

Tratamiento inicial de la hipertensión arterial

Por qué hay que seguir indicando diuréticos, como droga de primera elección, en los pacientes hipertensos

HERNAN C. DOVAL

A pesar de la evidencia y la consistencia de los diferentes estudios, que demuestran que al controlar la presión arterial de los pacientes hipertensos con los diuréticos tiazídicos como droga inicial se produce una reducción significativa de los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares, y también de la recomendación como droga de primera elección, de la guía del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) de los Estados Unidos, (1) la utilización de estos agentes ha disminuido cada vez más en los últimos años, en todo el mundo.

Las razones podrían ser, a pesar de su conocida eficacia, el énfasis puesto sobre los posibles efectos colaterales dañinos de los diuréticos, como la hiperglucemia, el desarrollo de diabetes, la hipercolesterolemia, gota, hipopotasemia, hipomagnesemia, insuficiencia renal y la ausencia o disminución de la regresión de la hipertrofia ventricular que, en realidad, como ya desarrollaremos, no están probados o más bien muchos de ellos están descartados. El otro argumento principal es que, si bien son reconocidamente efectivas, no lo serían tanto como las nuevas drogas antihipertensivas (IECA, bloqueantes cálcicos, alfabloqueantes).

Quizá sea importante el efecto demostración que se produce cuando las nuevas drogas se discuten extensamente en las reuniones y las revistas médicas, y están intensamente promocionadas por los laboratorios farmacéuticos con amplia disponibilidad de muestras para el grupo médico. (2, 3)

La primera pregunta que surge es: **¿los pacientes que utilizan** los diuréticos como droga de primera elección necesitan mayor agregado de drogas complementarias para controlar el **nivel de la presión arterial?**

Revisando los trece ensayos clínicos randomizados de drogas antihipertensivas en pacientes mayores de 60 años, los seis ensayos con diuréticos reúnen 4.595 pacientes y la utilización como única droga fue del 57%, en los cinco estudios con betabloqueantes como primera elección (n = 2.040) la utili-

zación aislada bajó al 39% y en los dos ensayos con bloqueantes cálcicos (n = 3.215) se mantuvo en el 49%; o sea que los diuréticos tienen la posibilidad de seguir siendo la única droga antihipertensiva en más de la mitad de los pacientes tratados, semejante a los ensayos randomizados con los bloqueantes cálcicos del tipo tiopiridinas.

Sigamos, **¿los diuréticos pueden producir diabetes, y además estarían contraindicados en estos pacientes?**

En un subanálisis del estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), (4) el nivel de glucemia promedio aumentaba 9,2 mg/dl a los 3 años de seguimiento en el grupo clortalidona, pero también se incrementaba 5,6 mg/dl en el grupo placebo; la diferencia de 3,6 mg/dl aunque estadísticamente significativa era clínicamente insignificante. (5) Además, durante todo el estudio no aumentó significativamente la incidencia de nueva diabetes en el grupo con diuréticos. (6)

En el estudio británico del Medical Research Council (MRC) (7) existió un aumento no significativo de la intolerancia a la glucosa en los pacientes con hidrocortiazida. En los hombres con diuréticos 9 y con placebo 3 de cada 1.000 pacientes tratados; en las mujeres con diuréticos 6 y con placebo 1 de cada 1.000 pacientes. Si bien puede existir algún efecto en el desarrollo de nueva diabetes, el peligro de que suceda es muy pequeño.

En otro subestudio del SHEP se dilucida el impacto que tiene tratar a pacientes con diabetes definida con un diurético del tipo tiazida. (6)

Del total de los 4.736 pacientes, 4.149 no eran diabéticos y disminuyeron en 34% (IC 95% 21%-45%) la posibilidad de enfermedad cardiovascular (ECV) mayor, pero en los 583 pacientes diabéticos definidos, no insulino-dependientes, la ECV también se redujo en un 34% (IC 95% 6%-54%).

Pero lo que es sumamente interesante, como es cada vez más reconocido, analizando en el grupo placebo la incidencia de ECV, los pacientes diabéticos se acercaban a casi el doble de los no diabéticos;

por lo tanto, la reducción absoluta del riesgo del tratamiento activo comparado con el placebo fue el doble en los pacientes diabéticos (31,5%-21,4% = 10,1%) con respecto a los no diabéticos (18,4%-13,3% = 5,1%). Otra manera de expresarlo es que se evitaban 101 eventos cardiovasculares cada 1.000 pacientes tratados a 5 años en los pacientes diabéticos, *versus* solamente 51 cada 1.000 pacientes no diabéticos. El efecto es aun más manifiesto en la incidencia de infarto de miocardio (TM) fatal y no fatal, con sólo 23% de reducción en los no diabéticos (5,7%-5,1% = 0,6%), que llegaba a 54% en los diabéticos (13,1%-7,7% = 5,4%): prevención de 54 IM cada 1.000 pacientes diabéticos contra 6 IM cada 1.000 pacientes no diabéticos.

En conclusión, los diuréticos en dosis bajas como la clortalidona, son altamente efectivos en la prevención de eventos isquémicos coronarios fatales y no fatales en pacientes diabéticos no insulino-dependientes, aun más que en los pacientes no diabéticos.

Ahora bien, **¿los diuréticos aumentan el colesterol, amortiguando el efecto de la disminución de los eventos coronarios?**

En los estudios de corta duración (menos de 1 año de seguimiento) el colesterol total puede llegar a aumentar un 5% a 7%, sin cambios en los niveles del HDL-colesterol. (8)

En la evaluación de los niveles de lípidos a 3 años en el estudio SHEP, (5) el colesterol total disminuyó en ambos grupos, pero ligeramente más en el grupo placebo ($p < 0,01$; 2,1 mg/dl con diurético y 5,3 mg/dl en placebo). El nivel de HDL-colesterol disminuye luego del año en los dos grupos, y a los 3 años era ligera pero significativamente menor (-0,7 mg/dl) en el grupo tratado. El nivel de triglicéridos crece a los 3 años en el grupo placebo (+8 mg/dl), pero aun más en el grupo activo (+24 mg/dl).

La terapéutica con diuréticos en dosis bajas tiene un efecto modesto y no progresivo después del año en el colesterol total y en el HDL-colesterol y un efecto algo mayor en los triglicéridos.

Pero al mismo tiempo, la reducción del 24% de los eventos coronarios ocurrió de manera similar en pacientes hipercolesterolémicos (> 250 mg/dl) que en aquellos con cifras más bajas.

Por último, **¿el efecto de los diuréticos sobre los mecanismos renales del ácido úrico, el potasio y la filtración glomerular son deletéreos para el paciente?**

Cuando se utilizaba la hidroclorotiazida en las dosis altas de 50 a 100 mg/día, el ácido úrico aumentaba entre 0,8 y 1,5 mg/dl y la precipitación de ataques de gota ocurría en el 3% al 5% de los pacientes.

Con la utilización de dosis bajas de clortalidona (12,5 a 25 mg/día) en el estudio SHEP, la diferencia en el aumento del ácido úrico con respecto al placebo

fue de 0,6 mg/dl promedio a 3 años; (5) por lo tanto, la incidencia de gota debería ser más baja que en los estudios iniciales.

Si el ácido úrico aumentara a más de 10 mg/dl u ocurriera un ataque de gota, podría asociarse con alopurinol 100 a 300 mg/día y proseguir el tratamiento.

La hidroclorotiazida en dosis altas de 50 a 100 mg/día disminuye el potasio sérico entre 0,5 y 0,8 mEq/L.

Las tiazidas, en dosis bajas de 12,5 a 25 mg/día, en el estudio SHEP (5) disminuyeron el potasio 0,3 mEq/L a 3 años con respecto al placebo ($p = 0,001$).

En otros estudios, la utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio en dosis bajas, como la amilorida, triamtireno o la espironolactona, o la utilización de TECA, minimizan el efecto de la disminución del potasio plasmático.

Mucho se piensa sobre las tiazidas y la filtración glomerular; sin embargo, a 3 años el aumento de la creatinina sérica es despreciable (0,03 mg/dl). (5)

Resulta de interés analizar con más detalle el subestudio del SHEP donde se relaciona el efecto de dosis bajas de clortalidona, como droga de primera elección, en los pacientes con insuficiencia renal leve, (9) estratificada según el nivel de creatinina sérica al ingreso (0,4-0,9, 1,0-1,1, 1,2-1,3, y 1,4-2,4 mg/dl).

La reducción de la presión sistólica arterial fue igual en los diferentes estratos de creatinina basal. Además, el tratamiento con clortalidona no afectó el riesgo de que la creatinina se elevara durante el seguimiento pero, por supuesto, el riesgo de hipopotasemia decreció significativamente con el aumento de los niveles de creatinina.

Los eventos cardiovasculares en el seguimiento aumentan linealmente con el aumento de la creatinina inicial (13,3%, 18,3%, 20,7%, 26,6%), aumentando al doble en el rango de 1,4-2,4 mg/dl. A su vez, la reducción del riesgo de eventos también se incrementa (27%, 37%, 38%, 41%). Por lo tanto, el número de eventos cardiovasculares evitados va aumentando progresivamente de 34 cada 1.000 pacientes tratados en el rango 0,4-0,9 mg/dl hasta 99 cada 1.000 pacientes en el rango de 1,4-2,4 mg/dl, una reducción de riesgo absoluta 3 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal leve.

La posibilidad de TM fatal y no fatal sigue las mismas pautas, disminuyendo 10 de cada 1.000 en el rango 0,4-0,9 hasta 45 cada 1.000 pacientes tratados en el rango 1,4-2,4 mg/dl. Los resultados fueron similares para el ACV y en el análisis estratificado por sexo o edad. O sea, los pacientes con insuficiencia renal leve se benefician aun más que los pacientes con función renal normal con la utilización de tiazidas en dosis bajas, hasta el nivel de inclusión del estudio SHEP, que fueron con niveles de creatinina $< 2,5$ mg/dl.

¿Es real que los diuréticos disminuyen menos la hipertrofia concéntrica que las nuevas drogas antihipertensivas?

En dos ensayos clínicos randomizados de diferentes fármacos antihipertensivos comparados entre sí y con placebo, (10, 11) los diuréticos disminuyen la masa del ventrículo izquierdo, tanto en el espesor de la pared posterior y el septum, igual o mejor que el resto de las drogas, incluidos los TECA, los betabloqueantes, los bloqueantes cálcicos o los alfabloqueantes.

O sea, los diuréticos producen la misma regresión de la hipertrofia ventricular izquierda evaluada por ecocardiografía que el resto de las drogas hipotensoras, incluidos los TECA.

Ahora debemos contestar la pregunta crucial: ¿los ensayos clínicos randomizados de las otras drogas hipotensoras contra placebo muestran mayor eficacia en la reducción de los puntos finales clínicos?

Realizamos un metaanálisis con los doce ensayos clínicos randomizados de drogas hipotensoras en pacientes ancianos (> 60 años). Los estudios, según las drogas utilizadas como de primera elección, se dividieron en tres grupos diferentes; siete de los ensayos utilizaron diuréticos como droga de primera elección, (4, 12-17) el estudio del Medical Research Council (MRC), (7) que fue un ensayo de tres ramas, comparó hidroclorotiazida y amilorida o betabloqueantes con placebo. Incluida una de las ramas de este último ensayo, tomados en conjunto, el total de los ocho ensayos con diuréticos enrolaron 12.537 pacientes. Otro estudio con betabloqueante como droga de primera elección, (18) combinado con la rama betabloqueante del ensayo MRC, (7) reunieron un total de 4.199 pacientes. El Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP), (19) que utilizó ya sea betabloqueante (67% de los incluidos) o diuréticos (33%) como droga de primera elección, no se pudo incluir en el análisis porque los resulta-

dos de morbilidad y mortalidad no fueron presentados para los diferentes regímenes de tratamiento. Finalmente se incluyeron 6.327 pacientes de los dos ensayos recientes con bloqueantes cálcicos, el SYST EUR con nitrendipina (20) y el STONE (21) con nifedipina retard.

Los tres grupos de drogas utilizadas como primera línea disminuyen en forma similar los ACV fatales y no fatales (totales), RR 0,61 (IC 95% 0,51-0,72) para los diuréticos, RR 0,74 (0,57-0,98) para los betabloqueantes y RR 0,54 (0,40-0,73) para los bloqueantes cálcicos. Sin embargo, la reducción de riesgo para la enfermedad coronaria fatal y no fatal (totales) sólo es significativa con los diuréticos (RR 0,74; IC 95% 0,64-0,85), no así con los betabloqueantes (RR 1,01; 0,80-1,29) o los bloqueantes cálcicos (RR 0,70; IC 95% 0,46-1,10) (Figura 1).

Si analizamos la mortalidad cardiovascular y la mortalidad de cualquier causa (total), el único grupo de drogas que las reduce significativamente son los diuréticos.

La mortalidad cardiovascular disminuye significativamente con los diuréticos (RR 0,75; IC 95% 0,64-0,87), no existe con los betabloqueantes (RR 0,98; 0,78-1,23) y se observa una tendencia favorable con los bloqueantes cálcicos (RR 0,73; 0,54-1,00).

La mortalidad total también disminuye significativamente con los diuréticos (RR 0,86; IC 95% 0,77-0,96), no así con los betabloqueantes (RR 1,05; IC 95% 0,88-1,25) y los bloqueantes cálcicos (RR 0,81; IC 95% 0,64-1,02) (Figura 2).

Si se piensa que esto ocurre solamente en los pacientes hipertensos > 60 años, podemos utilizar el metaanálisis de todos los ensayos clínicos randomizados realizados por Psaty y colaboradores, (22) actualizado personalmente con el agregado de los ensayos de bloqueantes cálcicos. (20, 21)

Aquí se genera un nuevo grupo, al dividir los ensayos clínicos con diuréticos en dos grupos dife-

EFEECTO de las DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS en PACIENTES ANCIANOS

Régimen de 1° Droga	N° (N°) EC (pac.)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%) 0,4 0;7 1 0 1,3
A.C.V. TOTALES			
Diuréticos	8 (12.537)	0.61 (0.51-0.72)	-e-
β-Bloqueantes	2 (4.199)	0.74 (0.57-0.98)	- u
Bloq. Cálcicos	2 (6.327)	0.54 (0.40-0.73)	
ENF. CORONARIA TOTAL			
Diuréticos	8 (12.537)	0.74 (0.64-0.85)	
β-Bloqueantes	2 (4.199)	1.01(0.80-1.29)	
Bloq. Cálcicos	2 (6.327)	0.70 (0.46-1.10)	

Fig. 1. Efectos de la droga inicial en los ACV totales y la enfermedad coronaria fatal y no fatal en pacientes ancianos.

EFEECTO de las DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS en PACIENTES ANCIANOS

Régimen de 1° Droga	N° (N°) EC (pac.)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%) 0,4 0,7 1 0 1,3
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR			
Diuréticos	8 (12.537)	0.75 (0.64-0.87)	
β-Bloqueantes	2 (4.199)	0.98 (0.78-1.23)	
Bloq. Cálcicos	2 (6.327)	0.73 (0.54-1.00)	
MORTALIDAD TOTAL			
Diuréticos	8 (12.537)	0.86 (0.77-0.96)	-r
β-Bloqueantes	2 (4.199)	1.05 (0.88-1.25)	
Bloq. Cálcicos	2 (6.327)	0.81 (0.64-1.02)	

Fig. 2. Efectos de la droga inicial en la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa en pacientes ancianos.

**EFEECTO de las DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS
en TODOS LOS PACIENTES HIPERTENSOS**

Régimen de 1° Droga	N° (N°) EC (pac.)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%) 0;4 0,7 1,0 1,3
A.C.V. TOTALES			
Diuréticos t	9 (19.843)	0.49 (0.39-0.62)	
Diuréticos l	4 (9.421)	0.66 (0.55-0.78)	----
(i-Bloqueantes	4 (18.883)	0.71 (0.59-0.86)	-----
Bloq. Cálcidos	2 (6.327)	0.54 (0.40-0.73)	-
ENF. CORONARIA TOTAL			
Diuréticos t	11 (19.843)	0.99 (0.83-1.18)	
Diuréticos l	4 (9.421)	0.72 (0.61-0.85)	--f-
(i-Bloqueantes	4 (18.883)	0.93 (0.80-1.09)	
Bloq. Cálcidos	2 (6.327)	0.70 (0.46-1.10)	

Fig. 3. Efectos de la droga inicial en los ACV totales y la enfermedad coronaria fatal y no fatal en todos los pacientes hipertensos.

rentes, ensayos con diuréticos en dosis altas (50-100 mg) y ensayos con diuréticos en dosis bajas (12,5-25 mg).

Los cuatro grupos de drogas disminuyen significativamente los ACV totales, pero la enfermedad coronaria total (Figura 3), la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total sólo disminuyen significativamente con los diuréticos en dosis bajas (Figura 4).

El único estudio de comparación de drogas antihipertensivas publicado es el Captopril Prevention Project (CAPPP), (23) que incluyó 10.985 pacientes de 25-66 años asignados a captopril o tratamiento antihipertensivo convencional (diuréticos, betabloqueantes) en forma abierta. El punto final primario combinado de ACV, infarto de miocardio fatal y no fatal y otras muertes cardiovasculares, resultó algo peor pero no significativo para el captopril (RR 1,05; IC 95% 0,90-1,22, $p = 0,52$). Pero el ACV fatal y no fatal fue más común con el captopril (RR 1,25; IC 95% 1,01-1,55, $p = 0,044$). Desgraciadamente, en este estudio abierto se realizó la randomización por sobres, y como los autores reconocen, se violó la asignación aleatoria y los grupos resultaron no comparables para los niveles de presión arterial de ingreso; además, en un gran porcentaje de pacientes el captopril se utilizó en una dosis diaria única.

Sobre la base de la evidencia disponible, que en parte hemos discutido, las indicaciones de muchos de los comités nacionales y el hecho de que los numerosos argumentos en contra de los diuréticos no están avalados por los datos publicados, estas drogas en dosis pequeñas se deberían considerar como el tratamiento inicial de la mayoría de los hipertensos, en especial en los pacientes ancianos.

Con una eficacia igual o mayor que el resto de las drogas antihipertensivas, su costo es diez veces menor que cualquiera de ellas. Los médicos no necesitan utilizar una droga más cara o más nueva para

**EFEECTO de las DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS
en TODOS LOS PACIENTES HIPERTENSOS**

Régimen de 1° Droga	N° (N°) EC (pac.)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%) 0,4 0,7 1.0 1,3
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR			
Diuréticos t	11 (19.843)	0.78 (0.62-0.97)	
Diuréticos l	4 (9.421)	0.76 (0.65-0.89)	
1t-Bloqueantes	4 (18.883)	0.89 (0.76-1.05)	
Bloq. Cálcidos	2 (6.327)	0.73 (0.54-1.00)	
MORTALIDAD TOTAL			
Diuréticos t	11 (19.843)	0.88 (0.75-1.03)	
Diuréticos l	4 (9.421)	0.90 (0.81-0.99)	-f
(i-Bloqueantes	4 (18.883)	0.95 (0.84-1.07)	
Bloq. Cálcidos	2 (6.327)	0.81 (0.64-1.02)	

Fig. 4. Efectos de la droga inicial en la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa en todos los pacientes hipertensos.

sentirse actualizados, ya que esto no siempre es igual a una mejor medicina para nuestros pacientes.

Deberíamos recordar que la combinación o adición de diuréticos con otro agente como los betabloqueantes, TECA, bloqueantes cálcicos o bloqueantes del receptor de angiotensina, ambos en dosis pequeñas, los hace muy efectivos. Y el JNC VI sugirió como apropiada la combinación en dosis fijas para utilizar como terapéutica inicial.

BIBLIOGRAFIA

- Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 57: 243-2445.
- Moser M, Blaufox MD, Preis E y col. Who really determines your patients' prescriptions? JAMA 1991; 265: 498-500.
- Moser M. Why are physicians not prescribing diuretic more frequently in the management of hypertension? JAMA 1998; 279:1813-1816.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255-3264.
- Savage PJ, Pressel SL, Curb JD y col for the SHEP Cooperative Research Group. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1998; 158:741-751.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA y col for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276: 1886-1892.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 406-412.
- Ames RP. The effect of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins, 1: diuretics. Drugs 1986; 32: 260-278.
- Pahor M, Shorr RI, Somes GW y col. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the systolic hypertension in the elderly program. Arch Intern Med 1998; 158: 1340-1345.
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ y col. Treatment of mild hypertension study: final results. JAMA 1993; 270: 713-724.

11. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM y col for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997; 95: 2007-2014.
12. Veterans Administrative Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *Circulation* 1972; 45: 991-1004.
13. Kuramoto K, Matsushita S, Kuwajima I y col. Prospective study on treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn Heart J* 1981; 22: 75-85.
14. Treatment of mild hypertension in the elderly: a study initiated administered by the National Heart Foundation of Australia. *Med J Aust* 1981; 2: 398-402.
15. Amery A, Birkenhager W, Brixko P y col. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-1354.
16. Maxwell MH, Ford CE. Cardiovascular morbidity and mortality in HDLP patients 50-69 years old at entry. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl 2): S5-S9.
17. Perry HM Jr, Smith WM, McDonald RH y col. Morbidity and mortality in the systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke* 1989; 20: 4-13.
18. Coote J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145-1151.
19. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L y col. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-1285.
20. Staessen JA, Fagard R, Thijs L y col. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
21. Gong L, Zhang W, Zhu Y y col. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
22. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS y col. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 730-745.
23. Hanso L, Lindholm LH, Niskanen L y col. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.