento con hidroclorotiazida/bisoprolol y enalapril/amlodipina

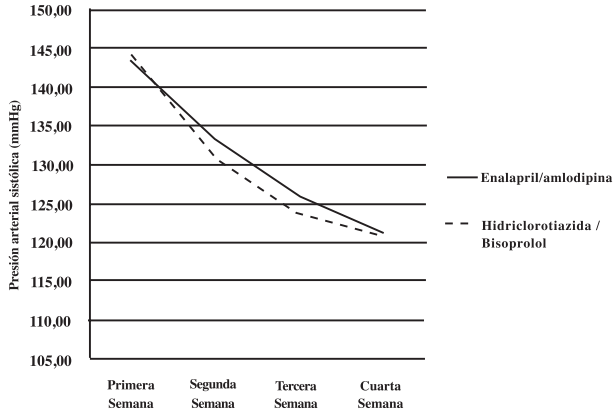


Figura 4

Comparación de utilización de dosis mínima, media y máxima

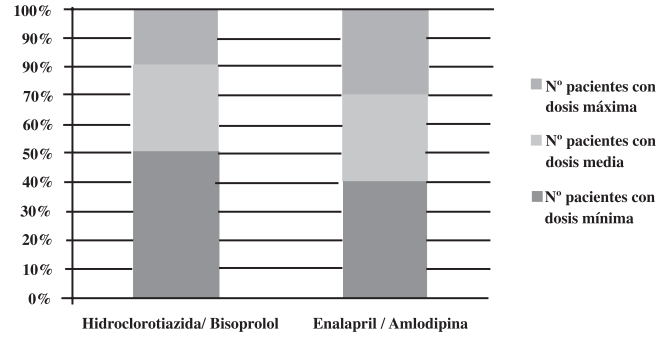


Figura 2

Promedio de la presión arterial diastólica durante el tratamiento con hidroclorotiazida/bisoprolol y enalapril/amlodipina

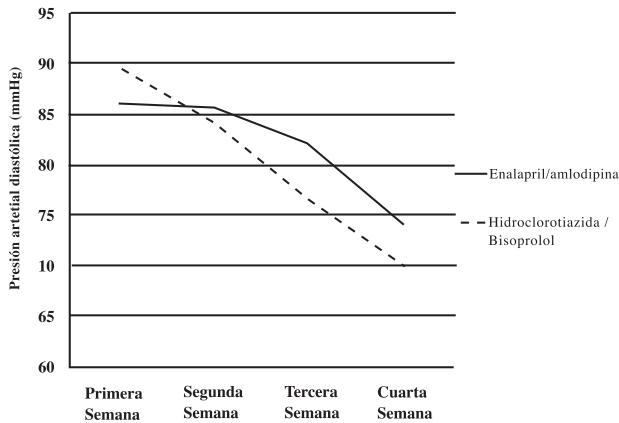


Figura 5

Número de pacientes con ajustes de dosis por semana

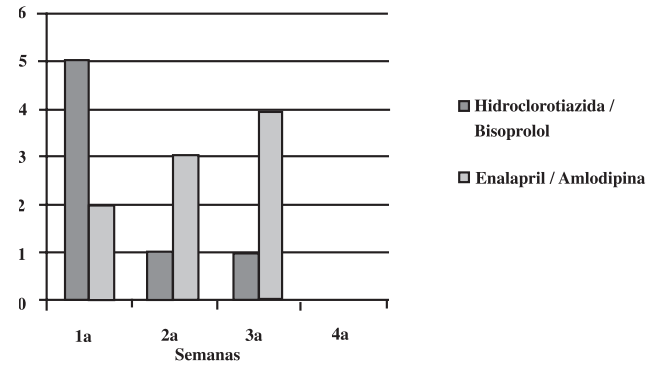


Figura 3

Promedio de la arterial media durante el tratamiento con hidroclorotiazida/bisoprolol y enalapril/amlodipina

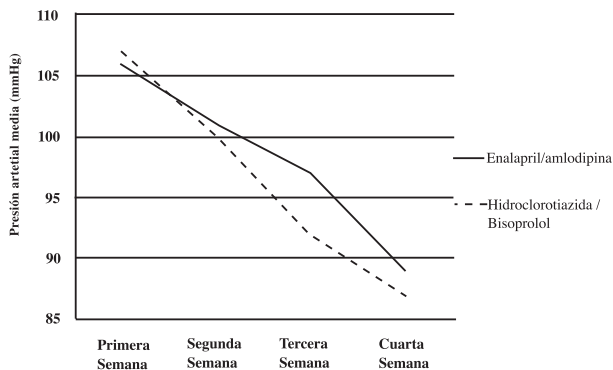
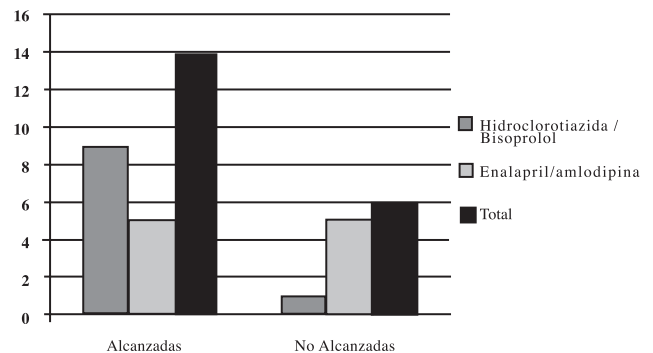


Figura 6

Número de pacientes que alcanzaron la meta de 120/70 mmHg a la 4ª semana



combinación hidroclorotiazida/bisoprolol encontramos una alta tasa de éxito terapéutico en la reducción de los valores de presión arterial, siendo al mismo tiempo más efectiva que la combinación enalapril/amlodipina en el alcance de la meta terapéutica de 120/70 mmHg.

Estos resultados son similares a los de otros estudios clínicos, que han demostrado que la combinación a bajas dosis de un antagonista de los receptores β -adrenérgicos (bisoprolol) con un diurético (hidroclorotiazida), es efectivo en el tratamiento de la HTA, incluso como terapia inicial y con mínimos efectos secundarios, respecto a la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) con un calcioantagonista (amlodipina). Así tenemos, el Séptimo Informe del Comité Nacional para Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, que recomienda la utilización como fármaco de primera elección, la combinación de bisoprolol con hidroclorotiazida en el tratamiento de la HTA. También los trabajos realizados por Frishman y col.^(19,20), demostraron la tolerabilidad y eficacia del uso a bajas dosis de la combinación de bisoprolol (2,5-5 mg) con 6,25 mg hidroclorotiazida en la reducción de la PA en pacientes hipertensos y con mínimos efectos adversos. El trabajo realizado por Luna y col.⁽²¹⁾, demostraron que la combinación a bajas dosis de bisoprolol con hidroclorotiazida, dosis única diaria durante 8 semanas de tratamiento, disminuyó la PAS y PAD en 106 pacientes con HTA estadio I y II, sin modificaciones en los niveles de ácido úrico, glicemia, potasio, perfil lipídico y solamente el 18,9 % de los pacientes presentó efectos adversos: cefalea y debilidad. Prisant y col.⁽²²⁾ compararon el uso de la combinación de bisoprolol (2,5-10 mg) con hidroclorotiazida (6,25 mg), amlodipina (2,5-10 mg) y enalapril (5-20 mg) y demostraron que la reducción de la PAD fue mayor en el grupo de pacientes tratados con la combinación de bisoprolol con hidroclorotiazida y además no hubo diferencia significativa entre los tres grupos, en cuanto a efectos adversos. Pellegrino y col.⁽²³⁾ del Hospital Universitario de Caracas demostraron que la combinación de bisoprolol con hidroclorotiazida es más efectiva en la reducción de la presión arterial y masa ventricular izquierda en pacientes con HTA estadio I y II que el enalapril.

En cuanto al ajuste semanal de dosis, con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol se logró un control de las cifras de presión arterial a partir de la 3ª semana de tratamiento sin necesidad de ajustes de dosis

adicionales a los realizados en las semanas previas. Por otro lado, con la utilización de la combinación enalapril/amlodipina se logra un control de las cifras de presión arterial a partir de la 3ª semana sin necesidad de ajustes de dosis adicionales. No obstante, fue necesario un mayor número de ajustes semanales que los utilizados con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol. Con relación a la dosis utilizada con cada una de las combinaciones, con hidroclorotiazida/bisoprolol se logró controlar los valores de presión arterial con dosis mínima en un número mayor de pacientes, en comparación con enalapril/amlodipina, siendo esto compatible con los estudios de Frishman, Prisant y Zachariah^(20,22,24).

Es importante tomar en cuenta la relación costo-beneficio. En este estudio se encontró que ambas combinaciones son efectivas para el control de los valores de presión arterial, pero existe un elemento socioeconómico relacionado con el costo del tratamiento antihipertensivo a largo plazo. No se justifica la diferencia de costos de ambas combinaciones si tomamos en cuenta los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad de las mismas, en los cuales se demostró que la utilización de la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol está asociado con un mayor porcentaje de éxito terapéutico en el alcance de la meta de 120/70 mmHg y acarrea costos de tratamiento menores a su contraparte enalapril/amlodipina. Respecto a esta variable no encontramos estudios relacionados en la literatura nacional.

En conclusión:

1. La utilización de las combinaciones hidroclorotiazida/bisoprolol y enalapril/amlodipina demostraron poseer una acción antihipertensiva significativa en el manejo de los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial no controlada.
2. El control de los valores de presión arterial se logró con ambas combinaciones a partir de la 3ª semana de tratamiento, sin embargo, la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol demostró una reducción significativa de la PAS desde la primera semana de tratamiento ($P = 0,0014$), no siendo así lo observado con la combinación enalapril/amlodipina ($P = 0,13$). Adicionalmente la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol demostró una mayor reducción de la PAD al final del tratamiento ($P = 0,025$).
3. La utilización de la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol demostró ser más efectiva que la combinación enalapril/amlodipina para alcanzar la meta establecida por el 7º JNC de 120 / 70 mmHg

como valores óptimos de presión arterial.

4. Los pacientes hipertensos tratados con la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol necesitan menor número de ajustes de dosis para alcanzar las metas de presión arterial, y menores dosis del fármaco, a diferencia de lo observado con la utilización de la combinación enalapril/amlodipina, en donde fueron necesarios mayor número de ajustes de dosis y la mayor utilización de la dosis máxima para alcanzar las metas de presión arterial.
5. La utilización de la combinación hidroclorotiazida/bisoprolol acarrea un costo diario, mensual y anual significativamente menor que la utilización de la combinación enalapril/amlodipina.

REFERENCIAS

1. Normas para el Manejo y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares priorizadas. Ministerio de Salud. 2004.
2. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-2446.
3. Vasan RS, Larson MG, Leip EP. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet.* 2001;358:1682-1686.
4. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension.* 2000;35:539-543.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. 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.
6. Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 1996-2002.
7. World Health Organization Technical Report, Series 168. Hypertension and coronary heart: Classification and criteria for epidemiological studies, Geneva WHO, 1959.
8. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: Current evidence and clinical implications. *Hypertension.* 2000;35:844-851.
9. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens.* 1996;9:1-11.
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
11. Xin X, He J, Frontini MG. Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001;38:1112-1117.
12. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:1019-1028.
13. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
14. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension.* 2000;35:544-549.
15. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, et al. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med.* 2001;21:221-232.
16. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Métodos paramétricos para la comparación de dos medias. t de Student. *Cad Aten Primaria.* 2001;8:37-41.
17. Altman D G. Preparing to analyse data. Practical statistics for medical research. Londres: Chapman and Hall; 1991.p.132-145.
18. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003;289:2560-2571.
19. Frishman WH, Burriss JF, Mroczek WJ, Weir MR, Alemayehu D, Simon JS, et al. First line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(2):182-188.
20. Frishman WEL, Bryzinski BS, Coulson LR, DeQuattro VL, Vlachakis ND, Mroczek WJ, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1461-1468.
21. Luna RL, Oigman W, Ramirez JA, Mion D, Batlouni M, Da Rocha JC, et al. Efficacy and tolerability of the bisoprolol hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(4):601-608.
22. Prisant IM, Neutel JM, Papademetriou V, DeQuattro V, Hall WD, Weir M11. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipina, enalapril and placebo: Combined analysis of comparative studies. *Am J Ther.* 1998;5(5):313-321.
23. Pellegrino AA, Arape R, Simonovis N, et al. Eficacia del uso de bisoprolol con hidroclorotiazida en la educación de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial en comparación con el uso del enalapril. *AVFT* 2004;23(2):172-181.
24. Zachariah PK, Messerli FH, Mroczek W. Low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide: An option in first-line antihypertensive treatment. *Clin Ther.* 1993;15(5):779-787.

DIRECCIÓN: Pedro Fuenmayor:

0414 – 3332813 / 0412 – 2096866

drpedrofuenmayor@hotmail.com

Unidad Docente de Medicina Familiar Leonardo Ruiz Pineda II.