



## Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007

Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Autores/miembros del grupo de trabajo: Giuseppe Mancia, copresidente (Italia), Guy De Backer, copresidente (Bélgica), Anna Dominiczak (Reino Unido), Renata Cifkova (República Checa), Robert Fagard (Bélgica), Giuseppe Germano (Italia), Guido Grassi (Italia), Anthony M. Heagerty (Reino Unido), Sverre E. Kjeldsen (Noruega), Stephane Laurent (Francia), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Luis Ruilope (España), Andrzej Rynkiewicz (Polonia), Roland E. Schmieder (Alemania), Harry A.J. Struijker Boudier (Países Bajos) y Alberto Zanchetti (Italia)

Comité de Guías de Práctica Clínica (CPG) de la ESC: Alec Vahanian, presidente (Francia), John Camm (Reino Unido), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Noruega), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Irene Hellemans (Países Bajos), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Alemania), Sigmund Silber (Alemania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (República Checa) y José Luis Zamorano (España)

Consejo Científico de la ESH: Sverre E. Kjeldsen, presidente (Noruega), Serap Erdine, vicepresidente (Turquía), Krzysztof Narkiewicz, secretario (Polonia), Wolfgang Kiowski, tesorero (Suiza), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Renata Cifkova (República Checa), Anna Dominiczak (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Anthony M. Heagerty, Stephane Laurent (Francia), Lars H. Lindholm (Suecia), Giuseppe Mancia (Italia), Athanasios Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suecia), Josep Redon (España), Roland E. Schmieder (Alemania), Harry A.J. Struijker-Boudier (Países Bajos) y Margus Viigimaa (Estonia)

Revisores del documento: Gerasimos Filippatos (coordinador de revisión del CPG) (Grecia), Stamatias Adamopoulos (Grecia), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Vicente Bertomeu (España), Denis Clement (Bélgica), Serap Erdine (Turquía), Csaba Farsang (Hungría), Dan Gaita (Rumania), Wolfgang Kiowski (Suiza), Gregory Lip (Reino Unido), Jean-Michel Mallion (Francia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suecia), Eoin O'Brien (Irlanda), Piotr Ponikowski (Polonia), Josep Redon (España), Frank Ruschitzka (Suiza), Juan Tamargo (España), Pieter van Zwieten (Países Bajos), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Suiza), Bryan Williams (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España)

La filiación de los miembros del grupo de trabajo se indica en el apéndice. Se puede obtener sus declaraciones de conflictos de intereses en los sitios web de las respectivas sociedades. Estas guías se publican también en el *Journal of Hypertension*, doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

\*Correspondencia: Giuseppe Mancia. Clínica Medica. Ospedale San Gerardo. Università Milano-Bicocca. Via Pergolesi, 33. 20052 Monza. Milano. Italia. Tel.: +39 039 233 3357; fax: +39 039 32 22 74. Correo electrónico: giuseppe.mancia@unimib.it

\*Correspondencia: Guy de Backer. Dept. of Public Health. University Hospital. De Pintelaan, 185. 9000 Ghent. Bélgica. Tel.: +32 9 240 3627; fax: +32 9 240 4994. Correo electrónico: Guy.DeBacker@ugent.be

El contenido de estas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se ha publicado para uso personal y de formación únicamente. No se autoriza uso comercial alguno. Ninguna parte de las Guías de la ESC puede ser traducida o reproducida en forma alguna sin el consentimiento por escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse presentando una solicitud por escrito a Oxford University Press, el editor del *European Heart Journal* y la parte autorizada para la gestión de estos permisos en nombre de la ESC.

Deslinde de responsabilidades: las guías de la ESC representan el punto de vista de la ESC y se han establecido tras una cuidadosa consideración de la evidencia disponible en el momento de redactarlas. Se insta a los profesionales de la salud a que las tengan plenamente en cuenta al aplicar su juicio clínico. Sin embargo, las guías no anulan la responsabilidad individual de los profesionales de la salud de tomar las decisiones apropiadas en las circunstancias de cada paciente individual, en consulta con el paciente y, cuando sea apropiado y necesario, con el tutor o cuidador del paciente. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las reglas y las regulaciones aplicables a los fármacos y los dispositivos en el momento de la prescripción.

© 2007 The European Society of Cardiology (ESC) y European Society of Hypertension (ESH). Reservados todos los derechos. Para permisos, diríjase por correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-anotaciones (\*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por el Dr. Vicente Bertomeu (Alicante, España).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**ÍNDICE**

1. Introducción y objetivos . . . . .	3
2. Definición y clasificación de la hipertensión . . . . .	3
2.1. Presión arterial sistólica frente a presión diastólica y presión del pulso . . . . .	4
2.2. Clasificación de la hipertensión . . . . .	4
2.3. Riesgo cardiovascular total . . . . .	5
2.3.1. Concepto . . . . .	5
2.3.2. Valoración . . . . .	6
2.3.3. Limitaciones . . . . .	9
3. Evaluación diagnóstica . . . . .	10
3.1. Determinación de la presión arterial . . . . .	10
3.1.1. Presión arterial en la consulta o en la clínica . . . . .	10
3.1.2. Presión arterial ambulatoria . . . . .	11
3.1.3. Presión arterial domiciliaria . . . . .	12
3.1.4. Hipertensión aislada en la consulta o de bata blanca . . . . .	13
3.1.5. Hipertensión ambulatoria aislada o hipertensión enmascarada . . . . .	14
3.1.6. Presión arterial durante el ejercicio y el estrés de laboratorio . . . . .	14
3.1.7. Presión arterial central . . . . .	15
3.2. Antecedentes familiares e historia clínica . . . . .	15
3.3. Exploración física . . . . .	16
3.4. Exploraciones complementarias . . . . .	16
3.5. Análisis genético . . . . .	17
3.6. Búsqueda de posibles lesiones subclínicas de órganos . . . . .	17
3.6.1. Corazón . . . . .	18
3.6.2. Vasos sanguíneos . . . . .	20
3.6.3. Riñón . . . . .	21
3.6.4. Examen del fondo de ojo . . . . .	21
3.6.5. Cerebro . . . . .	22
4. Evidencia relativa al manejo terapéutico de la hipertensión . . . . .	22
4.1. Introducción . . . . .	22
4.2. Ensayos basados en episodios en los que se compara un tratamiento activo con un placebo . . . . .	23
4.3. Ensayos basados en episodios en los que se compara la reducción de la presión arterial más intensa con la menos intensa . . . . .	24
4.4. Ensayos basados en episodios en los que se comparan diferentes tratamientos activos . . . . .	24
4.4.1. Antagonistas del calcio frente a diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta . . . . .	25
4.4.2. IECA frente a diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta . . . . .	25
4.4.3. IECA frente a antagonistas del calcio . . . . .	25
4.4.4. Antagonistas de los receptores de angiotensina frente a otros fármacos . . . . .	26
4.4.5. Ensayos con bloqueadores beta . . . . .	26
4.4.6. Conclusiones . . . . .	27
4.5. Ensayos aleatorizados basados en variables de valoración intermedias . . . . .	28
4.5.1. Corazón . . . . .	28
4.5.2. Pared arterial y aterosclerosis . . . . .	30
4.5.3. Cerebro y función cognitiva . . . . .	30
4.5.4. Función renal y enfermedad . . . . .	31
4.5.5. Diabetes de nueva aparición . . . . .	32
5. Abordaje terapéutico . . . . .	33
5.1. Cuándo iniciar un tratamiento antihipertensivo . . . . .	33
5.2. Objetivos del tratamiento . . . . .	35
5.2.1. Objetivo de presión arterial en la población general hipertensa . . . . .	35
5.2.2. Objetivos de presión arterial en pacientes diabéticos y pacientes de riesgo alto o muy alto . . . . .	36
5.2.3. Objetivos de presión arterial domiciliaria y ambulatoria . . . . .	37
5.2.4. Conclusiones . . . . .	37
5.3. Relación coste-efectividad del tratamiento antihipertensivo . . . . .	38
6. Estrategias de tratamiento . . . . .	38
6.1. Cambios de estilo de vida . . . . .	38
6.1.1. Dejar de fumar . . . . .	39
6.1.2. Moderación del consumo de alcohol . . . . .	39
6.1.3. Restricción de sodio . . . . .	40
6.1.4. Otros cambios de la dieta . . . . .	40
6.1.5. Reducción del peso . . . . .	40
6.1.6. Ejercicio físico . . . . .	41
6.2. Tratamiento farmacológico . . . . .	41
6.2.1. Elección de los fármacos antihipertensivos . . . . .	41
6.2.2. Monoterapia . . . . .	45
6.2.3. Tratamiento combinado . . . . .	45
7. Abordaje terapéutico en situaciones especiales . . . . .	47
7.1. Ancianos . . . . .	47
7.2. Diabetes mellitus . . . . .	49
7.3. Enfermedad cerebrovascular . . . . .	50
7.3.1. Ictus y accidentes isquémicos transitorios . . . . .	50
7.3.2. Disfunción cognitiva y demencia . . . . .	52
7.4. Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca . . . . .	52
7.5. Fibrilación auricular . . . . .	53
7.6. Enfermedad renal no diabética . . . . .	54
7.7. Hipertensión en las mujeres . . . . .	54
7.7.1. Anticonceptivos orales . . . . .	55
7.7.2. Terapia hormonal sustitutiva . . . . .	55
7.7.3. Hipertensión en el embarazo . . . . .	56
7.8. Síndrome metabólico . . . . .	57
7.9. Hipertensión resistente . . . . .	60
7.10. Emergencias hipertensivas . . . . .	61
7.11. Hipertensión maligna . . . . .	61
8. Tratamiento de los factores de riesgo asociados . . . . .	62
8.1. Fármacos hipolipemiantes . . . . .	82
8.2. Tratamiento antiagregante plaquetario . . . . .	63
8.3. Control de la glucemia . . . . .	64

9. Detección y tratamiento de las formas secundarias de hipertensión . . . . .	64
9.1. Enfermedad del parénquima renal . . . . .	64
9.2. Hipertensión vasculorrenal . . . . .	65
9.3. Feocromocitoma . . . . .	66
9.4. Aldosteronismo primario . . . . .	66
9.5. Síndrome de Cushing . . . . .	67
9.6. Apnea obstructiva durante el sueño . . . . .	67
9.7. Coartación de aorta . . . . .	68
9.8. Hipertensión inducida por sustancias . . . . .	68
10. Seguimiento . . . . .	68
11. Aplicación de las guías . . . . .	69
Apéndice . . . . .	70
Bibliografía . . . . .	71

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Durante varios años, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) decidieron no elaborar sus propias guías sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión, sino avalar las guías sobre la hipertensión establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH)<sup>1,2</sup>, con algunas adaptaciones para reflejar la situación de Europa. Sin embargo, en 2003 se tomó la decisión de publicar unas guías específicas de la ESH y la ESC<sup>3</sup> basada en que, puesto que las guías de la OMS y la ISH van destinadas a países con amplias diferencias en su grado de asistencia sanitaria y disponibilidad de recursos económicos, contienen recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que pueden no ser totalmente apropiadas para los países europeos. En Europa, la prestación de asistencia sanitaria a menudo permite una evaluación diagnóstica con mayor profundidad del riesgo cardiovascular y la lesión de órganos de los individuos hipertensos, así como una elección más amplia de tratamientos antihipertensivos.

Las guías de 2003 de ESH/ESC<sup>3</sup> fueron bien recibidas en el ámbito clínico y han sido el artículo más ampliamente citado en la literatura médica en los últimos 2 años<sup>4</sup>. Sin embargo, desde 2003 se ha obtenido una considerable evidencia adicional sobre cuestiones importantes relacionadas con los enfoques diagnósticos y terapéuticos de la hipertensión, por lo que parece aconsejable una actualización de las guías previas.

En la elaboración de las nuevas guías, el Comité establecido por la ESH y la ESC ha acordado adherirse a los principios que informaron las guías de 2003, es decir: *a*) intentar ofrecer la mejor recomendación disponible y la más equilibrada a todos los profesionales de la asistencia sanitaria que intervienen en el tratamiento de la hipertensión; *b*) abordar este objetivo nuevamente mediante una revisión amplia y crítica de los datos, junto con la presentación de una serie de tablas en las que se dan recomendaciones específicas, así como una serie concisa de

recomendaciones prácticas que se publicarán poco después, como se hizo ya en 2003<sup>5</sup>; *c*) considerar fundamentalmente los datos de grandes ensayos aleatorizados, pero utilizar también, en caso necesario, estudios observacionales y otras fuentes de datos, siempre que se los haya obtenido en estudios que satisfagan los criterios de alta calidad científica; *d*) resaltar que las guías abordan los trastornos médicos en general y que, por lo tanto, su papel debe ser formativo y no prescriptivo ni coercitivo para el tratamiento de pacientes individuales, que pueden diferir ampliamente en sus características personales, médicas y culturales y por ello requerir decisiones diferentes de las genéricas que se recomiendan en las guías, y *e*) evitar una clasificación rígida de las recomendaciones según el grado o la solidez de la evidencia científica<sup>6</sup>. El Comité consideró que esto a menudo resulta difícil de aplicar, que sólo puede hacerse en determinados aspectos terapéuticos y que la fuerza de una recomendación sólo puede valorarse a partir de la forma en la que se formula y de la referencia a estudios pertinentes. No obstante, en el texto y en la bibliografía se ha identificado la contribución de ensayos aleatorizados, estudios observacionales, metaanálisis y revisiones críticas u opiniones de expertos.

Los miembros del Comité de Guías nombrado por la ESH y la ESC han participado de manera independiente en la preparación de este documento, basándose en su experiencia académica y clínica y aplicando criterios objetivos y críticos en el examen de la literatura médica existente. En su mayoría han realizado o están realizando trabajos en colaboración con la industria y con prestadores de asistencia sanitaria públicos y privados (estudios de investigación, conferencias docentes, consultoría), pero todos ellos consideran que estas actividades no han influido en su juicio. La mejor garantía de su independencia es la calidad de sus trabajos científicos previos y actuales. Sin embargo, para asegurar la máxima transparencia, en los sitios web de la ESH y la ESC ([www.eshonline.org](http://www.eshonline.org) y [www.escardio.org](http://www.escardio.org)) se informa de sus relaciones con la industria, los gobiernos y los prestadores de asistencia privados. Los gastos que ha comportado el Comité de Redacción y la elaboración de estas guías han sido asumidos en su totalidad por la ESH y la ESC.

## 2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

Históricamente, se ha puesto mayor énfasis en la presión arterial diastólica que en la sistólica como predictor de los episodios de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>7</sup>. Esto se refleja en las guías iniciales del *Joint National Committee*, que no tuvieron en cuenta la presión arterial sistólica y la hipertensión sistólica aislada en su clasificación de la hipertensión<sup>8,9</sup>. Lo mismo se reflejó también en el diseño de los primeros

ensayos clínicos aleatorizados, que basaron casi invariablemente los criterios de selección de pacientes en los valores de la presión arterial diastólica<sup>10</sup>. Sin embargo, un gran número de estudios observacionales ha puesto de manifiesto que la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares mantienen una relación continua tanto con la presión arterial sistólica como con la diastólica<sup>7,11</sup>. Se ha descrito que esta relación es menos pronunciada para los episodios coronarios que para el ictus, al que en consecuencia se considera la complicación más importante «relacionada con la hipertensión»<sup>7</sup>. Sin embargo, en varias zonas de Europa, aunque no en todas, el riesgo atribuible, es decir, el exceso de muertes debido a una presión arterial elevada, es mayor para los episodios coronarios que para el ictus, puesto que la cardiopatía sigue siendo el trastorno cardiovascular más frecuente en estas zonas<sup>12</sup>. Además, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica muestran una relación independiente y gradual con la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad renal en fase terminal<sup>13-16</sup>. En consecuencia, se debe considerar la hipertensión un factor de riesgo importante para toda una gama de enfermedades cardiovasculares y relacionadas, así como para enfermedades que dan lugar a un notable aumento del riesgo cardiovascular. Esto, junto con la gran prevalencia de presión arterial elevada en la población<sup>17-19</sup>, explica por qué en un informe de la OMS se ha citado la presión arterial elevada como primera causa de muerte en todo el mundo<sup>20</sup>.

### 2.1. Presión arterial sistólica frente a presión diastólica y presión del pulso

En los últimos años, el concepto de una relación directa sencilla entre el riesgo cardiovascular y las presiones arteriales sistólica y diastólica se ha visto complicado por los resultados de los estudios observacionales que indican que, en los individuos ancianos, el riesgo es directamente proporcional a la presión arterial sistólica y que, para cada valor sistólico dado, la evolución clínica es inversamente proporcional a la presión arterial diastólica<sup>21-23</sup>, con un alto valor predictivo de la presión del pulso (sistólica menos diastólica)<sup>24-27</sup>. El valor predictivo de la presión del pulso puede variar en función de las características clínicas de los individuos. En el metaanálisis de datos de estudios observacionales más amplio realizado hasta el momento (61 estudios en casi 1 millón de individuos sin una enfermedad cardiovascular manifiesta, de los que un 70% son europeos)<sup>11</sup>, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica mostraron una predicción independiente y similar para el ictus y la mortalidad coronaria, y la contribución de la presión del pulso fue baja, en especial en los individuos de menos de 55 años de edad. En cambio, en los individuos hipertensos de mediana edad<sup>24,25</sup> y los ancianos<sup>26,27</sup> con factores de riesgo cardiovascular o trastornos clíni-

cos asociados, la presión del pulso mostró un potente valor predictivo de episodios cardiovasculares<sup>24-27</sup>.

Es preciso reconocer que la presión del pulso es una medida derivada que combina la imperfección de las medidas originales. Además, aunque se ha propuesto cifras como 50 o 55 mmHg<sup>28</sup>, no se han establecido valores de corte prácticos que separen la normalidad de la presión del pulso de los valores anormales para diferentes edades. Como se comenta en el apartado 3.1.7, la presión del pulso central, que tiene en cuenta los «fenómenos de amplificación» entre las arterias periféricas y la aorta, es una medida más precisa y puede reducir esas limitaciones.

En la práctica, la clasificación de la hipertensión y la valoración del riesgo (véanse los apartados 2.2 y 2.3) debe continuar basándose en las presiones arteriales sistólica y diastólica. Ello debe ser así de manera clara por lo que respecta a las decisiones relativas al umbral de presión arterial y el objetivo del tratamiento, puesto que éstos han sido los criterios utilizados en los ensayos controlados y aleatorizados sobre la hipertensión sistólica aislada y la sistólica-diastólica. Sin embargo, puede utilizarse la presión del pulso para identificar a pacientes ancianos con hipertensión sistólica que presentan un riesgo especialmente elevado. En estos pacientes, una presión del pulso alta es un indicador de un aumento pronunciado de la rigidez de las grandes arterias y, por lo tanto, de una lesión de órganos avanzada<sup>28</sup> (véase el apartado 3.6).

### 2.2. Clasificación de la hipertensión (\*)

La presión arterial tiene una distribución unimodal en la población<sup>29</sup>, así como una relación continua con el riesgo cardiovascular hasta valores sistólicos y diastólicos de tan sólo 115-110 y 75-70 mmHg, respectivamente<sup>7,11</sup>. Este hecho hace que la palabra hipertensión sea científicamente cuestionable y que su clasificación basada en valores de corte sea arbitraria. Sin embargo, el cambio de una terminología ampliamente conocida y aceptada puede generar confusión, y el uso de valores de corte simplifica el abordaje diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica diaria. En consecuencia, se ha mantenido la clasificación de la hipertensión utilizada en las guías de ESH/ESC de 2003 (tabla 1), con las siguientes consideraciones:

(\*) Frente a la clasificación del JNC VII<sup>1</sup>, las guías de la ESC mantienen la misma clasificación de 2003 diferenciando categorías de presión arterial normal y normal-alta, pero no reconocen el concepto de prehipertensión. Sin embargo, el Strong Heart Study ha demostrado que los sujetos prehipertensos muestran un riesgo de complicaciones cardiovasculares aumentado<sup>2</sup> y el estudio TROPHY, que la progresión a hipertensión arterial es muy alta a corto plazo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Chobanian AV et al. Hypertension. 2003;42:1206-52.

<sup>2</sup>Zhang Y et al. Hypertension. 2006;47:410-4.

<sup>3</sup>Julius S et al. N Engl J Med. 2006;354:1685-97.

**TABLA 1. Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial (mmHg)**

Categoría	PAS		PAD
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	≤ 90

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. El grado de la hipertensión sistólica aislada debe ser calificado (1, 2, 3) en función de los valores de presión arterial sistólica de los límites indicados, siempre que los valores diastólicos sean < 90 mmHg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación de hipertensión leve, moderada y grave, respectivamente. Estos términos se han omitido ahora para evitar confusiones con la cuantificación del riesgo cardiovascular total.

1. Cuando los valores de presión arterial sistólica y diastólica de un paciente se encuentran en categorías diferentes, debe aplicarse la categoría superior para la cuantificación del riesgo cardiovascular total, las decisiones relativas al tratamiento farmacológico y la estimación de la eficacia del tratamiento.
2. El grado de la hipertensión sistólica aislada (grados 1, 2 y 3) debe establecerse según los mismos valores de presión arterial sistólica que se indican para la hipertensión sistólica-diastólica. Sin embargo, como se ha mencionado antes, la asociación con una presión arterial diastólica baja (p. ej., 60-70 mmHg) debe considerarse un riesgo adicional.
3. El umbral para la hipertensión (y la necesidad de tratamiento farmacológico) debe considerarse flexible en función del nivel y del perfil de riesgo cardiovascular total. Por ejemplo, un valor de presión arterial puede considerarse inaceptablemente alto y que requiere tratamiento en situaciones de alto riesgo, pero puede ser aceptable en pacientes de riesgo bajo. La evidencia que respalda esta afirmación se presentará en el apartado sobre abordaje terapéutico (apartado 5).

Las guías sobre hipertensión del Joint National Committee de Estados Unidos (JNC 7) publicadas en 2003<sup>30</sup> unificaron las categorías de presión arterial normal y normal alta en una sola entidad denominada «prehipertensión». Esto se basaba en la evidencia obtenida en el estudio de Framingham<sup>31,32</sup> que indica que en estos individuos la probabilidad de que se desarrolle una hipertensión es mayor que en los que tienen una presión arterial < 120/80 mmHg (denominada presión arterial «normal») a todas las edades. El Comité de ESH/ESC ha decidido no utilizar esta terminología por las siguientes razones: *a)* incluso en el estudio de Framingham el riesgo de que se desarrolle hipertensión fue claramente superior en los individuos con una presión arterial normal alta (130-139/85-89 mmHg) en

comparación con los que tenían una presión arterial normal (120-129/80-84 mmHg)<sup>32,33</sup> y, por lo tanto, hay pocas razones para combinar ambos grupos; *b)* dado el significado negativo que tiene la palabra hipertensión para la población en general, el término «prehipertensión» puede causar ansiedad y comportar que se solicite visitas y exploraciones médicas innecesarias para muchos individuos<sup>34</sup>, y *c)* lo más importante, aunque los cambios de estilo de vida recomendados por las guías del JNC 7 de 2003 para todos los individuos con prehipertensión pueden ser útiles como estrategia poblacional<sup>30</sup>, en la práctica esta categoría está claramente diferenciada, con unos extremos en los que se encuentran individuos sin necesidad de intervención alguna (p. ej., un anciano con presión arterial de 120/80 mmHg) y también individuos con un perfil de riesgo muy alto o alto (p. ej., tras un ictus o con diabético) en los que es necesario un tratamiento farmacológico.

En resumen, podría ser apropiado utilizar una clasificación de la presión arterial sin el término hipertensión. Sin embargo, este nombre se ha mantenido en la tabla 1 por razones prácticas y con la matización de que el umbral real para la hipertensión debe considerarse flexible, con valores más altos o más bajos en función del riesgo cardiovascular total de cada individuo. Esto se ilustra con mayor detalle en el apartado 2.3 y en la figura 1.

### 2.3. Riesgo cardiovascular total (tabla 2)

#### 2.3.1. Concepto

Durante mucho tiempo, las guías sobre la hipertensión se han centrado en los valores de presión arterial como única o principal variable para determinar la necesidad y el tipo de tratamiento. Aunque este enfoque se mantuvo en las guías del JNC 7 de 2003<sup>30</sup>, las guías de ESH/ESC de 2003<sup>3</sup> destacaron que el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión debían relacionarse con la cuantificación del riesgo cardiovascular total (o general). Este concepto se basa en el hecho de que solamente una pequeña parte de la población hipertensa presenta únicamente una elevación de la presión arterial, y la gran mayoría tiene otros factores de riesgo cardiovascular adicionales<sup>35-39</sup>, con una relación entre la magnitud de la elevación de la presión arterial y la de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos<sup>40</sup>. Además, cuando son simultáneos, la presión arterial y los factores de riesgo metabólicos se potencian entre sí y dan lugar a un riesgo cardiovascular total que es superior a la suma de sus componentes<sup>35,41,42</sup>. Por último, hay evidencia de que en los individuos de riesgo alto, los umbrales y los objetivos del tratamiento antihipertensivo, así como otras estrategias terapéuticas, deben ser diferentes de las aplicadas en los indi-

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HT grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

**Fig. 1.** Estratificación del riesgo cardiovascular en cuatro categorías. El riesgo bajo, moderado, alto y muy alto hace referencia al riesgo a 10 años de un episodio cardiovascular mortal o no mortal. El término «adicional» indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio. La línea a trazos indica la manera en la que puede variar la definición de la hipertensión en función del grado de riesgo cardiovascular total. CV: cardiovascular; HT: hipertensión; LO: lesión subclínica de órganos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

**TABLA 2. Declaración de toma de postura: riesgo cardiovascular total**

- Los factores de riesgo dismetabólico y la lesión de órganos subclínica son frecuentes en los pacientes hipertensos
- Se debe clasificar a todos los pacientes no sólo en relación con los grados de hipertensión, sino también en cuanto al riesgo cardiovascular total derivado de la concomitancia de diferentes factores de riesgo, lesiones de órganos y enfermedades
- Las decisiones sobre las estrategias de tratamiento (inicio de un tratamiento farmacológico, umbral de presión arterial y objetivo del tratamiento, uso de tratamiento combinado, necesidad de una estatina y otros fármacos no antihipertensivos) dependen, todas ellas de manera importante, del grado de riesgo inicial
- Existen varios métodos que permiten valorar el riesgo cardiovascular total, cada uno de ellos con sus ventajas y limitaciones. La clasificación del riesgo total como riesgo adicional bajo, moderado, alto o muy alto tiene la ventaja de la simplicidad y se puede, pues, recomendar. La denominación de «riesgo adicional» hace referencia al riesgo añadido al riesgo medio
- El riesgo total suele expresarse en forma de riesgo absoluto de presentar un episodio cardiovascular en un plazo de 10 años. Dada la intensa dependencia de la edad, en los pacientes jóvenes el riesgo cardiovascular total absoluto puede ser bajo aun con una presión arterial elevada con factores de riesgo adicionales. Sin embargo, si el tratamiento es insuficiente, esta situación puede llevar a un estado de alto riesgo parcialmente irreversible años después. En los individuos de menos edad, es mejor orientar las decisiones de tratamiento mediante la cuantificación del riesgo relativo, es decir, el aumento del riesgo en relación con el riesgo medio de la población

viduos de bajo riesgo<sup>3</sup>. Con objeto de optimizar la relación coste-eficacia del tratamiento de la hipertensión, es preciso graduar la intensidad del enfoque terapéutico en función del riesgo cardiovascular total<sup>43,44</sup>.

**2.3.2. Valoración (\*)**

La estimación del riesgo cardiovascular total es sencilla en determinados subgrupos de pacientes como los que presentan: *a)* un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular; *b)* diabetes mellitus tipo 2; *c)* diabetes mellitus tipo 1, o *d)* individuos con gran elevación de

(\*) Una novedad de las presentes guías es incluir el síndrome metabólico como un criterio diagnóstico de alto riesgo cardiovascular. En el registro MESYAS de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología, el 30% de los hipertensos presentaba síndrome metabólico y la prevalencia aumentaba hasta el 54% cuando estaban presentes conjuntamente la hipertensión arterial y la obesidad<sup>1</sup>. Por otra parte, en el registro CLYDIA que incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el 37% presentaba síndrome metabólico, con prevalencia más elevada en mujeres que en varones (el 51,5 frente al 31,8%;  $p < 0,01$ ). Ese estudio respalda el criterio de incluir en la clasificación de las guías ESC a los pacientes con síndrome metabólico como de alto riesgo, puesto que los pacientes que tenían síndrome metabólico mostraron mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares a 10 años<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Alegría E et al. Rev Esp Cardiol. 2005;58:797-806.

<sup>2</sup>Palma Gámiz JL et al. Med Clin (Barc). 2007;128:407-13.

un solo factor de riesgo. En todas estas situaciones, el riesgo cardiovascular total es alto y obliga a aplicar medidas intensas de reducción del riesgo cardiovascular, que se detallan más adelante. Sin embargo, un gran número de pacientes hipertensos no se encuentran en una de estas categorías y la identificación de los individuos de alto riesgo requiere el empleo de modelos para estimar el riesgo cardiovascular total, de manera que pueda ajustarse en consecuencia la intensidad del enfoque terapéutico.

Se han desarrollado varios métodos informatizados para calcular el riesgo cardiovascular total, es decir, la probabilidad absoluta de tener un episodio cardiovascular, generalmente en el plazo de 10 años. Sin embargo, algunos de estos métodos se basan en los datos de Framingham<sup>45</sup>, que sólo son aplicables a algunas poblaciones europeas debido a las importantes diferencias existentes en la incidencia de los episodios coronarios y de ictus<sup>12</sup>. Más recientemente, se ha presentado un modelo europeo basado en la amplia base de datos proporcionada por el proyecto SCORE<sup>46</sup>. Existen gráficos del SCORE para los países de riesgo alto y bajo de Europa. Con ellos se estima el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (no sólo coronaria) a lo largo de 10 años y se hace posible el calibrado de los gráficos para cada país concreto en el que se conozcan las estadísticas de mortalidad nacionales y se disponga de estimaciones de la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular. El modelo SCORE se ha utilizado también en la Heart-Score, que es el instrumento de tratamiento oficial de la ESC para la aplicación de la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (disponible en el sitio web de la ESC: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Las guías de 2003 de ESH/ESC<sup>3</sup> clasificaron el riesgo cardiovascular total en función del esquema propuesto por las guías de OMS/ISH de 1999 sobre la hipertensión<sup>2</sup>, con la extensión a los individuos con una presión arterial «normal» o «normal alta». Esta clasificación se mantiene en estas guías (fig. 1). Los términos de riesgo «bajo», «moderado», «alto» y «muy alto» se utilizan para indicar un riesgo aproximado de morbilidad y mortalidad cardiovascular en los 10 años siguientes, lo cual es análogo al nivel de riesgo cardiovascular total creciente estimado con los modelos de Framingham<sup>45</sup> o del SCORE<sup>46</sup>. El término «adicional» se utiliza para resaltar que en todas las categorías el riesgo relativo es superior al riesgo medio. Aunque el uso de una clasificación por clases proporciona datos que, en principio, son menos precisos que los obtenidos con las ecuaciones basadas en variables continuas, este enfoque tiene la ventaja de la simplicidad. Las guías de OMS/ISH de 2003<sup>47</sup> han simplificado en mayor medida el enfoque utilizado al combinar las categorías de riesgo alto y muy alto que se consideraban similares a la hora de tomar decisiones de tratamiento. La distinción entre categorías de riesgo alto y muy alto

se ha mantenido en las presentes guías, con lo que se reserva un lugar aparte para la prevención secundaria, es decir, la prevención en pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida. En esos pacientes, en comparación con los del grupo de riesgo alto, no sólo puede haber un riesgo total muy superior, sino que puede ser necesario un tratamiento con múltiples fármacos para toda la gama de valores de presión arterial, de normal a alta. La línea a trazos de la figura 1 ilustra la manera en que la evaluación del riesgo cardiovascular total influye en la definición de hipertensión cuando ésta se considera correctamente el valor de presión arterial por encima del cual el tratamiento tiene más efectos favorables que nocivos<sup>48</sup>.

En la tabla 3 se indican las variables clínicas más frecuentes que deben utilizarse para estratificar el riesgo. Se basan en factores de riesgo (demografía, antropometría, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, presión arterial, hábito tabáquico, glucosa y variables lipídicas), medidas de la lesión de órganos diana y diagnóstico de diabetes y trastornos clínicos asociados, como se indicaba en las guías de 2003<sup>3</sup>. Hay que destacar los siguientes nuevos puntos adicionales:

1. El síndrome metabólico<sup>49</sup> se ha mencionado porque representa una agrupación de factores de riesgo a menudo relacionada con presión arterial alta, que aumenta notablemente el riesgo cardiovascular. No se pretende dar a entender que represente una entidad patogénica.
2. Se ha puesto mayor énfasis en la identificación de la lesión de órganos diana, puesto que las alteraciones subclínicas de diversos órganos relacionadas con la hipertensión indican una progresión en el espectro continuo de la enfermedad cardiovascular<sup>50</sup>, que aumenta notablemente el riesgo por encima del causado por la simple presencia de factores de riesgo. Se dedica un apartado específico (3.6) a la búsqueda de las lesiones subclínicas de órganos, en el que se comenta la evidencia existente respecto al riesgo adicional de cada alteración subclínica y se justifican los valores de corte propuestos.
3. La relación de indicadores renales de lesión orgánica se ha ampliado para incluir las estimaciones del aclaramiento de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>51</sup> o de la filtración glomerular con la fórmula de MDRD<sup>52</sup>, debido a la evidencia de que estos valores estimados son un índice más preciso del riesgo cardiovascular que implica la disfunción renal.
4. La microalbuminuria se considera ahora un componente esencial de la valoración de la lesión orgánica, puesto que su detección es sencilla y relativamente poco costosa.
5. Se ha identificado que la hipertrofia ventricular izquierda es el parámetro estructural cardiaco que

**TABLA 3. Factores que influyen en el pronóstico**

Factores de riesgo	Lesión subclínica de órganos
Valores de PAS y PAD	HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2.440 mm/ms) o:
Niveles de presión del pulso (en los ancianos)	HVI ecocardiográfica <sup>a</sup> (IMVI: varones, ≥ 125 g/m <sup>2</sup> ; mujeres, ≥ 110 g/m <sup>2</sup> )
Edad (varones, > 55 años; mujeres, > 65 años)	Engrosamiento de pared carotídea (GIM > 0,9 mm) o placa
Tabaquismo	Velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral > 12 m/s
Dislipidemia	Índice de PA tobillo/brazo < 0,9
CT > 5,0 mmol/l (190 mg/dl) o:	Ligero aumento de creatinina plasmática:
cLDL > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) o:	Varones, 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl);
cHDL: varones, < 1 mmol/l (40 mg/dl); mujeres, < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) o:	Mujeres, 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl)
TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	Filtración glomerular estimada baja <sup>b</sup> (< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o aclaramiento de creatinina bajo <sup>c</sup> (< 60 ml/min)
Glucosa plasmática en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl)	Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o cociente albúmina-creatinina: ≥ 22 (varones) o ≥ 31 (mujeres) mg/g de creatinina
Prueba de tolerancia a la glucosa anormal	
Obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm [varones] o > 88 cm [mujeres])	
Antecedentes familiares de ECV prematura (varones a edad < 55 años; mujeres, < 65 años)	
Diabetes mellitus	ECV o renal establecida
Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) en determinaciones repetidas o	Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico; hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio
Glucosa plasmática tras sobrecarga > 11 mmol/l (198 mg/dl)	Cardiopatía: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca
	Enfermedad renal: nefropatía diabética; deterioro de la función renal (creatinina sérica: varones, > 133; mujeres, > 124 mmol/l); proteinuria (> 300 mg/24 h)
	Enfermedad arterial periférica
	Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila

Nota. La agrupación de 3 de los 5 factores de riesgo —como obesidad abdominal, alteración de la glucosa plasmática en ayunas, PA > 130/85 mmHg, cHDL bajo y TG altos (según lo definido antes)— indica síndrome metabólico.

ECV: enfermedad cardiovascular; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; GIM: grosor de íntima-media; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica; TG: triglicéridos.

<sup>a</sup>Riesgo máximo de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica: aumento de IMVI (índice de masa ventricular izquierda) con un cociente grosor de pared/radio > 0,42.

<sup>b</sup>Fórmula de MDRD.

<sup>c</sup>Fórmula de Cockcroft-Gault.

- aumenta de manera más notable el riesgo cardiovascular.
- Siempre que sea posible, se recomienda valorar la lesión orgánica en diferentes tejidos (p. ej., corazón, vasos sanguíneos, riñón y cerebro) debido a que la lesión multiorgánica conlleva un peor pronóstico<sup>53</sup>.
  - Se añade el aumento de la velocidad de onda de pulso a la relación de factores que influyen en el pronóstico, como indicador temprano de la rigidez de las grandes arterias<sup>54,55</sup>, aunque advirtiendo de la escasa disponibilidad en la práctica clínica.
  - Se incluye un bajo cociente de presión tobillo-brazo (< 0,9) como marcador relativamente fácil de obtener de la enfermedad aterosclerótica y del aumento del riesgo cardiovascular total<sup>56</sup>.
  - Se recomienda la valoración de las lesiones de órganos no sólo antes del tratamiento (con objeto de estratificar el riesgo), sino también durante éste, debido a los indicios de que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y la reducción de la proteinuria proporcionan una protección cardiovascular inducida por el tratamiento<sup>57-61</sup>.
  - Puede haber motivos para incluir la frecuencia cardíaca elevada como factor de riesgo, ya que un cuerpo de evidencia cada vez mayor indica que los valores elevados de ésta están relacionados con el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular,



**TABLA 4. Individuos de riesgo alto/muy alto**

Presión arterial $\geq 180$ mmHg sistólica y/o $\geq 110$ mmHg diastólica
Presión arterial sistólica $> 160$ mmHg con presión arterial diastólica baja ( $< 70$ mmHg)
Diabetes mellitus
Síndrome metabólico
$\geq 3$ factores de riesgo cardiovascular
Una o varias de las siguientes lesiones subclínicas de órganos:
Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica (en especial con sobrecarga) o ecocardiográfica (en especial concéntrica)
Signos ecográficos de engrosamiento de la pared o presencia de una placa en la arteria carótida
Aumento de la rigidez arterial
Aumento moderado de la creatinina sérica
Reducción de la filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina estimados
Microalbuminuria o proteinuria
Enfermedad cardiovascular o renal establecida

así como con la mortalidad por todas las causas<sup>62-65</sup>. Además, hay evidencia de que una frecuencia cardíaca elevada aumenta el riesgo de una hipertensión de nueva aparición<sup>66,67</sup> y se asocia con frecuencia a alteraciones metabólicas y al síndrome metabólico<sup>67-69</sup>. Sin embargo, dada la amplia gama de valores de la frecuencia cardíaca en reposo aceptados como normales (60-90 lat/min), no puede proponerse en la actualidad un valor de corte para aumentar la exactitud de la estratificación del riesgo cardiovascular total.

11. Los elementos diagnósticos principales para clasificar a los individuos en las categorías de riesgo alto o muy alto se resumen en la tabla 4. Conviene señalar que la presencia de múltiples factores de riesgo, diabetes mellitus o lesión orgánica comporta invariablemente la clasificación de los individuos con hipertensión en la categoría riesgo de alto, aun cuando la presión arterial sea normal alta.

### 2.3.3. Limitaciones

Todos los modelos disponibles para la valoración del riesgo cardiovascular tienen limitaciones que se deben tener en cuenta. Los modelos del riesgo cardiovascular total no tienen en cuenta la duración de la exposición a un factor de riesgo o una enfermedad, y su cuantificación suele basarse tan sólo en algunos factores de riesgo, mientras que se presta escasa atención a otras variables ligadas a la evolución cardiovascular (p. ej., la actividad física y el estrés)<sup>70</sup>. Además, la importancia de la lesión de órganos diana para determinar el cálculo del riesgo general depende del detalle con el que se evalúen estas lesiones, en función de los medios disponibles. Además, hay varios marcadores adicionales de la lesión de órganos diana que no se han incluido en la tabla 3 debido a una dificultad de medida, una importancia pronóstica no tan bien establecida o problemas prácticos (baja disponibilidad, gran dependencia de la pericia del operador, falta de estandarización, necesidad de dedicar tiempo, invasividad, coste, etc.). Sin embargo, dado que estas medidas actualmente están siendo objeto de una amplia investigación que puede hacer que sean más útiles en un futuro próximo, se las comenta en el apartado 3.6 y se incluyen en la tabla 5 junto con una valoración de su utilidad clínica y sus limitaciones. Esta cuestión se comenta con mayor detalle en el apartado 3.6.

Se debe mencionar también las limitaciones conceptuales. Conviene no olvidar en ningún momento que el fundamento de la estimación del riesgo cardiovascular total es orientar el mejor uso posible de unos recursos limitados para prevenir la enfermedad cardiovascular, es decir, graduar las medidas preventivas en relación con el aumento de riesgo. Sin embargo, a menudo los prestadores de asistencia sanitaria pública o privada utilizan la estratificación del riesgo absoluto para establecer una barrera por debajo de la cual se desaconseja el tratamiento. El umbral de riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años de un 20% es arbitrario y sim-

**TABLA 5. Disponibilidad, valor pronóstico y coste de algunos marcadores de la lesión de órganos (puntuación de 0 a 4 cruces)**

Marcadores	Valor predictivo CV	Disponibilidad	Coste
Electrocardiografía	++	++++	+
Ecocardiografía	+++	+++	++
Grosor de íntima-media carótida	+++	+++	++
Rigidez arterial (velocidad de onda de pulso)	+++	+	++
Índice tobillo-brazo	++	++	+
Contenido de calcio coronario	+	+	++++
Composición del tejido cardíaco/vascular	?	+	++
Marcadores del colágeno circulatorio	?	+	++
Disfunción endotelial	++	+	+++
Lagunas cerebrales/lesiones de sustancia blanca	?	++	++++
Filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina estimados	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

CV: cardiovascular

plista, y no se puede respaldar el uso de un valor de corte que lleve a intervenciones intensas por encima de ese umbral y de ninguna acción por debajo de él. Es preciso tener presente el intenso efecto de la edad en los modelos de riesgo cardiovascular. Dicho efecto es tan intenso que en los adultos jóvenes (en especial las mujeres) es improbable que se alcance un grado de riesgo elevado a pesar de que haya más de un factor de riesgo y un aumento claro del riesgo relativo (es decir, el riesgo existente en comparación con el de otras personas de iguales características). En cambio, en la mayoría de los varones ancianos (p. ej., los de más de 70 años), se alcanzará a menudo un grado de riesgo total elevado a pesar de que el aumento del riesgo relativo respecto a otras personas de iguales características sea muy pequeño. La consecuencia es que la mayor parte de los recursos se concentra en los individuos de mayor edad, cuya posible supervivencia es relativamente corta a pesar de las intervenciones aplicadas, y se presta poca atención a los individuos de menos edad con un riesgo relativo elevado a pesar de que, en ausencia de intervención, su exposición a largo plazo a un aumento del riesgo puede conducir a una situación de riesgo alto y parcialmente irreversible a mediana edad, con la consiguiente posibilidad de acortar su esperanza de vida que, por lo demás, sería más prolongada. Como se señalaba ya en las guías de ESH/ESC de 2003<sup>3</sup>, se puede evitar estos inconvenientes empleando el riesgo relativo como guía para valorar la necesidad y la intensidad de las intervenciones terapéuticas en los individuos jóvenes. Esto es posible con el instrumento de tratamiento HeartScore (disponible en: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)), utilizando la actualización que se presenta en las guías para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica elaboradas por el Fourth Joint European Task Force<sup>71</sup>. Es importante recordar que en los individuos jóvenes que presentan un riesgo absoluto bajo debido a su edad pero tienen factores de riesgo importantes debe aplicarse un tratamiento no farmacológico y, si son necesarias, intervenciones farmacológicas para mejorar el perfil de riesgo y prevenir el desarrollo de una situación de riesgo alto en una fase posterior de la vida. En ausencia de tratamiento, esto puede producirse antes de lo que indican los gráficos de riesgo, puesto que hay factores de riesgo que tienden a ser más pronunciados a medida que avanza la edad y es frecuente que la elevación de la presión arterial a lo largo de la vida se acompañe de un desarrollo de lesiones de órganos.

### 3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los procedimientos diagnósticos tienen como objetivo: *a)* determinar la presión arterial; *b)* identificar posibles causas secundarias de hipertensión, y *c)* evaluar el riesgo cardiovascular general mediante la búsqueda de otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana y

enfermedades simultáneas o trastornos clínicos acompañantes.

Los procedimientos diagnósticos incluyen:

- Determinaciones repetidas de la presión arterial.
- Anamnesis.
- Exploración física.
- Análisis de laboratorio y exploraciones instrumentales. Algunas de ellas deberán formar parte del abordaje sistemático en todos los individuos con una presión arterial alta; algunos se recomiendan y pueden utilizarse ampliamente en los sistemas sanitarios avanzados de Europa; otros están indicados solamente cuando la exploración básica o la evolución clínica del paciente lo requieran.

#### 3.1. Determinación de la presión arterial

La presión arterial se caracteriza por presentar variaciones espontáneas amplias tanto durante el día como entre distintos días, meses y temporadas<sup>72-74</sup>. En consecuencia, el diagnóstico de la hipertensión debe basarse en determinaciones múltiples de la presión arterial, obtenidas en momentos diferentes durante cierto tiempo. Si la presión arterial está sólo ligeramente elevada, se debe obtener determinaciones repetidas durante varios meses, para definir la presión arterial «habitual» del paciente con la mayor exactitud posible. En cambio, si el paciente presenta una elevación más intensa de la presión arterial, signos de lesiones de órganos relacionadas con la hipertensión o un perfil de riesgo cardiovascular alto o muy alto, se debe efectuar determinaciones repetidas en períodos más cortos (de semanas o días). En general, el diagnóstico de la hipertensión debe basarse en al menos 2 determinaciones de la presión arterial por visita y al menos 2-3 visitas, aunque en casos especialmente graves el diagnóstico puede basarse en determinaciones efectuadas en una sola visita. La presión arterial pueden determinarla el médico o la enfermera en la consulta o en la clínica (presión arterial de la consulta o la clínica) y el paciente o un familiar en el domicilio, o puede efectuarse una determinación automática durante 24 horas. Sobre la base de las recomendaciones de la ESH<sup>75</sup>, estos métodos pueden resumirse como sigue.

##### 3.1.1. Presión arterial en la consulta o en la clínica

La presión arterial puede determinarse mediante un esfigmomanómetro de mercurio, cuyos diversos elementos (tubos de goma, válvulas, cantidad de mercurio, etc.) deben mantenerse en buen estado. Se puede usar también otros dispositivos no invasivos (dispositivos semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos), que ciertamente adquirirán una importancia cada vez mayor debido a la progresiva prohibición del uso mé-

**TABLA 6. Determinación de la presión arterial**

Cuando se determina la presión arterial, es preciso tener cuidado en lo siguiente:

- Dejar que el paciente permanezca sentado durante varios minutos en una sala silenciosa antes de iniciar las determinaciones de la presión arterial
- Obtener al menos 2 determinaciones con una separación de 1-2 min, y determinaciones adicionales si las 2 primeras presentan una diferencia notable
- Utilizar un manguito estándar (12-13 cm de longitud y 35 cm de anchura), pero disponiendo de uno más grande y otro más pequeño para los brazos con mucha grasa o delgados, respectivamente. Con los niños se debe utilizar el manguito pequeño
- Colocar el manguito a la altura del corazón, sea cual sea la posición del paciente
- Utilizar los ruidos de Korotkoff de la fase I y V (desaparición) para identificar la presión arterial sistólica y la diastólica, respectivamente
- Determinar la presión arterial en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias debidas a una enfermedad vascular periférica. En ese caso, hay que tomar como referencia el valor mayor
- Determinar la presión arterial tras 1 y 5 min de bipedestación en los individuos ancianos, diabéticos y en otras situaciones en que la hipotensión postural puede ser frecuente o se la sospeche
- Determinar la frecuencia cardiaca mediante palpación del pulso (al menos durante 30 s) tras la segunda determinación en sedestación

dico de mercurio. Sin embargo, hay que validar estos dispositivos utilizando protocolos estandarizados<sup>76</sup> (disponible en: [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org)) y verificar periódicamente su exactitud mediante la comparación con los valores obtenidos con esfigmomanómetros de mercurio. Las instrucciones para una determinación correcta de la presión arterial en la consulta se resumen en la tabla 6.

### 3.1.2. Presión arterial ambulatoria (tabla 7)

Existen varios dispositivos (en su mayor parte oscilométricos) para la determinación automática de la presión arterial de pacientes a los que se permite realizar una vida casi normal. Estos dispositivos aportan información sobre la presión arterial media de 24 h, así como sobre los valores medios por períodos más cortos, como el día, la noche o la mañana. No se debe considerar que estos datos sustituyen la información obtenida con las determinaciones convencionales de la presión arterial. Sin embargo, pueden tener una importante utilidad clínica adicional, puesto que en estudios cruzados y longitudinales se ha demostrado que la presión arterial de la consulta tiene poca relación con la presión arterial de 24 h y, por tanto, con lo que ocurre en la vida cotidiana<sup>77-79</sup>. Estos estudios han demostra-

**TABLA 7. Declaración de toma de postura: determinaciones de la presión arterial ambulatoria y domiciliaria**

#### Presión arterial ambulatoria

- Aunque la presión arterial (PA) en la consulta debe utilizarse como referencia, la PA ambulatoria puede mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes tratados o no tratados
- Los valores normales son diferentes para la determinación en la consulta y la ambulatoria (tabla 8)
- Debe considerarse la monitorización ambulatoria de la PA de 24 h, en especial en los siguientes casos:
  - Se observa una variabilidad considerable de la PA de la consulta en la misma visita o en visitas diferentes
  - Se determina en la consulta una PA elevada en individuos que por lo demás tienen un riesgo cardiovascular total bajo
  - Hay una notable discrepancia entre los valores de PA determinados en la consulta y los domiciliarios
  - Se sospecha una resistencia al tratamiento farmacológico
  - Se sospechan episodios de hipotensión, en especial en los pacientes ancianos y diabéticos
  - La PA en la consulta es elevada en mujeres embarazadas y se sospecha una preeclampsia

#### Presión arterial domiciliaria

- La determinación de la PA realizada por el propio paciente en su domicilio tiene utilidad clínica y su significación pronóstica está ahora demostrada. Deben alentarse estas determinaciones con los siguientes objetivos:
  - Proporcionar más información sobre el efecto del tratamiento en cuanto a la reducción de la PA en el momento valle, y por tanto sobre la cobertura terapéutica durante todo lapso entre dosis
  - Mejorar la adhesión del paciente a las pautas de tratamiento
  - Se duda de la fiabilidad técnica/condiciones ambientales de los datos de PA ambulatoria
  - Debe desaconsejarse la determinación de la PA por el propio paciente en su domicilio en los siguientes casos:
    - Si causa ansiedad al paciente
    - Si induce una modificación decidida por el propio paciente de la pauta de tratamiento
  - Los valores normales para la PA de la consulta y la domiciliaria son diferentes (tabla 8)

do también que la presión arterial ambulatoria: *a*) se correlaciona con la lesión de órganos asociada a la hipertensión y sus cambios con el tratamiento con una relación más directa que la que tiene la presión arterial de la consulta<sup>80-85</sup>; *b*) tiene una relación con los episodios cardiovasculares que es más pronunciada que la que se observa en la presión arterial de la clínica, y la predicción del riesgo cardiovascular es mayor y se agrega a la que proporcionan los valores de presión arterial de la consulta en las poblaciones y también en los hipertensos no tratados y tratados<sup>86-96</sup>, y *c*) mide con mayor exactitud que la presión arterial de la clínica el grado de reducción de la presión arterial inducido por el tratamiento, puesto que tiene una mayor reproducibilidad con el tiempo<sup>97,98</sup> y unos efectos «de bata blanca»<sup>99</sup> y placebo<sup>100,101</sup> inexistentes o desdeñables.

**TABLA 8. Umbrales de presión arterial (mmHg) para definir hipertensión con diferentes tipos de determinaciones**

	PAS	PAD
Consulta o clínica	140	90
24 h	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
Domiciliaria	130-135	85

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Aunque algunas de las ventajas citadas pueden obtenerse aumentando el número de determinaciones de la presión arterial en la consulta<sup>82,98</sup>, la monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas puede ser útil en el momento del diagnóstico y en diversos intervalos durante el tratamiento. Debe hacerse lo posible para ampliar la monitorización ambulatoria de la presión arterial a 24 horas, con objeto de obtener información sobre los perfiles de presión arterial diurno y nocturno, la diferencia de presión arterial entre el día y la noche, el aumento de presión arterial de la mañana y la variabilidad de la presión arterial. Los valores de presión arterial diurnos y nocturnos y los cambios obtenidos con el tratamiento están relacionados entre sí<sup>78,79</sup>, pero se ha observado que el valor pronóstico de la presión arterial nocturna es superior al de la presión arterial diurna<sup>87,89,92,94</sup>. Además, se ha descrito que los individuos en los que la reducción nocturna de la presión arterial está amortiguada (*non-dippers*)<sup>102</sup> presentan una mayor prevalencia de lesiones de órganos y una evolución menos favorable, aunque en algunos estudios el valor pronóstico de este fenómeno se perdía al incluir en el análisis multivariable la presión arterial media de 24 horas<sup>87,88,90,92,93,103-106</sup>. También hay evidencia de que los episodios cardiacos y cerebrovasculares alcanzan una prevalencia máxima por la mañana<sup>107-110</sup>, posiblemente por el aumento brusco de la presión arterial que se produce al despertar del sueño<sup>72,111-113</sup> y el aumento de la agregabilidad plaquetaria, la reducción de la actividad fibrinolítica y la activación simpática<sup>114-118</sup>. El agravamiento de las lesiones de órganos y la incidencia de episodios se han relacionado también con la variabilidad de la presión arterial cuantificada mediante la desviación estándar respecto a los valores medios<sup>119-121</sup>. Aunque en estos estudios no siempre se descartó el papel de los factores de confusión, recientemente se ha confirmado un papel independiente de la variabilidad de la presión arterial mediante un estudio observacional de larga duración<sup>122</sup>.

Al determinar la presión arterial de 24 h<sup>75</sup> hay que cuidar de:

- Utilizar solamente dispositivos validados mediante protocolos internacionales estandarizados.

- Utilizar manguitos del tamaño apropiado y comparar los valores iniciales con los de un esfigmomanómetro para verificar que las diferencias no son superiores a  $\pm 5$  mmHg.
- Programar las lecturas automáticas a unos intervalos no superiores a los 30 min para obtener un número suficiente de valores y disponer de datos correspondientes a la mayor parte de las horas en el caso de que se rechace alguna de las lecturas a causa de artefactos.
- Que el deshinchado automático del equipo se realice a una velocidad no superior a 2 mmHg/s.
- Indicar al paciente que realice las actividades normales, pero se abstenga de realizar ejercicios extenuantes y mantenga el brazo extendido y quieto mientras se hincha el manguito.
- Indicar al paciente que registre en un diario la información sobre los acontecimientos poco habituales y la duración y la calidad del sueño nocturno.
- Obtener otra determinación de la presión arterial ambulatoria si la primera ha producido menos de un 70% del número esperado de valores válidos a causa de artefactos frecuentes, y asegurarse de que las proporciones de valores válidos durante el día y durante la noche son similares.
- Recordar que la presión arterial ambulatoria suele ser inferior en varios mmHg a la presión arterial de la consulta<sup>123-125</sup>. Diversos estudios de población indican (tabla 8) que los valores en la consulta de 140/90 mmHg corresponden a unos valores medios de 24 h de 125-130 mmHg de presión sistólica y 80 mmHg de la diastólica, y que los correspondientes valores medios diurnos y nocturnos son 130-135/85 y 120/70 mmHg. Se puede considerar estos valores como los umbrales aproximados para el diagnóstico de la hipertensión mediante la presión arterial ambulatoria.
- Las decisiones clínicas deben basarse principalmente en los valores medios de 24 h, diurnos y/o nocturnos. Otras informaciones derivadas de la presión arterial ambulatoria (p. ej., la elevación matinal de la presión arterial y las desviaciones estándar de la presión arterial) son prometedoras clínicamente, pero se debe considerar que este campo está todavía en fase de investigación.

### 3.1.3. Presión arterial domiciliaria (tabla 7)

La determinación de la presión arterial realizada por el propio paciente en su domicilio no puede aportar la información detallada sobre los valores de presión arterial de la vida diaria que proporciona la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Sin embargo, puede proporcionar valores correspondientes a días diferentes en un contexto muy próximo al de la vida cotidiana. Si se promedian los valores correspondientes a un período de unos pocos días, se

dispone de algunas de las ventajas de la presión arterial ambulatoria, por cuanto se evita un efecto de bata blanca significativo, las lecturas son más reproducibles y se predice la presencia o progresión de la lesión de órganos, así como el riesgo de episodios cardiovasculares, mejor que con los valores obtenidos en la consulta<sup>81,89,90,92,126,127</sup>. En consecuencia, puede recomendarse el empleo de determinaciones domiciliarias de la presión arterial en períodos adecuados antes del tratamiento y durante éste, también porque este método relativamente barato puede mejorar la adhesión del paciente al tratamiento<sup>128</sup>.

Al aconsejar la determinación de la presión arterial por el propio paciente en el domicilio, hay que tener en cuenta las siguientes cuestiones<sup>75</sup>:

- Indicar el empleo de dispositivos validados. Pocos de los dispositivos de muñeca actualmente comercializados para la determinación de la presión arterial han sido validados satisfactoriamente<sup>76</sup>; en el caso de que deba utilizarse uno de estos dispositivos, se deberá recomendar al paciente que mantenga el brazo a la altura del corazón durante la determinación.

- Se prefiere los dispositivos semiautomáticos al esfigmomanómetro de mercurio, para evitar las dificultades que plantea la enseñanza de su uso al paciente y el error derivado de los problemas auditivos en los individuos ancianos.

- Se indicará al paciente que realice las determinaciones estando sentado y tras varios minutos de reposo, preferiblemente por la mañana y por la noche. Se le debe informar de que los valores pueden diferir en distintas determinaciones a causa de la variabilidad espontánea de la presión arterial.

- Se evitará solicitar un número excesivo de determinaciones, pero hay que asegurarse de que las obtenidas incluyan el período previo a la toma del fármaco, con objeto de disponer de información sobre la duración de los efectos del tratamiento.

- Conviene recordar que, al igual que para la determinación de la presión arterial ambulatoria, los valores normales son inferiores para la presión arterial domiciliar que para la obtenida en la consulta. Los valores de 130-135/85 mmHg pueden tomarse como los aproximadamente correspondientes 140/90 mmHg medidos en la consulta o la clínica (tabla 8).

- Se debe dar al paciente instrucciones claras sobre la necesidad de proporcionar al médico una documentación adecuada de los valores obtenidos y evitar cambios realizados por el propio paciente en las pautas de tratamiento.

### 3.1.4. Hipertensión aislada en la consulta o de bata blanca

En algunos pacientes, la presión arterial de la consulta es persistentemente elevada mientras que la pre-

sión arterial diurna o de 24 horas, o la presión arterial domiciliar, están dentro de los límites normales. A esta situación se la denomina, en general, «hipertensión de bata blanca»<sup>129</sup>, aunque es preferible el término más descriptivo y menos mecanicista «hipertensión aislada en la consulta (o la clínica)», puesto que la diferencia de presión arterial ambulatoria en la consulta no está correlacionada con la elevación de la presión arterial en la consulta inducida por una respuesta de alerta ante un médico o una enfermera<sup>130</sup>, lo cual es el verdadero «efecto de bata blanca»<sup>131,132</sup>. Sea cual sea la terminología utilizada, actualmente hay evidencia de que la hipertensión aislada de la consulta puede darse en alrededor del 15% de la población general y puede explicar una parte apreciable (un tercio o más) de los casos en los que se diagnostica hipertensión<sup>106,133,134</sup>. Hay evidencia clara de que en los individuos con hipertensión aislada en la consulta el riesgo cardiovascular es inferior al de los individuos con elevación de la presión arterial tanto en la consulta como ambulatoriamente<sup>90,92,106,133-138</sup>. Sin embargo, varios estudios, aunque no todos, han descrito que este trastorno se asocia a una prevalencia de lesiones de órganos y de anomalías metabólicas superior a la de los individuos normotensos, lo cual señala que puede no ser un fenómeno clínicamente inocente<sup>133</sup>. Las evidencias de su trascendencia pronóstica adversa son menos uniformes en los estudios de evolución clínica cuando se introduce un ajuste adecuado de los datos respecto a la edad y el sexo<sup>92,106,133,138</sup>, pero un estudio ha descrito su asociación con una tasa de episodios cardiovasculares que es intermedia entre la de los individuos con una presión arterial normal o con hipertensión observadas en la consulta y fuera de ella<sup>133</sup>.

Resulta difícil predecir qué pacientes, de los que presentan hipertensión en la consulta, tendrán hipertensión aislada en ella, pero esta situación es más frecuente cuando hay hipertensión de grado 1 (leve) en las mujeres, a edades más avanzadas, en no fumadores, en la hipertensión de inicio reciente y cuando hay un número escaso de determinaciones de la presión arterial en la consulta<sup>75</sup>. La hipertensión aislada en la consulta debe diagnosticarse siempre que la presión arterial en la consulta sea  $\geq 140/90$  mmHg al menos en 3 ocasiones, mientras que las cifras diurna y media de 24 h de la presión arterial se encuentran dentro de los límites normales. Su diagnóstico puede basarse también en los valores de presión arterial domiciliarios (cuando la media de varias lecturas domiciliarias es  $< 135/85$  mmHg y los valores en la consulta son  $\geq 140/90$  mmHg), teniendo presente que los individuos con una hipertensión aislada en la consulta diagnosticados mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial pueden no ser exactamente el mismo grupo que se identifica mediante las determinaciones domiciliarias de la presión arterial<sup>133,139</sup>. Algunos individuos pueden presentar una presión arterial domici-

liaria alta y una presión arterial ambulatoria normal o viceversa. La identificación de una hipertensión aislada en la consulta debe ir seguida de una búsqueda de posibles factores de riesgo metabólicos y de lesiones de órganos. Debe instaurarse un tratamiento farmacológico cuando haya signos de lesión en órganos o un perfil de riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, se recomiendan cambios de estilo de vida y un seguimiento estrecho de todos los pacientes con una hipertensión aislada en la consulta a pesar de que se opte por no iniciar un tratamiento farmacológico.

### 3.1.5. Hipertensión ambulatoria aislada o hipertensión enmascarada

Se ha descrito también el fenómeno inverso a la hipertensión de bata blanca, es decir, los individuos con una presión arterial en la consulta normal (< 140/90 mmHg) pueden presentar valores de presión arterial ambulatorios o domiciliarios elevados, a lo cual se denomina «hipertensión ambulatoria aislada» o «hipertensión enmascarada»<sup>92,95,106,132-134,137,139-141</sup>. La prevalencia en la población es aproximadamente la misma que la de la hipertensión aislada de la consulta<sup>106,133,134,141</sup> y se ha calculado que alrededor de 1 de cada 7-8 individuos con presión arterial normal en la consulta pueden encontrarse en esta categoría<sup>133</sup>. Aunque la información existente sobre la persistencia de esta situación es poca<sup>142</sup>, se ha demostrado que estos individuos tienen una prevalencia de lesiones de órganos superior a la normal<sup>139</sup>, con un aumento de la prevalencia de factores de riesgo metabólicos<sup>133</sup> en comparación con los individuos con una presión arterial verdaderamente normal. Los estudios de evolución clínica han señalado que la hipertensión enmascarada aumenta el riesgo cardiovascular, hasta situarlo en un valor muy próximo al de la hipertensión de la consulta y de fuera de ella<sup>92,106,133,134,137,141</sup>.

En resumen, los estudios realizados en los últimos años han aportado un cuerpo de evidencia creciente sobre la importancia clínica de las determinaciones de la presión arterial fuera de la consulta, puesto que permiten caracterizar con mayor precisión la gravedad de la hipertensión e identificar un perfil de riesgo más alto en algunos individuos aparentemente normotensos. En un reciente estudio observacional de larga duración, el riesgo de muerte a 12 años aumentó progresivamente entre el estado de normotensión en la consulta, el domicilio y las determinaciones de 24 h y la observación de hipertensión en una, dos o las tres formas de determinación de la presión arterial<sup>133</sup>. La presión arterial ambulatoria y domiciliaria puede aportar una información útil a pesar de que no haya una elevación aparente de la presión arterial en la clínica, en especial en los individuos en los que hay múltiples factores de riesgo y lesiones de órganos.

### 3.1.6. Presión arterial durante el ejercicio y el estrés de laboratorio

En el laboratorio se han aplicado factores de estrés tanto físico como mental para valorar la respuesta de la presión arterial a los estímulos y su posible utilidad clínica. El estrés físico comporta una actividad física activa (ejercicio dinámico o estático) o un estrés físico pasivo, como el de la prueba presora de frío. El estrés mental se provoca mediante un problema de carácter matemático, técnico o de decisión<sup>143</sup>.

Todos los factores de estrés aumentan la presión arterial y la respuesta individual variable de ésta se ha evaluado en cuanto a su relación con la predicción de una hipertensión de nueva aparición, la lesión de órganos diana y la enfermedad cardiovascular incidental o la muerte.

Los datos existentes respecto a la predicción de hipertensión futura son contradictorios<sup>144</sup>. Algunos estudios han indicado un riesgo significativo e independiente de hipertensión incidental en individuos con respuestas de presión arterial desproporcionadas al ejercicio<sup>145</sup>; en funcionarios varones, las reacciones de la presión arterial al estrés mental predijeron los valores futuros de presión arterial y los datos de hipertensión en 10 años de seguimiento<sup>146</sup>. Sin embargo, sólo una pequeña parte de la variancia de los valores futuros de presión arterial se explicaba por las diferencias de respuesta al estrés mental y otros estudios<sup>147</sup> han dado resultados negativos.

Por lo que respecta a la lesión de órganos, la mayor parte de los estudios sobre individuos normotensos e hipertensos no han observado una relación significativa entre el efecto presor del ejercicio dinámico y la hipertrofia ventricular izquierda tras introducir un ajuste adecuado para la presión arterial en reposo<sup>148-154</sup>, si bien en un reciente estudio se ha observado que el cambio de la presión arterial sistólica entre la situación de reposo y la de ejercicio submáximo era un potente predictor de la hipertrofia ventricular izquierda en individuos prehipertensos<sup>155</sup>. La importancia de la reactividad de la presión arterial al ejercicio estático se ha abordado con muy poca frecuencia, pero en un estudio no se ha observado una asociación significativa entre la respuesta de presión arterial a la presión manual y la masa ventricular izquierda<sup>156</sup>, mientras que el aumento de la presión arterial inducido por la prueba presora de frío predijo la masa ventricular izquierda<sup>153</sup> en un estudio pero no en otro<sup>157</sup>. El efecto en la presión arterial de una tarea aritmética mostró en un estudio<sup>158</sup> una relación significativa con el remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, pero no con la masa ventricular izquierda, mientras que otros estudios no han observado una asociación positiva entre la estructura ventricular izquierda y este tipo de reactividad de la presión arterial<sup>153,157</sup>.

Hay datos contradictorios respecto a si una respuesta exagerada de la presión arterial al ejercicio de bicicleta puede predecir la morbilidad y la mortalidad cardio-

vasculares de manera independiente de los valores en reposo<sup>149,159</sup>, si bien los resultados de un seguimiento de 21 años han mostrado recientemente que tanto la presión arterial sistólica en decúbito supino como la observada tras 6 min de ejercicio proporcionan una información predictiva de la muerte cardiovascular, en especial en los individuos con una elevación leve de la presión arterial<sup>160</sup>. Sin embargo, la situación puede ser diferente en la hipertensión más grave. Que el aumento excesivo de la presión arterial durante el ejercicio aporte una información pronóstica adicional a la de la presión arterial en reposo puede depender del efecto del ejercicio en el gasto cardiaco. Si se produce un deterioro del aumento del gasto cardiaco inducido por el ejercicio, como puede ocurrir en la hipertensión grave, la presión arterial durante el ejercicio puede dejar de tener una significación pronóstica independiente. Hay algunos indicios de que el deterioro de la reducción de la resistencia vascular sistémica durante el ejercicio comporta peor pronóstico<sup>159,161</sup>.

En resumen, los resultados obtenidos en cuanto a las relaciones independientes de la respuesta de presión arterial a los factores de estrés físicos y mentales, la hipertensión futura y la lesión de órganos diana no son uniformes y, si son significativos, la variancia adicional explicada es poca. Por lo que respecta a la predicción de los episodios cardiovasculares, el estudio de seguimiento de 21 años mencionado antes<sup>160</sup> indica que una prueba de ejercicio puede aportar cierta información pronóstica adicional al menos en los individuos con una elevación leve de la presión arterial puesto que, en ausencia de otros factores de riesgo o lesiones de órganos, la decisión sobre la necesidad de una intervención terapéutica puede ser difícil. Por último, no debe olvidarse que las determinaciones no invasivas de la presión arterial durante el ejercicio se limitan a los valores sistólicos, y que su exactitud es muy inferior a la de los valores obtenidos en reposo.

### 3.1.7. Presión arterial central

Dada la superposición variable de las ondas de presión arterial que llegan y las reflejadas a lo largo del árbol arterial, la presión aórtica sistólica y del pulso (es decir, la presión ejercida a la altura del corazón, el cerebro y el riñón) pueden ser diferentes de la presión humeral medida de la forma convencional<sup>162</sup>. Además, desde hace tiempo se ha afirmado que las presiones sistólica y del pulso periféricas y centrales pueden verse afectadas de manera diferente por los fármacos antihipertensivos<sup>163</sup>. La necesidad de una determinación invasiva de la presión arterial central ha limitado este tema al ámbito de la investigación. Sin embargo, recientemente se ha descrito un método de estimación no invasivo de la presión arterial aórtica mediante el cálculo del «índice de aumento» a partir del contorno de la presión de onda del pulso registrada en una arte-

ria periférica<sup>164,165</sup>. El uso de este método ha confirmado que los efectos de los fármacos antihipertensivos en las presiones sistólica y del pulso centrales no se corresponden invariablemente con los observados en la arteria humeral<sup>166,167</sup>. Además, los resultados obtenidos en un amplio subestudio realizado en un ensayo aleatorizado han indicado que la presión del pulso central evaluada a partir del «índice de aumento» tiene una relación significativa con los episodios cardiovasculares<sup>166</sup>. Sin embargo, el papel pronóstico de la presión arterial central en contraposición con la periférica deberá confirmarse en estudios observacionales y de intervención a mayor escala.

## 3.2. Antecedentes familiares e historia clínica (tabla 9)

Se debe obtener unos antecedentes familiares detallados, con especial atención a la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, la enfermedad coronaria prematura, el ictus, la arteriopatía periférica o la enfermedad renal.

**TABLA 9. Guías relativas a los antecedentes familiares y la historia clínica**

1. Tiempo de evolución y valores de PA previos elevados
2. Indicios de hipertensión secundaria  
Antecedentes familiares de enfermedad renal (riñón poliquístico)  
Enfermedad renal, infección urinaria, hematuria, abuso de analgésicos (enfermedad renal parenquimatosa)  
Consumo de fármacos/sustancias: anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, gotas nasales, cocaína, anfetaminas, corticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina, ciclosporina)  
Episodios de sudoración, cefalea, ansiedad, palpitaciones (feocromocitoma)  
Episodios de debilidad muscular y tetania (aldosteronismo)
3. Factores de riesgo  
Antecedentes familiares y personales de hipertensión y enfermedad cardiovascular  
Antecedentes personales y familiares de dislipidemia  
Antecedentes personales y familiares de diabetes mellitus  
Hábito tabáquico  
Hábitos alimentarios  
Obesidad; grado de ejercicio físico  
Ronquidos; apnea durante el sueño (información que obtener también de la pareja)  
Personalidad
4. Síntomas de lesiones de órganos  
Cerebro y ojos: cefalea, vértigo, deterioro de la vista, accidentes isquémicos transitorios, déficit sensitivo o motor  
Corazón: palpitaciones, dolor torácico, dificultad respiratoria, edema maleolar  
Riñón: sed, poliuria, nicturia, hematuria  
Arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente
5. Tratamiento antihipertensivo previo  
Fármaco(s) utilizado(s), eficacia y efectos adversos
6. Factores personales, familiares y ambientales

PA: presión arterial

La historia clínica debe incluir: *a)* tiempo de evolución y valores previos de la presión arterial alta; *b)* síntomas que señalen a causas secundarias de hipertensión o toma de fármacos o sustancias que puedan elevar la presión arterial, como regaliz, gotas nasales, cocaína, anfetaminas, anticonceptivos orales, corticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina y ciclosporina; *c)* factores de estilo de vida, como el consumo por la dieta de grasas (en especial grasas de origen animal), sal y alcohol, cuantificación del tabaquismo y de la actividad física y aumento de peso desde el comienzo de la vida adulta; *d)* antecedentes previos o síntomas actuales de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, enfermedad renal, diabetes mellitus, gota, dislipidemia, asma o cualquier otra enfermedad significativa, y fármacos utilizados para tratar estos trastornos; *e)* tratamiento antihipertensivo previo, sus resultados y efectos adversos, y *f)* factores personales, familiares y ambientales que puedan influir en la presión arterial, el riesgo cardiovascular y la evolución y el resultado del tratamiento. Además, los médicos deben preguntar al paciente y/o su pareja si ronca, puesto que ello puede ser un signo del síndrome de apnea durante el sueño y de aumento del riesgo cardiovascular.

### 3.3. Exploración física (tabla 10)

Además, de la presión arterial, debe registrarse cuidadosamente la frecuencia cardíaca (contando el pulso durante al menos 30 s o más si se observan arritmias) puesto que la observación repetida de valores superiores a los normales puede indicar un mayor riesgo, un aumento de la actividad simpática o disminución de la parasimpática<sup>62-65</sup> o una insuficiencia cardíaca. La exploración física debe buscar signos de factores de riesgo adicionales, signos indicativos de una hipertensión secundaria y signos de lesiones de órganos. Debe medirse el perímetro de cintura con el paciente en bipedestación, y debe obtenerse el peso corporal y la talla para calcular el índice de masa corporal mediante una fórmula estándar.

### 3.4. Exploraciones complementarias (tabla 11)

Las exploraciones complementarias están encaminadas a obtener signos indicativos de factores de riesgo adicionales, buscar una posible hipertensión secundaria y detectar la presencia o ausencia de lesiones de órganos. Las exploraciones deben utilizarse con una progresión de las más sencillas a las más complicadas. Cuanto más joven sea el paciente, mayor sea la presión arterial y más rápido sea el desarrollo de la hipertensión, más detallado debe ser el estudio diagnóstico. Sin embargo, las exploraciones mínimas a realizar continúan siendo objeto de debate.

**TABLA 10. Exploración física para la hipertensión secundaria, lesiones de órganos y obesidad visceral**

#### Signos de hipertensión secundaria y lesión de órganos

Manifestaciones de síndrome de Cushing  
 Estigmas cutáneos de la neurofibromatosis (feocromocitoma)  
 Palpación de riñones agrandados (riñón poliquístico)  
 Auscultación de soplos abdominales (hipertensión vasculorrenal)  
 Auscultación de soplos precordiales o torácicos (coartación aórtica o enfermedad aórtica)  
 Reducción o retraso de los pulsos femorales y reducción de la presión arterial femoral (coartación de aorta, enfermedad aórtica)

#### Signos de lesiones de órganos

Cerebro: soplos sobre las arterias del cuello, defectos motores o sensitivos  
 Retina: anomalías en el examen del fondo de ojo  
 Corazón: localización y características del impulso apical, ritmos cardíacos anormales, galope ventricular, estertores pulmonares, edema periférico  
 Arterias periféricas: ausencia, reducción o asimetría de pulsos, extremidades frías, lesiones isquémicas cutáneas  
 Arterias carótidas: soplos sistólicos

#### Signos de obesidad corporal

Peso corporal  
 Aumento del perímetro de cintura (en bipedestación): varones, > 102 cm; mujeres, > 88 cm  
 Aumento del índice de masa corporal (IMC = peso corporal [en kg] / talla<sup>2</sup> [en m])  
 Sobrepeso, IMC ≥ 25; obesidad, IMC ≥ 30

En el bastante uniforme contexto europeo, en el que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad, las exploraciones de uso sistemático deben incluir las siguientes: bioquímica hemática con glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos (en ayunas), urato, creatinina, potasio, hemoglobina y hematocrito, análisis de orina mediante una tira reactiva que permita la detección de microalbuminuria; examen microscópico de la orina y electrocardiograma. La creatinina sérica es una medida poco precisa de la función renal. No obstante, una elevación siquiera leve puede indicar una lesión renal considerable y un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Los valores de creatinina sérica deben utilizarse también para obtener una estimación del aclaramiento de creatinina a través de la fórmula de Cockcroft-Gault o del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de MDRD abreviada<sup>51,52</sup>, que son métodos sencillos que permiten identificar a los pacientes con una reducción de la filtración glomerular y un aumento del riesgo cardiovascular, pero en los que los valores de creatinina sérica continúan estando dentro de los límites normales (véase también el apartado 3.6.3). Cuando la glucosa plasmática en ayunas es ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl), se recomienda una determi-



**TABLA 11. Exploraciones complementarias****Análisis y exploraciones de uso sistemático**

Glucosa plasmática en ayunas  
 Colesterol total en suero  
 cLDL en suero  
 cHDL en suero  
 Triglicéridos séricos en ayunas  
 Potasio en suero  
 Ácido úrico en suero  
 Creatinina en suero  
 Aclaramiento de creatinina estimado (fórmula de Cockcroft-Gault) o filtración glomerular estimada (fórmula de MDRD)  
 Hemoglobina y hematocrito  
 Análisis de orina (complementado mediante la microalbuminuria detectada con tiras reactivas y examen microscópico)  
 Electrocardiograma

**Exploraciones recomendadas**

Ecocardiografía  
 Ecografía carotídea  
 Proteinuria cuantitativa (si la tira reactiva es positiva)  
 Índice de presión arterial tobillo-brazo  
 Fondo de ojo  
 Prueba de tolerancia a la glucosa (si la glucosa plasmática en ayunas es > 5,6 mmol/l [100 mg/dl])  
 Monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 h y presión arterial domiciliaria  
 Determinación de la velocidad de la onda de pulso (si se dispone de ella)

**Evaluación ampliada (a cargo de especialistas)**

Búsqueda más detallada de posibles lesiones cerebrales, cardíacas, renales y vasculares. Imprescindible en caso de hipertensión complicada  
 Búsqueda de una posible hipertensión secundaria cuando lo indiquen los resultados de la historia clínica, la exploración física o las exploraciones de uso habitual: determinación de renina, aldosterona, corticoides, catecolaminas en plasma y/o en orina, arteriografías, ecografía renal y suprarrenal, tomografía computarizada y resonancia magnética

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

nación de la glucosa plasmática tras una sobrecarga de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa)<sup>168</sup>. La observación repetida de una glucosa plasmática en ayunas  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) y una prueba de tolerancia a la glucosa anormal se consideran indicativas de una diabetes mellitus<sup>168</sup>. Aunque se ha descrito que los valores altos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) predicen la incidencia de episodios cardiovasculares en varios contextos clínicos<sup>169</sup>, su valor añadido para la determinación del riesgo cardiovascular total no está claro<sup>170</sup>, excepto en pacientes con síndrome metabólico en los que se ha descrito que los valores de hsCRP se asocian a un notable aumento adicional del riesgo<sup>171,172</sup>. La utilidad de otros marcadores inflamatorios (fibrinógeno, citocinas, homocisteína, péptido natriurético cerebral, etc.)<sup>173</sup> para la estratificación del riesgo cardiovascular está siendo objeto de una activa investigación, pero en la actualidad no puede recomendarse su determinación como guía clínica en la hipertensión.

**3.5. Análisis genético**

A menudo los pacientes hipertensos tienen antecedentes familiares de presión arterial alta, lo cual indica que la herencia participa en la patogenia de este trastorno. La hipertensión esencial es un trastorno altamente heterogéneo, que apunta a una etiología multifactorial y a anomalías poligénicas<sup>174,175</sup>. Las variantes de algunos genes podrían hacer que un individuo fuera sensible a un determinado factor del entorno. En el ser humano se ha identificado diversas mutaciones de genes que codifican importantes sistemas de control de la presión arterial, pero no está claro todavía su papel exacto en la patogenia de la hipertensión esencial. Sin embargo, la predisposición genética del paciente podría influir en enzimas metabolizadoras de fármacos, lo cual podría afectar, a su vez, tanto a la eficacia como a los efectos adversos de los agentes antihipertensivos. Están apareciendo ejemplos de estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos que abordan estas cuestiones, y ello ha sido resumido en una publicación reciente<sup>176</sup>. Además, se han descrito varias formas monogénicas infrecuentes de hipertensión, como el aldosteronismo reparable con glucocorticoides, el síndrome de Liddle y otros, en los que la mutación de un solo gen explica plenamente la patogenia de la hipertensión y dicta la mejor modalidad de tratamiento<sup>177</sup>.

**3.6. Búsqueda de posibles lesiones subclínicas de órganos (tabla 12)**

Dada la importancia de las lesiones subclínicas de órganos como estadio intermedio en el espectro continuo de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo cardiovascular general, los signos de afectación de órganos deben ser objeto de una búsqueda cuidadosa. Debe señalarse que actualmente hay un amplio cuerpo de evidencia sobre el papel crucial de la lesión subclínica de órganos en la determinación del riesgo cardiovascular de los individuos con o sin presión arterial elevada.

1. Se ha demostrado repetidas veces que la microalbuminuria se asocia a un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular no sólo en la diabetes mellitus, sino también en los individuos no diabéticos<sup>178-184</sup>. Además, se ha documentado un aumento del riesgo con concentraciones de proteínas en orina inferiores a las definidas como microalbuminuria<sup>181,182,185,186</sup>.
2. Se ha confirmado también el valor pronóstico adverso de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>187-189</sup>, así como el del grosor de íntima-media de la carótida<sup>190-193</sup> junto con la evidencia de que su prevalencia en individuos hipertensos ordinarios es muy superior a la observada cuando solamente se realizan las exploraciones sistemáticas habituales<sup>194</sup>. Sin las

**TABLA 12. Declaración de toma de postura: búsqueda de posibles lesiones subclínicas de órganos**

Dada la importancia de las lesiones subclínicas de órganos como estadio intermedio en el espectro continuo de la enfermedad vascular y como determinantes del riesgo cardiovascular total, se debe buscar cuidadosamente, con las técnicas apropiadas, posibles signos de afección de órganos:

1. Corazón: la electrocardiografía debe formar parte de toda evaluación estándar de individuos con una presión arterial elevada, con objeto de detectar la posible hipertrofia ventricular izquierda, los patrones de «sobrecarga», la isquemia y las arritmias. Se recomienda la ecocardiografía cuando se considere útil una detección más sensible de la hipertrofia ventricular izquierda. Los patrones geométricos pueden definirse ecocardiográficamente, y la hipertrofia concéntrica es la que comporta peor pronóstico. La función diastólica puede evaluarse mediante Doppler transmitral
2. Vasos sanguíneos: la exploración ecográfica de las arterias carótidas se recomienda cuando se considera útil la detección de la hipertrofia vascular o de una aterosclerosis asintomática. La rigidez de las grandes arterias (que da lugar a una hipertensión sistólica aislada en el anciano) puede medirse con la velocidad de la onda de pulso. Podría recomendarse de manera más amplia si la disponibilidad fuera mayor. Un valor bajo del índice de presión arterial tobillo-brazo indica una enfermedad arterial periférica avanzada
3. Riñón: el diagnóstico de la lesión renal asociada a la hipertensión se basa en una reducción de la función renal o un aumento de la excreción urinaria de albúmina. Debe utilizarse sistemáticamente la estimación, a partir de la creatinina sérica, de la filtración glomerular (fórmula MDRD que requiere información sobre edad, sexo y raza) o el aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault, que requiere también el peso corporal). Se debe utilizar pruebas de tiras reactivas para la detección de proteínas urinarias en todos los pacientes hipertensos. Si la tira reactiva es negativa, se debe determinar la posible albuminuria de bajo grado (microalbuminuria) en una muestra de orina puntual y relacionarla con la excreción urinaria de creatinina
4. Fondo de ojo: se recomienda el examen del fondo de ojo tan sólo en los individuos con hipertensión grave. Las alteraciones retinianas leves son en gran parte inespecíficas, excepto en los pacientes jóvenes. Las hemorragias, exudados y edema de papila, que sólo se dan en la hipertensión grave, se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular
5. Cerebro: los infartos cerebrales asintomáticos, los infartos lacunares, las microhemorragias y las lesiones de sustancia blanca no son infrecuentes en los hipertensos, y pueden detectarse mediante resonancia magnética o tomografía computarizada. La disponibilidad y los costes no siempre permiten un uso indiscriminado de estas técnicas. En los hipertensos ancianos pueden ser útiles los tests cognitivos para detectar un deterioro cerebral inicial

En la tabla 5 se resume la disponibilidad, el valor pronóstico y el coste de los métodos utilizados para detectar lesiones subclínicas de órganos

exploraciones ecográficas para identificar la hipertrofia ventricular izquierda y el engrosamiento o las placas vasculares, hasta un 50% de los pacientes

hipertensos pueden clasificarse erróneamente como de riesgo adicional bajo o moderado, mientras que la presencia de una lesión cardíaca o vascular los clasifica en un grupo de riesgo superior<sup>194</sup>.

3. En análisis retrospectivos de ensayos prospectivos<sup>57-61,195</sup>, se ha demostrado que las reducciones de la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda inducidas por el tratamiento se acompañan de una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares, lo que indica que es aconsejable la medición de la lesión de órganos no sólo para cuantificar el riesgo cardiovascular total inicialmente, sino también para el seguimiento de la protección aportada por el tratamiento.

Por estas razones, en las presentes guías, como se hizo en las de 2003<sup>3</sup>, se dedica un apartado especial a analizar la evidencia existente sobre el riesgo que comportan diversas anomalías orgánicas y los métodos para detectarlas. En general, el examen de detección de la microalbuminuria debe considerarse actualmente un método de uso sistemático en todos los pacientes hipertensos, así como en los que presentan un síndrome metabólico, incluso con presión arterial normal alta. La ecocardiografía y la ecografía vascular pueden considerarse exploraciones recomendadas, sobre todo en pacientes en los que no se detectan lesiones de órganos con las exploraciones estándar como el electrocardiograma, y en los ancianos en los que son frecuentes la hipertrofia cardíaca y la lesión arterial. Además, puede obtenerse una información útil sobre la lesión vascular con la determinación de la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda del pulso. Sin embargo, esta técnica en la actualidad no está suficientemente extendida y, por tanto, la información que proporciona sigue siendo deseable pero difícil de obtener.

A continuación se describe detalladamente los métodos utilizados para evaluar las lesiones de órganos.

### 3.6.1. Corazón (\*)

La electrocardiografía debe formar parte de toda evaluación estándar de individuos con presión arterial alta. Su sensibilidad en la detección de la hipertrofia ventricular izquierda es baja, si bien la hipertrofia detectada por el índice de Sokolow-Lyons ( $SV1+RV_{5-6} > 38$  mm) o por el producto de voltaje por duración del QRS de Cornell ( $> 2.440$  mm/ms) es un predictor in-

(\*) Una de las principales lesiones de órgano diana cardíacas es la hipertrofia ventricular izquierda. En el registro VIIDA de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología, el 24,6% de los pacientes hipertensos cumplía criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, y se corroboran los hallazgos del estudio LIFE. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda se relacionaba con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>González-Juanatey JR et al. Rev Esp Cardiol. 2007;60:148-56.

dependiente de los episodios cardiovasculares<sup>187</sup>, y su empleo como marcador de la lesión cardíaca y de la regresión de esta lesión y la protección de los pacientes con el tratamiento parece ser útil, al menos en pacientes de más de 55 años de edad<sup>195,196</sup>. La electrocardiografía puede utilizarse para detectar a los pacientes con sobrecarga o «tensión» ventricular (que se sabe que indica un riesgo más grave)<sup>187</sup>, isquemia, defectos de conducción y arritmias, incluida la fibrilación auricular, que no son infrecuentes en los hipertensos ancianos. La electrocardiografía Holter está indicada en la hipertensión cuando deben detectarse arritmias o episodios isquémicos. Puede aportar también indicios de una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que puede producirse en la hipertensión grave<sup>72</sup>. Sin embargo, el valor pronóstico negativo de esta observación, aunque observado en la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio<sup>197-199</sup>, no está demostrado todavía.

Aunque no está exenta de limitaciones técnicas (variabilidad interobservadores, baja calidad de imagen en individuos obesos y en individuos con una enfermedad pulmonar obstructiva, etc.), la ecocardiografía es más sensible que el electrocardiograma para diagnosticar la hipertrofia ventricular izquierda<sup>200</sup> y predecir el riesgo cardiovascular<sup>188</sup>, y puede ser útil para estratificar de manera más precisa el riesgo general y determinar el tratamiento a utilizar<sup>194</sup>. La evaluación adecuada incluye mediciones del tabique interventricular, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el diámetro telediastólico, con un cálculo de la masa ventricular izquierda según las fórmulas actuales<sup>201</sup>. Aunque la relación entre el índice de masa ventricular izquierda y el riesgo cardiovascular es continua, se utilizan ampliamente umbrales de 125 g/m<sup>2</sup> en los varones y 110 g/m<sup>2</sup> en las mujeres para las estimaciones conservadoras de la hipertrofia ventricular izquierda. La hipertrofia concéntrica (relación de la pared respecto al radio  $\geq 0,42$  con un aumento de la masa ventricular izquierda)<sup>202</sup>, la hipertrofia excéntrica (aumento de la masa ventricular izquierda con una relación de la pared respecto al radio  $< 0,42$ ) y el remodelado concéntrico (relación de la pared respecto al radio  $\geq 0,42$  con una masa ventricular izquierda normal) predicen todos ellos un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular, pero se ha observado repetidamente que la hipertrofia concéntrica es el trastorno que aumenta de manera más notable el riesgo<sup>203,204</sup>.

Además, la ecocardiografía aporta la posibilidad de valorar la función sistólica ventricular izquierda; se ha propuesto el empleo de la fracción de eyección, así como el del acortamiento fraccional endocárdico y de mitad de la pared como posibles factores de predicción adicionales de los episodios cardiovasculares<sup>205-206</sup>. El llenado diastólico del ventrículo izquierdo (que es una media de la denominada «función diastólica») puede observarse también mediante la medición Doppler de

la relación entre las ondas E y A de la velocidad del flujo sanguíneo transmitral, del tiempo de relajación diastólica inicial y del flujo de salida de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda<sup>207</sup>. Puede obtenerse también una información útil de las imágenes de Doppler tisular en el anillo mitral lateral<sup>208</sup>. Todas estas mediciones tienen un gran interés actual, ya que hoy en día se acepta que una parte considerable (alrededor de un 50%) de la insuficiencia cardíaca puede explicarse por una «disfunción diastólica», con un deterioro escaso o nulo de la función sistólica, y que la llamada «insuficiencia cardíaca diastólica» es un trastorno de muy mal pronóstico<sup>209</sup>. Las alteraciones de la función diastólica son frecuentes en los hipertensos, y en los individuos ancianos con una presión arterial elevada pueden afectar a al menos 1 de cada 4 pacientes<sup>210</sup>. Estas alteraciones pueden darse en ausencia de cambios de la función sistólica o incluso sin que haya una hipertrofia ventricular izquierda. Hay una evidencia que indica que la disfunción diastólica aumenta el riesgo de fibrilación auricular<sup>211</sup>. Además, 2 estudios han indicado que la disfunción diastólica predice la posterior insuficiencia cardíaca<sup>206</sup>, y se asocia a un aumento de la incidencia de mortalidad por todas las causas<sup>212</sup>, si bien en otro estudio se ha observado que esta asociación no es independiente de las covariables<sup>213</sup>. Finalmente, la ecocardiografía proporciona cierta información sobre la presencia y el grado de crecimiento de la aurícula izquierda, que tienen relación con el riesgo de fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular y muerte<sup>214-216</sup>. Además, se puede obtener datos sobre los defectos segmentarios de la contracción de la pared ventricular izquierda a causa de la isquemia o de un infarto previo.

Otros métodos diagnósticos cardíacos, como la resonancia magnética, la gammagrafía cardíaca, las pruebas de esfuerzo y la angiografía coronaria, se reservan para indicaciones especiales. La radiografía de tórax puede ser un método diagnóstico adicional útil cuando la disnea es el síntoma de presentación o se busca información sobre las grandes arterias intratorácicas o la circulación pulmonar, pero en general la radiografía de tórax es obsoleta como método estándar para la identificación de la cardiopatía hipertensiva.

En los últimos años ha aumentado el interés por la posibilidad de valorar el grado de fibrosis cardíaca para mejorar la capacidad de predicción de la evolución clínica a partir del aumento de la masa ventricular izquierda. Se han utilizado técnicas basadas en la reflectividad de la ecografía cardíaca<sup>217,218</sup>; las variaciones cíclicas de la señal de retrodispersión pueden reflejar en cierta medida las propiedades contráctiles del miocardio más que el contenido de colágeno, mientras que la ecorreflectividad está correlacionada más directamente con la fibrosis medida histológicamente. La ecorreflectividad ha puesto de manifiesto que la constitución del tejido de la hipertrofia ventricular izquier-

da puede variar y que los fármacos que favorecen su regresión pueden diferir en la reducción de la fibrosis<sup>219</sup>. Hasta la fecha, la medición más precisa de la constitución del tejido cardíaco es la proporcionada por la resonancia magnética, pero su coste impide un uso a gran escala. Se está investigando también con los marcadores circulantes de la composición del tejido de colágeno<sup>219</sup>, pero éstos tan sólo en parte proceden del corazón.

### 3.6.2. Vasos sanguíneos

Existen varias pruebas de detección sistemática no invasivas para identificar la estructura o la función anormales de las grandes arterias en la hipertensión. Se ha observado que la exploración ecográfica de las carótidas con determinación del grosor de íntima-media (GIM) o de la presencia de placas predicen la aparición de ictus e infartos de miocardio<sup>190-193</sup>. La relación entre el GIM carotídeo y los episodios cardiovasculares es continua, pero para las arterias carótidas primitivas puede tomarse un valor de GIM > 0,9 mm como una estimación conservadora de la presencia de anomalías. Las exploraciones ecográficas limitadas a las arterias carótidas primitivas (que son una localización infrecuente de la aterosclerosis) miden probablemente tan sólo la hipertrofia vascular, mientras que la valoración de la aterosclerosis requiere también un examen de las bifurcaciones y/o las carótidas internas, donde las placas son más frecuentes<sup>220-222</sup>. La presencia de una placa puede identificarse por un GIM > 1,3 o 1,5 mm o por un aumento focal del grosor de 0,5 mm o de un 50% respecto al valor de GIM circundante<sup>220-222</sup>. Hay indicios de que estas alteraciones son frecuentes en las exploraciones estándar de individuos hipertensos no tratados y sin lesiones de órganos diana, por lo que la exploración ecográfica carotídea puede detectar a menudo una lesión vascular y hacer que la estratificación del riesgo sea más precisa<sup>194</sup>. Además, puede ser signo de lesión arterial un índice de presión arterial tobillo-brazo < 0,9 utilizando una unidad Doppler de onda continua y un manómetro de presión arterial. Un índice de presión arterial tobillo-brazo bajo indica una enfermedad arterial periférica y, en general, una aterosclerosis avanzada<sup>56</sup>, mientras que las determinaciones del GIM carotídeo permiten detectar cambios más tempranos<sup>220</sup>. No obstante, una reducción del índice tobillo-brazo está relacionada con una mayor aparición de angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, necesidad de cirugía de *bypass* coronario, ictus, cirugía vascular carotídea y periférica<sup>15,223-226</sup>; en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos, comporta un riesgo adicional<sup>227</sup>.

En los últimos 10 años se ha obtenido un amplio cuerpo de evidencia sobre la rigidez de las grandes arterias y el fenómeno de reflejo de la onda, que se han identificado como factores determinantes fisiopa-

tológicos más importantes de la hipertensión sistólica aislada y el aumento de la presión del pulso<sup>228</sup>. La determinación de la rigidez arterial mediante los cambios del diámetro vascular en relación con los cambios de la presión arterial es compleja y no es apropiada para un uso clínico estándar. En cambio, la determinación de la velocidad de la onda de pulso carotídea-femoral proporciona una evaluación general no invasiva de la rigidez arterial, que es sencilla y lo bastante exacta como para contemplar su uso como método diagnóstico<sup>28</sup>. Esto se debe a que se ha demostrado que esta medida tiene un valor predictivo independiente para la mortalidad por todas las causas y la morbilidad cardiovascular, los episodios coronarios y los ictus en pacientes con hipertensión esencial no complicada<sup>54,55,229,230</sup>. Aunque la relación entre la rigidez aórtica y los episodios clínicos es continua, se ha propuesto un umbral > 12 m/s como estimación conservadora de la presencia de alteraciones significativas de la función aórtica en hipertensos de mediana edad. Aunque un uso clínico más amplio de la velocidad de la onda de pulso y las determinaciones del índice de aumento podrían aumentar la precisión de la valoración de la lesión arterial, la disponibilidad de estas técnicas está limitada en gran parte a los centros de investigación.

Como se indica en la tabla 5, otros métodos diversos de detección de las lesiones de órganos vasculares no pueden recomendarse para el uso clínico por diversas razones. Puede medirse un aumento de la relación de la pared respecto a la luz de las arterias pequeñas en tejidos subcutáneos obtenidos de biopsias glúteas. Estas medidas pueden mostrar alteraciones tempranas en la diabetes y la hipertensión<sup>231-234</sup> y tienen un valor predictivo para la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares<sup>235</sup>, pero la invasividad del método hace que este enfoque no sea apropiado para un uso general. El aumento del calcio coronario, cuantificado mediante tomografía computarizada cardíaca de alta resolución, ha sido validado también prospectivamente como predictor de la enfermedad cardiovascular<sup>236</sup>, pero la escasa disponibilidad y el coste elevado del instrumental necesario constituyen problemas graves. La disfunción endotelial predice la evolución clínica en varias enfermedades cardiovasculares<sup>237,238</sup>, aunque los datos sobre la hipertensión son todavía bastante escasos<sup>239</sup>. Además, las técnicas disponibles para investigar la capacidad de respuesta endotelial a diversos estímulos son invasivas y laboriosas y requieren mucho tiempo. Por último, los métodos no están todavía estandarizados y no hay certeza alguna de que la función endotelial evaluada en un órgano sea representativa de la de otros lechos vasculares. Así pues, la evaluación de la función endotelial no puede recomendarse como técnica útil para la evaluación clínica del paciente hipertenso en la actualidad. Sin embargo, los estudios que se están realizando sobre marcadores circulantes de la actividad

endotelial, así como sobre células progenitoras de las células endoteliales, parecen prometedores<sup>240</sup> y es posible que en el futuro se disponga de marcadores o pruebas más sencillas de la disfunción o la lesión del endotelio. Esto podría favorecer la evaluación prospectiva de su papel pronóstico a mayor escala y un uso clínico más extendido.

### 3.6.3. Riñón (\*)

El diagnóstico de la lesión renal inducida por la hipertensión se basa en la observación de una reducción de la función renal y/o la detección de una excreción urinaria de albúmina elevada<sup>241</sup>. La insuficiencia renal se clasifica actualmente en función de la estimación de la filtración glomerular obtenida con la fórmula de MDRD abreviada, que requiere información sobre edad, sexo, raza y creatinina sérica<sup>52</sup>. Los valores estimados de filtración glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indican una enfermedad renal crónica en estadio 3, mientras que los valores  $< 30$  y  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indican una enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5, respectivamente<sup>242</sup>. La otra fórmula (denominada fórmula de Cockcroft-Gault) estima el aclaramiento de creatinina y se basa en la edad, el sexo, el peso corporal y la creatinina sérica<sup>51</sup>. Esta fórmula es válida para valores  $> 60$  ml/min, pero sobrestima el aclaramiento de creatinina en la enfermedad renal crónica en estadios 3 a 5<sup>242</sup>. Ambas fórmulas son útiles para detectar un deterioro leve de la función renal en presencia de unos valores de creatinina sérica aún dentro de los límites normales<sup>242</sup>. La reducción de la filtración glomerular y el aumento del riesgo cardiovascular pueden inferirse también del aumento de las concentraciones séricas de cistatina C<sup>243</sup>.

A veces puede producirse un aumento leve de la creatinina sérica (hasta un 20%) cuando se instaura o se potencia un tratamiento antihipertensivo, pero esto no debe interpretarse como un signo de deterioro progresivo de la función renal. La hiperuricemia se observa con frecuencia en los hipertensos no tratados (en especial en la preeclampsia), y se ha demostrado que está correlacionada con una reducción del flujo sanguíneo renal y con nefrosclerosis<sup>244</sup>.

Aunque una elevación de la concentración sérica de creatinina y un valor estimado bajo de la filtración glo-

merular (o del aclaramiento de creatinina) señalan una reducción de la filtración glomerular, un aumento de la excreción urinaria de albúmina o proteínas señala una alteración de la barrera de filtración glomerular. Se ha observado que la microalbuminuria (tabla 3) predice la aparición de una nefropatía diabética manifiesta en los diabéticos, tanto de tipo 1 como de tipo 2<sup>245</sup>, mientras que una proteinuria manifiesta indica generalmente una lesión establecida del parénquima renal<sup>246</sup>. En pacientes hipertensos, tanto diabéticos como no diabéticos, la microalbuminuria, incluso por debajo de los valores actualmente considerados umbral<sup>247</sup>, predice los episodios cardiovasculares<sup>178-186,248</sup> y en varios estudios se ha descrito una relación continua entre la mortalidad cardiovascular, y también la no cardiovascular, y los cocientes de proteínas/creatinina en orina  $\geq 3,9$  mg/g en los varones y  $\geq 7,5$  mg/g en las mujeres<sup>185,186</sup>. Así pues, el término microalbuminuria puede llevar a confusión (debido también a que sugiere erróneamente una lesión menor) y en teoría debería ser sustituido por «albuminuria de bajo grado»<sup>248</sup>. La microalbuminuria puede medirse con muestras de orina puntuales (no se aconseja el empleo de muestras de orina de 24 h o de orina nocturna debido a la inexactitud en la obtención de las muestras), indexando la concentración de albúmina urinaria respecto a la concentración urinaria de creatinina<sup>242</sup>. Las tiras reactivas clásicas detectan la albúmina por encima de 300 mg/g de creatinina y las tiras «microalbuminúricas» la detectan por encima de 30 mg/g de creatinina. Se está investigando con tiras reactivas sensibles a valores más bajos del intervalo correspondiente a la albuminuria de bajo grado.

En resumen, observar un deterioro de la función renal en un paciente hipertenso, expresado por cualquiera de las anomalías mencionadas, es frecuente y constituye un predictor muy potente de los futuros episodios cardiovasculares y la muerte, incluso en pacientes tratados<sup>179,249-253</sup>. En consecuencia, se recomienda realizar una estimación de la filtración glomerular y detectar la posible presencia de proteínas en orina (mediante tiras reactivas) en todos los pacientes hipertensos. En los pacientes con resultados negativos de las tiras reactivas, la albuminuria de bajo grado deberá determinarse también en una muestra de orina puntual utilizando uno de los diversos métodos comerciales validados, al menos dos veces y en momentos diferentes. La albuminuria debe relacionarse con la excreción urinaria de creatinina, mediante la aplicación de los criterios específicos para cada sexo.

### 3.6.4. Examen del fondo de ojo

A diferencia de lo que ocurría en los años treinta, cuando Keith, Wagener y Barker clasificaron las alteraciones retinianas hipertensivas en cuatro grados<sup>254</sup>, actualmente la mayoría de los hipertensos consultan

(\*) En los últimos años han cobrado especial interés las alteraciones de la función renal no relacionadas con la diabetes por su implicación con el aumento del riesgo cardiovascular. El registro KORAL-CARDIO mostró una elevada tasa de complicaciones cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial y microalbuminuria; además, el tratamiento prescrito en este grupo de pacientes fue inadecuado a pesar de su elevado riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. La valoración de la disfunción renal inicial es más precisa cuando se estima el filtrado glomerular a partir de los valores séricos de creatinina y por ello se recomienda especialmente en esta versión de las guías de la ESC, ya que permite diagnosticar a un gran número de pacientes con alteraciones leves o moderadas de la función renal<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>González-Juanatey JR et al. Nefrología. 2006;26:426-32.

<sup>2</sup>Cordero A et al. Med Clin (Barc). 2005;125:653-8.

en una fase temprana del proceso de su enfermedad, y es muy infrecuente observar hemorragias y exudados (grado 3), por no hablar del edema de papila (grado 4). En cambio, las alteraciones retinianas de grado 1 (estrechamiento arteriolar de carácter focal o general) y 2 (dentado [*nipping*] arteriovenoso) se describen con mucha mayor frecuencia que los marcadores de lesiones de órganos con una significación clínica documentada (hipertrofia ventricular izquierda, placas carotídeas y microalbuminuria)<sup>255</sup>, pero se ha puesto en duda la utilidad de estos grados más leves de retinopatía detectados en el análisis del fondo de ojo para valorar el pronóstico<sup>255-257</sup>. Ello se debe a que estos cambios parecen ser en gran parte alteraciones arteriolares inespecíficas, excepto tal vez en los pacientes jóvenes, en los que una desviación respecto a la retina completamente normal debe ser motivo de preocupación. Por el contrario, las alteraciones retinianas de grados 3 y 4 tienen relación con un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares<sup>258,259</sup>. Se han desarrollado y estudiado métodos más selectivos para investigar objetivamente la lesión ocular en la hipertensión<sup>260</sup>. Por ejemplo, las fotografías de la retina digitalizadas pueden ser analizadas con un programa semiautomático que cuantifica las propiedades geométricas y topológicas del árbol arteriolar y venular. Este método ha identificado alteraciones topológicas de los vasos retinianos relacionadas con la hipertensión<sup>261</sup> y ha demostrado que el estrechamiento arteriolar y venular retiniano puede preceder a la aparición de la hipertensión<sup>262,263</sup>. Sin embargo, su uso continúa estando limitado principalmente al ámbito de la investigación.

### 3.6.5. Cerebro

En pacientes que han sufrido un ictus, las técnicas de imagen permiten una mejora del diagnóstico de la existencia, la naturaleza y la localización de una lesión<sup>264,265</sup>. La tomografía computarizada (TC) craneal es el método estándar para el diagnóstico del ictus, pero, con la excepción de la identificación rápida de una hemorragia intracraneal, está siendo sustituida por las técnicas de resonancia magnética (RM). La RM con ponderación de difusión permite identificar la lesión isquémica en un plazo de minutos tras una oclusión arterial. Además, la RM, en especial en secuencias de recuperación de inversión atenuadas en líquidos (FLAIR), es muy superior a la TC para descubrir los infartos cerebrales asintomáticos, la mayor parte de los cuales son pequeños y profundos (infartos lacunares). Varios estudios han demostrado que los infartos cerebrales asintomáticos pequeños detectados mediante RM, las microhemorragias y las lesiones de la sustancia blanca no son infrecuentes en la población general<sup>266,267</sup> y que su prevalencia aumenta con la edad y la hipertensión, y se asocia a un aumento del riesgo

de ictus, declive cognitivo y demencia<sup>267-269</sup>. La disponibilidad y las consideraciones de coste no permiten un uso amplio de la RM en la evaluación de los hipertensos ancianos, pero hay que buscar infartos cerebrales asintomáticos en todos los hipertensos que presenten una alteración neurológica y, en especial, pérdida de memoria. Dado que las alteraciones cognitivas del anciano están relacionadas, al menos en parte, con la hipertensión<sup>270-272</sup>, deben utilizarse tests adecuados para la evaluación cognitiva en la evaluación clínica de los pacientes hipertensos ancianos.

## 4. EVIDENCIA RELATIVA AL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HIPERTENSIÓN

### 4.1. Introducción

Las recomendaciones relativas al tratamiento de la hipertensión van precedidas aquí de algunas consideraciones sobre la fuerza de la evidencia existente sobre los efectos beneficiosos atribuidos al tratamiento antihipertensivo, así como sobre los beneficios comparativos de las diversas clases de fármacos. Hay consenso respecto a que los ensayos clínicos aleatorizados y amplios que miden los episodios mortales y no mortales representan el tipo de evidencia más potente de que disponemos. Sin embargo, habitualmente se reconoce que los ensayos terapéuticos aleatorizados y basados en episodios tienen también limitaciones<sup>3,273,274</sup>.

Entre ellas se encuentran la necesidad de seleccionar a pacientes ancianos u otros tipos de pacientes de riesgo alto, para maximizar el número de episodios registrados, y con ello la potencia estadística de los ensayos, lo cual hace que los pacientes más jóvenes, sin complicaciones y de menor riesgo estén muy poco representados, con lo que lamentablemente se dispone de poca información directa sobre los efectos beneficiosos del tratamiento en un amplio sector de la población hipertensa. Además, los programas terapéuticos de los ensayos se apartan a menudo de la práctica terapéutica habitual, ya que los fármacos asignados aleatoriamente al inicio del ensayo se mantienen incluso en ausencia de un efecto de reducción de la presión arterial, mientras que en la práctica clínica habitual los médicos normalmente no continúan prescribiendo los fármacos que no son efectivos; por consiguiente, en los ensayos, pero no en la práctica clínica, los efectos beneficiosos que se producen en los individuos con respuesta al tratamiento asignado se diluyen por la falta de beneficio existente en los individuos sin respuesta.

Tal vez la limitación más importante sea la duración necesariamente corta de un ensayo (en la mayor parte de los casos, de 4 a 5 años), mientras que la esperanza de vida adicional y, por tanto, la previsión de la duración del tratamiento en hipertensos de mediana edad es de 20 a 30 años. Los efectos beneficiosos del tratamiento a largo plazo, así como las diferencias al res-

pecto entre distintas clases de medicación, han sido investigados recientemente prolongando la observación de los pacientes después de finalizados los ensayos clínicos<sup>275,276</sup>, pero esto sólo puede hacerse de manera no controlada, y ello limita el valor de los resultados obtenidos.

Un enfoque adicional de la valoración de los beneficios terapéuticos es el empleo de variables de valoración intermedias, como las lesiones subclínicas de órganos. La evidencia obtenida en estudios en los que se han utilizado estas variables de valoración no tiene el mismo peso que la basada en variables de valoración «duras» (infarto de miocardio o ictus mortales o no mortales y mortalidad cardiovascular o de cualquier causa). Sin embargo, hay un amplio cuerpo de evidencia de que varias medidas de las lesiones subclínicas de órganos tienen un claro valor predictivo respecto a posteriores episodios mortales y no mortales, y que los cambios de la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica o electrocardiográfica inducidos por el tratamiento predicen una reducción de las variables de valoración «duras» (véase los apartados 3.6 y 4.5). Esto, junto con la simple consideración de que los episodios no pueden producirse en un sistema cardiovascular sano, sino que deben precederse siempre de alteraciones de la estructura o la función de los órganos, hace que este enfoque sea útil, por lo cual se ha tenido en cuenta la información derivada de ensayos en los que se han utilizado como variables de valoración las lesiones de órganos. De igual modo, un enfoque útil para ampliar la evidencia sobre los efectos beneficiosos del tratamiento a un lapso más largo es el empleo como variable de valoración de la incidencia o el agravamiento de las enfermedades con un impacto pronóstico adverso, como la diabetes mellitus, los trastornos metabólicos o la enfermedad renal en fase terminal. Esta última conlleva un notable aumento del riesgo cardiovascular<sup>186,277</sup>, y de hecho se ha utilizado como variable de valoración en varios ensayos terapéuticos. La diabetes de nueva aparición está siendo utilizada también como variable de valoración intermedia, y su valor predictivo se comenta detalladamente en el apartado 4.5.5.

Por último, siempre que ha sido útil se ha prestado la debida atención a los metaanálisis, pero no necesariamente se los ha considerado representativos del nivel más alto de evidencia. De hecho, aunque los metaanálisis tienen una potencia estadística superior a la de los ensayos individuales, y pueden aportar útiles medidas medias de los efectos del tratamiento, también tienen limitaciones. Por definición, se trata de análisis post-hoc, los criterios de inclusión de ensayos con frecuencia son arbitrarios, los ensayos incluidos no son homogéneos y las diferencias no siempre pueden ser evaluadas mediante pruebas estadísticas. En consecuencia, los datos de los metaanálisis se han revisado críticamente, al igual que todas las demás fuentes de información.

## 4.2. Ensayos basados en episodios en los que se compara un tratamiento activo con un placebo

Los ensayos controlados con placebo y aleatorizados en los que se han investigado los efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial han sido numerosos y han producido resultados inequívocos<sup>278-291</sup>. Se han incluido varios metaanálisis que se basan en un número impresionante de pacientes<sup>10,292-299</sup>. Los resultados pueden resumirse de la siguiente forma: *a)* el tratamiento antihipertensivo se traduce en reducciones significativas de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, mientras que tiene un efecto menos significativo en la mortalidad por cualquier causa; *b)* el efecto beneficioso puede observarse también a edades avanzadas, incluso en pacientes con hipertensión sistólica aislada; *c)* la reducción proporcional del riesgo es similar en varones y mujeres y el tratamiento tiene un efecto beneficioso en poblaciones caucásicas, asiáticas y negras, lo cual indica que está presente en diversos grupos étnicos, y *d)* por lo que respecta a los episodios de causa específica, el tratamiento antihipertensivo se asocia a una reducción importante del riesgo de ictus mortal o no mortal (alrededor de un 30-40%), pero los episodios coronarios se reducen también, aunque en menor medida (20%). Por último, el tratamiento parece causar una mayor reducción de la incidencia de la insuficiencia cardiaca.

Los metaanálisis de ensayos controlados con placebo han abordado también por separado el efecto del tratamiento iniciado con diferentes fármacos, aunque las comparaciones son difíciles debido a las diferencias variables de presión arterial entre los grupos de tratamiento activo y de placebo en los distintos ensayos. Sin embargo, los resultados generales muestran un efecto beneficioso en cuanto a la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, así como en cuanto a los episodios de causa específica, cuando se administra como primer fármaco un diurético tiazídico o un bloqueador beta. No obstante, también se ha observado efectos beneficiosos al iniciar el tratamiento con un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA)<sup>292,293</sup>.

La demostración de los efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial ha hecho que sea éticamente inaceptable realizar ensayos controlados con placebo según el diseño previo, es decir, con grupos a placebo no tratados. Por este motivo, en los ensayos más recientes, se ha comparado el fármaco investigado con placebo en grupos de pacientes ya tratados con otros antihipertensivos. Esto ha aportado una evidencia adicional sobre el efecto beneficioso de diversos fármacos antihipertensivos, documentando además que el beneficio puede ser sustancial a pesar de que las reducciones de la presión arterial sean pequeñas y la presión arterial inicial esté por debajo del valor de corte tradicional para definir la hipertensión. En el ensayo HOPE,

realizado en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado (principalmente por los antecedentes de infarto de miocardio) y, por tanto, con múltiples tratamientos farmacológicos, la administración de ramipril causó una reducción modesta de la presión arterial (unos 3 mmHg de presión arterial sistólica) y una reducción clara (-22%) de la incidencia de episodios cardiovasculares en comparación con el grupo placebo<sup>300</sup>. En el ensayo FEVER, se comparó el antagonista del calcio felodipino con placebo en pacientes hipertensos de riesgo moderado, en los que la presión arterial se había reducido a menos de 160/90 mmHg con el tratamiento de base<sup>301</sup>. En el grupo de felodipino, en el que la presión arterial alcanzada fue ligeramente inferior que en el grupo placebo (-3,5/-1,5 mmHg), la incidencia de todas las variables de valoración cardiovasculares se redujo significativamente en alrededor del 28%. En el ensayo EUROPA<sup>302</sup>, llevado a cabo en pacientes con enfermedad coronaria (y por tanto con múltiples tratamientos de base), la reducción de la presión arterial (-5/-2 mmHg) con un IECA (perindopril con la posible adición de indapamida) se acompañó de unos efectos cardiovasculares beneficiosos en comparación con los observados con placebo, de manera independiente del valor basal de presión arterial. En el ensayo ACTION, realizado en pacientes con angina de pecho, una reducción modesta de la presión arterial obtenida con nifedipino de liberación prolongada añadido a otros fármacos redujo también la incidencia de episodios cardiovasculares en comparación con placebo, aunque solamente en el subgrupo con hipertensión basal<sup>303,304</sup>. Se observó también una reducción de los episodios cardiovasculares en el ensayo CAMELOT en pacientes coronarios tratados, en los que la adición de amlodipino redujo la presión arterial en unos pocos mmHg en comparación con placebo<sup>305</sup>. Sorprendentemente, otro ensayo realizado en pacientes coronarios y con diferencias de presión arterial similares, en el que se comparó un IECA con placebo, no observó beneficio alguno<sup>306</sup>.

Se ha utilizado un enfoque similar para estudiar nuevos fármacos como los antagonistas de los receptores de angiotensina. En el estudio SCOPE<sup>307</sup>, realizado en pacientes hipertensos ancianos (edad > 70 años), el antagonista de los receptores de angiotensina candesartán, administrado a menudo como tratamiento adicional a un diurético, redujo la presión arterial en un grado modestamente superior al obtenido con placebo, administrado también con frecuencia además del tratamiento convencional basado en un diurético (diferencia, 3,2/1,6 mmHg), con una reducción concomitante significativa de los ictus no mortales. En los estudios RENAAL e IDNT en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía, la adición de los antagonistas de los receptores de angiotensina losartán<sup>308</sup> e irbesartán<sup>309</sup> a un tratamiento ya utilizado con múltiples antihipertensivos retardó la progresión de la en-

fermedad renal (variable de valoración principal), sin mostrar ningún efecto beneficioso significativo en cuanto a la mayoría de las variables de valoración cardiovasculares secundarias, aunque los estudios no contaban con una potencia estadística suficiente para evaluarlas. No obstante, al combinar estos 2 estudios en un metaanálisis, se observó una reducción significativa de la morbilidad cardiovascular en el grupo de tratamiento con el antagonista de los receptores de angiotensina<sup>310</sup>. Así pues, cabe concluir que la reducción de la presión arterial con los antagonistas de los receptores de angiotensina también es beneficiosa.

#### 4.3. Ensayos basados en episodios en los que se compara la reducción de la presión arterial más intensa con la menos intensa

La mayor parte de la información disponible continúa basándose en el ensayo más amplio de este tipo, el estudio HOT<sup>311</sup>, pero también hay datos adicionales de otros ensayos más pequeños, la mayoría de ellos en pacientes diabéticos. Los datos de 5 ensayos con alrededor de 22.000 pacientes se han incluido en los metaanálisis de colaboración de los Blood Pressure Lowering Treatment Trialists (BPLTT)<sup>292,296</sup>, y los resultados muestran un efecto beneficioso significativo, con una reducción más intensa de la presión arterial, en lo que se refiere a los ictus y episodios cardiovasculares mayores, en especial en los diabéticos. También puede obtenerse más información de algunos ensayos controlados con placebo recientes (comentado más arriba) en los que el grupo placebo recibió a menudo un tratamiento antihipertensivo algo menos intenso. Por último, puede obtenerse cierta evidencia indirecta en ensayos como el HDFP<sup>312</sup>, en el que se compararon pautas de tratamiento activo de diferente intensidad y no se obtuvieron valores iguales de presión arterial en los distintos grupos de tratamiento. Casi invariablemente, la presión arterial inferior se acompañó de al menos una tendencia a un menor número de ictus (véase el apartado 4.4).

#### 4.4. Ensayos basados en episodios en los que se comparan diferentes tratamientos activos

Tras la aparición de las guías de ESH/ESC de 2003, la colaboración BPLTT publicó un gran metaanálisis<sup>292</sup> de ensayos en los que se comparaban pautas de tratamiento activo<sup>220,222,313-327</sup>. Hemos tomado ese metaanálisis como base para el siguiente comentario. Sin embargo, hemos comentado también los resultados de ensayos más recientes no incluidos en el metaanálisis de BPLTT y hemos abordado críticamente algunos de los problemas inherentes a muchos de estos ensayos, así como a los diversos tipos de análisis<sup>328,329</sup>.

De hecho, estos estudios aportan una información importante sobre la eficacia relativa de las diversas clases de fármacos antihipertensivos, pero su interpretación di-



recta resulta con frecuencia difícil, dado que no se alcanzaron valores de presión arterial comparables con los diferentes tratamientos. Hay que admitir que las diferencias son con frecuencia pequeñas, pero incluso una diferencia pequeña de la presión arterial puede asociarse a diferencias importantes en la evolución clínica<sup>273,274</sup>, y el ajuste estadístico es una forma imperfecta de afrontar el hecho de que no se cumpla un requisito del protocolo. Los análisis de metarregresión pueden aportar una información que tiene en cuenta las diferencias de los efectos de la presión arterial, en el entendido de que la homogeneidad de los ensayos incluidos en una metarregresión es aún menor que la de los metaanálisis clásicos. Por último, en los ensayos de comparación de diferentes fármacos se comparan de hecho pautas tan sólo iniciadas con los diferentes fármacos, puesto que la mayoría de los pacientes incluidos en la asignación aleatoria acaban utilizando un tratamiento combinado que incluye fármacos con una distribución similar en los grupos de comparación.

#### 4.4.1. Antagonistas del calcio frente a diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta

En un reciente metaanálisis de 9 ensayos en los que se compararon antagonistas del calcio con fármacos convencionales, se utilizaron datos de más de 68.000 pacientes<sup>292</sup>. Dado que las reducciones de la presión arterial fueron similares o presentaron tan sólo leves diferencias entre los grupos, las *odds ratio* que expresan el posible efecto beneficioso de los antagonistas del calcio respecto a los fármacos convencionales fueron próximas a la unidad y no significativas para la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, el total de episodios cardiovasculares y los infartos de miocardio. Los antagonistas del calcio aportaron una protección ligeramente superior contra el ictus, pero mostraron menor capacidad que el tratamiento convencional para proteger de la aparición de insuficiencia cardiaca. Los resultados fueron similares al analizar por separado a los individuos diabéticos y no diabéticos<sup>296</sup>. El ensayo ASCOT ha añadido recientemente más información sobre la eficacia comparada del tratamiento iniciado con un antagonista del calcio (amlodipino) o un fármaco convencional<sup>330</sup>. El INVEST, no incluido en el metaanálisis, ha mostrado también una misma incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria en los que el tratamiento se inició con un antagonista del calcio (verapamilo, a menudo en combinación con un IECA) o con un bloqueador beta (atenolol, a menudo en combinación con un diurético)<sup>331</sup>. El tratamiento basado en amlodipino produjo una reducción de la presión arterial ligeramente superior acompañada de una reducción significativa de los ictus, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. Como en la mayoría de los ensayos, la mayor parte de los pacientes del ASCOT recibieron un tra-

tamiento combinado (antagonista del calcio con IECA o bloqueador beta con diurético tiazídico).

#### 4.4.2. IECA frente a diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta

El análisis de la colaboración BPLTT incluyó 6 ensayos, con unos 47.000 pacientes incluidos en las asignaciones aleatorias para comparar IECA con diuréticos y bloqueadores beta<sup>292</sup>. Las *odds ratio* combinadas, que expresan los posibles efectos beneficiosos de los IECA frente al tratamiento convencional, fueron muy próximas a la unidad y no significativas para la mortalidad total, el conjunto de episodios cardiovasculares, la mortalidad cardiovascular y la enfermedad coronaria. Sin embargo, hubo tendencias no significativas a una protección menos efectiva con los IECA en lo que respecta al ictus y la insuficiencia cardiaca congestiva. Se han descrito también diferencias no significativas de la *odds ratio* para los episodios cardiovasculares totales y de causa específica en un metaanálisis en el que se ha examinado por separado a los pacientes diabéticos y no diabéticos<sup>296</sup>.

Es preciso mencionar que los ensayos de comparación de IECA con diuréticos no siempre han dado resultados enteramente concordantes. En el segundo estudio australiano de la presión arterial<sup>327</sup>, los pacientes hipertensos a los que se asignó aleatoriamente un IECA presentaron una reducción del número de episodios cardiovasculares en comparación con los pacientes a los que se asignó aleatoriamente a diuréticos tiazídicos, aunque la diferencia fue pequeña, tan sólo evidente en los varones y significativa únicamente si se incluían los episodios recurrentes. En cambio, en el ensayo ALLHAT<sup>322</sup>, los pacientes hipertensos tratados con el diurético clortalidona mostraron una incidencia similar de enfermedad coronaria (variable de valoración principal) en comparación con los asignados al IECA lisinopril, pero la insuficiencia cardiaca y el ictus fueron significativamente menos frecuentes en el grupo tratado con el diurético (que mostró también una mayor reducción de la presión arterial).

#### 4.4.3. IECA frente a antagonistas del calcio

Las comparaciones de estas dos clases de fármacos realizadas en el metaanálisis de BPLTT se basan en un total de casi 26.000 pacientes de 6 estudios<sup>292</sup>. Los resultados indican que la *odds ratio* correspondiente a los beneficios relativos de las dos pautas es próxima a la unidad y no significativa para el total de episodios coronarios, la mortalidad cardiovascular, la mortalidad total y la enfermedad coronaria. Por el contrario, la protección contra el ictus fue significativamente más efectiva con los antagonistas del calcio, mientras que la protección contra la insuficiencia cardiaca fue mejor con los IECA.

#### 4.4.4. Antagonistas de los receptores de la angiotensina frente a otros fármacos

En 5 ensayos se ha comparado los antagonistas de los receptores de angiotensina con otros fármacos antihipertensivos. El uso de fármacos de comparación diferentes hace que el metaanálisis de estos estudios resulte difícil. En el estudio LIFE<sup>332</sup>, realizado en más de 9.000 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, la media de presión arterial se redujo en el mismo grado en los grupos en los que el tratamiento se inició con losartán o con el bloqueador beta atenolol. Durante los aproximadamente 5 años de seguimiento, los pacientes tratados con losartán presentaron una reducción significativa del 13% en los episodios cardiovasculares mayores (variable de valoración principal), sin diferencias en cuanto a la incidencia de infarto de miocardio, pero con una diferencia del 25% en la incidencia de ictus. Se observó también una reducción significativa en los ictus no mortales (aunque no en la variable de valoración principal) en pacientes ancianos del ensayo SCOPE, en los que el candesartán redujo la presión arterial en un grado ligeramente superior al observado con placebo y el tratamiento habitual<sup>307</sup>. En el ensayo MOSES<sup>333</sup>, realizado en unos 1.500 pacientes hipertensos con un episodio cerebrovascular previo, se efectuó una comparación de los tratamientos iniciados con eprosartán o con el antagonista del calcio nitrendipino. Durante una media de seguimiento de 2,5 años, y para una reducción de la presión arterial similar, los episodios cardiovasculares fueron significativamente menores en los pacientes tratados con eprosartán, mientras que la incidencia de ictus se redujo solamente si se tenía en cuenta los ictus observados de manera recurrente en un mismo paciente. En el ensayo JIKEI HEART<sup>334</sup>, llevado a cabo en más de 3.000 pacientes japoneses, hipertensos tratados y de alto riesgo por la concomitancia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, diabetes o múltiples factores de riesgo, la adición de valsartán redujo la presión arterial de 139/81 a 132/78 mmHg. Durante un período de tratamiento de 3 años, esto se acompañó de una notable reducción de la incidencia de ictus (40%) en comparación con el grupo en el que solamente se alcanzaron valores de presión arterial ligeramente superiores (132/78 mmHg) con la adición de fármacos diferentes de los antagonistas de los receptores de angiotensina. Por último, en el ensayo VALUE<sup>335</sup>, más de 15.000 pacientes hipertensos de alto riesgo fueron incluidos en la asignación aleatoria de un tratamiento con valsartán o el antagonista del calcio amlodipino. Durante un período de seguimiento de 5 años, los pacientes tratados con amlodipino presentaron un valor de presión arterial ligeramente inferior al de los pacientes tratados con valsartán. La incidencia de episodios cardiacos y muerte (variable de valoración principal) no presentó diferencias significativas entre los dos grupos,

pero hubo una reducción significativa del infarto de miocardio y una tendencia no significativa a una menor incidencia de ictus en el grupo de amlodipino; en cambio, el riesgo de insuficiencia cardiaca mostró una tendencia favorable a valsartán. El análisis de los datos combinados ha mostrado que los efectos beneficiosos de los antagonistas de los receptores de angiotensina para la insuficiencia cardiaca son especialmente importantes en los pacientes diabéticos, aunque el número de observaciones es bajo<sup>296</sup>.

Recientemente se ha afirmado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina podrían aportar menos protección contra el infarto de miocardio que otros fármacos antihipertensivos<sup>336</sup>. Sin embargo, esto no ha sido confirmado por los metaanálisis amplios recientemente publicados, que muestran que la incidencia de infarto de miocardio es similar a la que se produce con otros fármacos<sup>337,338</sup>. Sin embargo, no disponemos de comparaciones directas entre los efectos beneficiosos en general y los de causa específica de los antagonistas de los receptores de angiotensina y los de los IECA (es decir, las clases que se oponen de manera específica a las influencias cardiovasculares del sistema renina-angiotensina) en la hipertensión; esto hace que sean de gran importancia los resultados de un amplio ensayo actualmente en marcha, en pacientes hipertensos y normotensos de alto riesgo a los que se asigna aleatoriamente a ramipril o telmisartán (ONTARGET)<sup>339</sup>. Los ensayos aleatorizados comparativos en la insuficiencia cardiaca o en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y presentan una disfunción ventricular izquierda no muestran diferencias significativas entre los tratamientos en cuanto a la incidencia de ictus, episodios coronarios mayores o insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con IECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina<sup>340-342</sup>. Un reciente análisis de metarregresión realizado por la BPLTT indica que los antagonistas de los receptores de angiotensina tienen el mismo efecto beneficioso, dependiente de la presión arterial, en los episodios coronarios que los IECA, aunque éstos pueden producir un pequeño efecto independiente de la presión arterial<sup>329</sup>.

#### 4.4.5. Ensayos con bloqueadores beta (\*)

El efecto beneficioso de los bloqueadores beta en comparación con los de otros fármacos antihiperten-

(\*) Respecto a la controversia despertada por las últimas guías NICE en las que se relegaba a los bloqueadores beta al cuarto escalón terapéutico de la hipertensión arterial en los mayores de 55 años, la ESC ha considerado que el beneficio general del tratamiento de la hipertensión arterial se debe a la reducción de la presión arterial per se; el control de la presión arterial y el beneficio demostrado por los bloqueadores beta avalan su utilización en gran cantidad de pacientes, como los que tienen insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica, pero no recomienda su utilización en los pacientes con especial riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

sivos ha sido puesto en duda recientemente en función de los resultados de 2 grandes ensayos aleatorizados, el estudio LIFE<sup>332</sup> y el estudio ASCOT<sup>330</sup>, que respectivamente han mostrado la superioridad de un antagonista de los receptores de la angiotensina y un antagonista del calcio respecto al tratamiento iniciado con un bloqueador beta en cuanto al ictus (LIFE) y en cuanto al ictus o la mortalidad (ASCOT). Estos dos grandes ensayos han influido mucho en el reciente metaanálisis<sup>343</sup>, que llegó a la conclusión de que el tratamiento iniciado con un bloqueador beta es inferior a otros tratamientos en la prevención del ictus, pero no en la prevención del infarto de miocardio y la reducción de la mortalidad. Sobre la base de un metaanálisis similar, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido ha calificado el uso único de bloqueadores beta solamente como antihipertensivos de cuarta línea<sup>344</sup>. Estas conclusiones deben analizarse con cuidado, pero también con una mente crítica. Tanto el estudio LIFE como el ASCOT se caracterizaron por un diseño que implicaba el uso temprano de un tratamiento combinado, por lo que la inmensa mayoría de los pacientes a los que se asignó aleatoriamente un bloqueador beta recibieron de hecho una combinación de bloqueador beta y una tiazida. Se utilizó con frecuencia una combinación similar en el grupo de tratamiento con clortalidona del ensayo ALLHAT<sup>322</sup>, que no pudo demostrar la inferioridad de esta combinación ni siquiera en la prevención del ictus. Además, en el ensayo INVEST<sup>331</sup>, una estrategia de tratamiento basada en la administración inicial de un bloqueador beta seguido de la adición, en la mayoría de los pacientes, de un diurético tiazídico, se acompañó de una incidencia del total de episodios cardiovasculares y de episodios de causa específica similar a la de un tratamiento iniciado con el antagonista del calcio verapamilo seguido de la adición del IECA trandolapril. Por último, un reciente metaanálisis ha mostrado que, en comparación con placebo, el tratamiento basado en bloqueadores beta redujo realmente de manera significativa los ictus<sup>297</sup>. Esto indica que, al menos en parte, la inferioridad de la combinación de bloqueador beta y tiazida descrita en el ensayo ASCOT puede deberse a un menor grado de reducción de la presión arterial<sup>330</sup>, en especial en cuanto a la presión arterial central<sup>166</sup>, que se observó en este ensayo con esta pauta de tratamiento.

Las combinaciones de bloqueador beta y tiazida se han asociado, no obstante, de manera uniforme a alteraciones metabólicas y a la diabetes de nuevo inicio (véase el apartado 4.5.5) y pueden tener contraindicaciones específicas en pacientes propensos a la diabetes. En cualquier caso, los metaanálisis citados de ensayos iniciados con bloqueadores beta<sup>297,343</sup> ilustran bien las dificultades inherentes a muchos ensayos recientes, en los que el tratamiento combinado dificulta

la atribución de los efectos beneficiosos o nocivos a un solo compuesto.

#### 4.4.6. Conclusiones

Los ensayos aleatorizados comparativos ponen de manifiesto que, para reducciones similares de la presión arterial, las diferencias de incidencia de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares entre diferentes clases de fármacos son pequeñas, lo cual refuerza la conclusión de que su efecto beneficioso depende en gran parte de la reducción de la presión arterial en sí. Dada la lamentable circunstancia de que varios ensayos comparativos no han observado la misma reducción de la presión arterial en 2 grupos de tratamiento activo, se ha recurrido a un análisis de metarregresión en el que se tiene en cuenta las diferencias en la presión arterial alcanzada.

A pesar de que, como antes se ha señalado, este enfoque tiene algunas limitaciones, todos los análisis de metarregresión recientes<sup>292,328,329</sup> subrayan el importante papel de la reducción de la presión arterial para todos los episodios de causa específica, con la excepción de la insuficiencia cardiaca: siempre que fue posible reducir la presión arterial sistólica en 10 mmHg, fuera cual fuere el fármaco utilizado, hubo una reducción notable tanto del ictus como de los episodios coronarios<sup>328,329</sup>. Estos análisis de metarregresión también indican que algunos fármacos antihipertensivos pueden tener ciertos efectos beneficiosos en ciertas causas específicas e independientes de la presión arterial (es decir, una reducción de los episodios clínicos sin diferencia de presión arterial), los antagonistas del calcio en el caso del ictus y los IECA en el caso de los episodios coronarios. Sin embargo, este efecto es claramente menor (5-10%) que el efecto protector dominante ejercido por la reducción de la presión arterial. Por otra parte, los diversos ensayos clínicos y sus metaanálisis<sup>292,296</sup> concuerdan generalmente en la observación de una menor protección con los antagonistas del calcio que con los diuréticos/bloqueadores beta, los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina en cuanto a la prevención de la insuficiencia cardiaca de nueva aparición, con independencia de posibles diferencias de presión arterial entre los tratamientos. Se ha resaltado que la insuficiencia cardiaca de nueva aparición con frecuencia es de diagnóstico difícil y, cuando se administran antagonistas del calcio, el diagnóstico puede confundirse con un edema maleolar dependiente de la vasodilatación. Además, fármacos como los diuréticos pueden no prevenir la insuficiencia cardiaca de nueva aparición, sino tan sólo enmascarar sus síntomas<sup>3,345,346</sup>. Esto ha llevado en algunos ensayos recientes, como el VALUE<sup>335</sup>, a considerar tan sólo la hospitalización por insuficiencia cardiaca como variable de valoración adecuada, con lo que se obtiene una evidencia más concluyente de un efecto protector limita-

do de los antagonistas del calcio en comparación con los antagonistas de los receptores de la angiotensina en cuanto a la aparición de este trastorno clínico. Parece razonable suponer que, en la prevención de los efectos humorales de la insuficiencia cardiaca, influidos de manera diferente por distintos fármacos antihipertensivos, pueda desempeñar un papel directo relevante. Sin embargo, incluso en estas circunstancias, la reducción de la presión arterial continúa siendo probablemente de capital importancia debido a que, en los pacientes hipertensos coronarios del ensayo ACTION, una reducción de la presión arterial de 14,6/7,6 mmHg en el grupo asignado aleatoriamente a la administración de nifedipino de liberación lenta se asoció a una reducción del 38% en la incidencia de insuficiencia cardiaca con hospitalización, en comparación con placebo<sup>304</sup>.

#### 4.5. Ensayos aleatorizados basados en variables de valoración intermedias

La posibilidad de que haya diferencias clínicamente relevantes en cuanto a los efectos beneficiosos de diversas clases de fármacos antihipertensivos no debe explorarse tan sólo mediante ensayos basados en episodios. Las lesiones subclínicas de órganos se producen mucho antes que los episodios clínicos en el espectro continuo de la enfermedad cardiovascular y pueden ser más sensibles a las acciones diferenciales específicas de los diversos compuestos antihipertensivos<sup>274</sup>. Por este motivo, se comentan los ensayos aleatorizados en los que se emplean como variables de valoración las lesiones subclínicas de órganos.

##### 4.5.1. Corazón

Muchos estudios han continuado el examen de los efectos de diversos fármacos antihipertensivos en la hipertrofia ventricular izquierda asociada a la hipertensión, evaluada principalmente con la medición de la masa ventricular izquierda en la ecocardiografía, pero solamente unos pocos de ellos han seguido unos criterios lo bastante estrictos como para proporcionar una información fiable. Dado que los estudios de pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda no pueden ser estudios controlados con placebo, sino que deben comparar tratamientos activos: *a)* deben incluir un número elevado de pacientes para disponer de la potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre tratamientos que son presumiblemente pequeñas; *b)* la duración del tratamiento debe ser de al menos 9-12 meses; *c)* la presión arterial debe reducirse por igual con los tratamientos comparados, y *d)* se debe tomar precauciones especiales para evitar la regresión a la media y el sesgo de lectura si no se utiliza un diseño que enmascare la secuencia de exploraciones<sup>347,348</sup>. Dadas las limitaciones observadas en muchos estudios, los metaanálisis no pueden aportar una evidencia in-

discutible en cuanto a las ventajas de clases de fármacos concretos<sup>349</sup>.

Se ha obtenido una información más fiable en varios estudios amplios y adecuadamente diseñados. Tres de estos estudios<sup>350-352</sup> han mostrado una regresión igual con los IECA (lisinopril, enalapril y fosinopril, respectivamente) y con los antagonistas del calcio (amlodipino, nifedipino y amlodipino, respectivamente), un estudio<sup>347</sup> ha observado una regresión igual con un antagonista de los receptores de angiotensina (candesartán) y un IECA (enalapril), y otros estudios<sup>353</sup> ha obtenido una regresión igual de la masa ventricular izquierda con un antagonista del calcio (lacidipino) y un bloqueador beta (atenolol). Varios estudios<sup>354-356</sup> han demostrado de manera reproducible una mayor regresión con varios antagonistas de los receptores de angiotensina (valsarán, irbesartán, losartán, respectivamente) que con un bloqueador beta (atenolol en todos los estudios), y esta conclusión se ha visto muy reforzada por el amplio subestudio ecocardiográfico del LIFE (en el que participaron 960 pacientes), que confirmó una reducción significativamente superior de la hipertrofia ventricular izquierda con losartán que con atenolol<sup>357</sup>. Otros dos grandes estudios han comparado una combinación a dosis fijas de IECA y diurético (perindopril-indapamida) con el bloqueador beta atenolol o, respectivamente, el IECA enalapril, pero la mayor reducción de la masa ventricular izquierda con el tratamiento combinado se asoció a una mayor reducción de la presión arterial<sup>358,359</sup>, y mostró una correlación significativa con una mayor reducción de la presión arterial central<sup>360</sup>. Más datos aportan 2 estudios en los que se ha utilizado la RM para evaluar la masa ventricular izquierda. En un estudio relativamente grande<sup>361</sup>, el antagonista de la aldosterona eplerenona y el IECA enalapril fueron igual de efectivos, y su combinación lo fue más que cualquiera de los dos fármacos solos (pero con una mayor reducción de la presión arterial). En un estudio más pequeño se comparó el antagonista de los receptores de angiotensina telmisartán con el bloqueador beta (con propiedades de bloqueo alfa) carvedilol, y se observó un efecto significativamente superior de telmisartán, con similar reducción de la presión arterial de 24 h<sup>362</sup>.

En resumen, la información obtenida en ensayos clínicos adecuados indica que la reducción de la presión arterial con cualquier fármaco o combinación de fármacos puede acompañarse de una reducción del aumento de la masa ventricular izquierda, que para obtenerse una eficacia equivalente con los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los antagonistas del calcio, y probablemente con los antagonistas de la aldosterona, si bien al menos los antagonistas de los receptores de la angiotensina son superiores a los bloqueadores beta. Por lo que respecta a los diuréticos, el único estudio con una potencia estadística suficiente<sup>363</sup> muestra una eficacia significativa de

indapamida; el mismo estudio observó también una superioridad de indapamida respecto al IECA enalapril. Puesto que éste es el único estudio en el que se ha observado que un IECA no ha inducido una reducción de la masa ventricular izquierda, no se puede extraer conclusiones sobre la eficacia comparativa de los diuréticos respecto a los IECA en cuanto a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Estudios recientes han aportado nueva información de utilidad clínica: 2 ensayos de larga duración<sup>353,357</sup> han mostrado que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se mantiene con el tiempo (pero alcanza un máximo en 2-3 años). Un estudio de gran tamaño como el LIFE ha permitido observar que se produce una reducción de la masa ventricular izquierda inducida por el tratamiento que se asocia de manera significativa e independiente a una reducción de los episodios cardiovasculares mayores, el ictus y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas<sup>57</sup>, lo cual confirma los resultados obtenidos en otros estudios observacionales de larga duración<sup>61,364,365</sup>.

La disponibilidad de metodologías no invasivas ha incrementado el interés por el componente fibroso de la hipertrofia ventricular izquierda; 2 ensayos controlados y aleatorizados recientes de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>347,356</sup> han sido analizados de nuevo con la técnica de la ecorreflectividad, y se ha observado que el antagonista de los receptores de angiotensina losartán es significativamente más eficaz que el bloqueador beta atenolol<sup>219</sup> para reducir el índice de ecorreflectividad de la fibrosis miocárdica<sup>217,366</sup>, y que otro antagonista de los receptores de angiotensina, candesartán, es eficaz en cuanto al mismo índice en el mismo grado que el IECA enalapril<sup>367</sup>. Se observó que los índices bioquímicos de la fibrosis, como el péptido de procolágeno tipo I y III, cambiaban en el sentido de una reducción del contenido de colágeno en los pacientes tratados con losartán, pero no en los tratados con atenolol, en un estudio<sup>219</sup>, pero no en el otro<sup>368</sup>. En 2 estudios comparativos, los péptidos natriuréticos disminuyeron con losartán y aumentaron con atenolol<sup>356,369</sup>, lo cual indica unos efectos opuestos en la distensibilidad ventricular izquierda.

Hay también alguna evidencia basada en estudios electrocardiográficos de que hay efectos diferentes de los distintos fármacos antihipertensivos en la hipertrofia ventricular izquierda. El ensayo LIFE demostró que losartán era significativamente más efectivo que atenolol para inducir una remisión de los índices electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda<sup>370</sup>, en consonancia con lo indicado por el subestudio ecocardiográfico<sup>357</sup>. Los valores inferiores de hipertrofia electrocardiográfica durante el tratamiento se asociaron de manera significativa a unas tasas más bajas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares<sup>195</sup>. En 2 estudios más pequeños otro antagonista de los receptores de la angiotensina, irbesartán, fue también más efectivo que

atenolol<sup>371</sup>, y el IECA enalapril lo fue más que el antagonista del calcio nisoldipino en cuanto a los índices electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda<sup>372</sup>.

Existe mucha menos información respecto a los efectos comparativos de diferentes tratamientos antihipertensivos sobre las anomalías diastólicas que se producen con frecuencia en los pacientes hipertensos, a menudo, aunque no siempre, de manera simultánea a la hipertrofia ventricular<sup>210</sup>. Dos estudios que han puesto de relieve una mayor reducción de la masa ventricular izquierda con los antagonistas de los receptores de angiotensina (losartán, irbesartán) en comparación con atenolol no apreciaron, en cambio, diferencias en los efectos de las pautas comparadas en los índices ecocardiográficos de la función diastólica<sup>356,373</sup>, pero ninguno de los 2 estudios exigió que los pacientes incluidos presentaran signos de anomalías diastólicas. En la actualidad se están realizando ensayos amplios que tienen la disfunción diastólica ventricular izquierda como variable de valoración principal.

Recientemente se ha centrado la atención en la medición ecocardiográfica del tamaño auricular izquierdo como frecuente indicio de hipertrofia ventricular izquierda<sup>374</sup> y como predictor de los episodios cardiovasculares<sup>375</sup>, en paralelo con la evidencia creciente de que los fármacos antihipertensivos pueden tener efectos diferentes en el desarrollo de la fibrilación auricular<sup>376</sup>. Dos ensayos amplios en la hipertensión<sup>377,378</sup> han indicado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina losartán y valsartán se asocian a una menor incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición, en comparación con el bloqueador beta atenolol y el antagonista del calcio amlodipino, respectivamente. Se ha observado también menor incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición en 3 ensayos realizados en la insuficiencia cardiaca, al comparar el IECA enalapril<sup>379</sup> o los antagonistas de los receptores de la angiotensina candesartán<sup>380</sup> y valsartán<sup>381</sup> con placebo, utilizado como tratamiento adicional. En el ensayo LIFE, la reducción de la incidencia de fibrilación auricular estuvo correlacionada con la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>382</sup>. En estudios más pequeños se han abordado los efectos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina en la fibrilación auricular recurrente en pacientes con episodios previos de arritmia. Se han descrito efectos favorables de irbesartán en comparación con placebo<sup>383</sup> y de losartán en comparación con amlodipino<sup>384</sup>, en ambos casos al añadir estos fármacos al tratamiento con amiodarona. Así pues, hay una evidencia clara respecto a la fibrilación auricular de nueva aparición y una evidencia menos fuerte en cuanto a la fibrilación auricular recurrente, favorable a los efectos beneficiosos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina en comparación con los bloqueadores beta, los antago-

nistas del calcio o el placebo. No hay datos comparativos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina frente a los IECA. En este campo, es posible que se obtenga más información de ensayos específicos que se están realizando en la actualidad<sup>385</sup>.

#### 4.5.2. Pared arterial y aterosclerosis

Los metaanálisis de estudios aleatorizados en los que se utiliza el grosor de íntima-media de la arteria carótida como variable de valoración<sup>386</sup> se ven dificultados por las notables diferencias existentes entre los estudios: varios de ellos tienen una potencia estadística insuficiente para valorar diferencias pequeñas entre mediciones difíciles; otros no han utilizado controles internos para evitar un sesgo de lectura y una regresión a la media; por último, los que han utilizado solamente la arteria carótida primitiva como variable de valoración (índice de hipertrofia vascular) difícilmente pueden analizarse conjuntamente con los que han utilizado una variable de valoración combinada que incluye la bifurcación y/o la carótida interna (índice más fiable de la aterosclerosis).

Por lo que respecta a la carótida primitiva, 3 estudios del tratamiento activo frente a placebo no observaron una eficacia superior de los IECA<sup>387,388</sup> ni de un bloqueador beta<sup>389</sup>. La comparación de diferentes pautas antihipertensivas no ha mostrado diferencias de efecto de un IECA frente a un diurético tiazídico<sup>390</sup>, o han mostrado un efecto uniformemente superior de diversos antagonistas del calcio respecto a una tiazida<sup>391</sup>, un bloqueador beta<sup>220,221</sup> y un IECA<sup>392</sup>, respectivamente. Así pues, la evidencia actual indica que los antagonistas del calcio pueden tener un efecto superior al de otros fármacos antihipertensivos en el engrosamiento (presumiblemente hipertrofia) de la arteria carótida que conlleva la hipertensión.

Por lo que respecta a la variable de valoración combinada de engrosamiento de íntima-media carotídea, que incluye la bifurcación y/o la carótida interna (y, por tanto, un índice probable de aterosclerosis), los estudios controlados con placebo han mostrado un mayor efecto del tratamiento activo con un antagonista del calcio<sup>393</sup>, un IECA<sup>394</sup> o un bloqueador beta<sup>389</sup>, lo cual posiblemente indique el efecto antiaterosclerótico de la reducción de la presión arterial. La comparación de diferentes pautas antihipertensivas que alcanzan los mismos valores de presión arterial ha puesto de manifiesto unos efectos uniformemente superiores de los antagonistas del calcio en comparación, respectivamente, con hidroclorotiazida<sup>395</sup>, clortalidona<sup>222</sup> y atenolol<sup>220,221</sup>, pero un estudio reciente ha demostrado también un efecto superior de un IECA en comparación con un diurético tiazídico<sup>390</sup>. El estudio ELSA<sup>220,221</sup> ha observado también que una menor progresión del parámetro combinado de grosor de íntima-media carotídea es paralelo a una menor progresión y

una mayor regresión del número de placas con lacidipino que con atenolol. Sin embargo, la composición de la pared carotídea, estudiada con un método de ecorreflectividad probado histológicamente<sup>396</sup>, no mostró cambios significativamente diferentes con lacidipino y atenolol<sup>397</sup>. En resumen, parece haber evidencia suficiente para establecer la conclusión de que la progresión de la aterosclerosis carotídea puede retrasarse mediante la reducción de la presión arterial, pero que los antagonistas del calcio tienen mayor eficacia que los diuréticos y los bloqueadores beta y que los IECA son superiores a los diuréticos.

Aunque se reconoce que la velocidad de la onda del pulso es un método clínico válido para valorar la distensibilidad de las grandes arterias, son pocos los estudios adecuados que han investigado los efectos del tratamiento antihipertensivo en sí y de diferentes pautas de medicación antihipertensiva sobre este parámetro vascular. Muchos de los estudios han sido pequeños, no comparativos o no aleatorizados, y es difícil establecer si la reducción descrita de la velocidad de la onda de pulso (y por tanto de la rigidez) se debía a una disminución de la presión arterial, propiedades específicas de los fármacos utilizados o una regresión a la media.

Diversos estudios pequeños, controlados con placebo y de duración relativamente corta (tan sólo unas semanas) indican que varios fármacos antihipertensivos pueden influir, de hecho favorablemente, en la velocidad de la onda de pulso<sup>398</sup>, pero la disminución observada podría muy bien deberse a una disminución de la presión arterial. Esta conclusión se ve reforzada por un reciente estudio de la reducción más o menos intensa de la presión arterial, en el que se observó una reducción significativa de la velocidad de la onda de pulso tan sólo en el grupo de tratamiento más intenso<sup>399</sup>. Todavía está en gran parte por aclarar si diferentes fármacos tienen efectos diferentes; cuatro estudios comparativos recientes han producido resultados contradictorios<sup>400-403</sup>, probablemente por la insuficiente potencia estadística de los estudios.

#### 4.5.3. Cerebro y función cognitiva

Hay escaso número de ensayos aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo que han utilizado las lesiones cerebrales y la disfunción cognitiva como variables de valoración<sup>404</sup>. Un pequeño subestudio del ensayo PROGRESS ha explorado el efecto de la reducción de la presión arterial en la progresión de la afección de la sustancia blanca (imágenes de resonancia magnética), y ha observado una reducción significativa del volumen total medio de nuevas lesiones en el grupo en el que perindopril junto con indapamida redujo la presión arterial en 11/4 mmHg más que placebo<sup>405</sup>.

Los ensayos que han utilizado medidas cognitivas como variables de valoración han sido objeto de un re-

cienta metaanálisis<sup>406</sup>. En los 3 estudios, con un total de 13.143 pacientes, en los que se ha utilizado el Mini-Mental State Evaluation Test para la función cognitiva<sup>283,407,408</sup>, se ha observado una mejoría pequeña pero significativa para una diferencia de presión arterial (respecto a placebo) de  $-4,8/-2,6$  mmHg. Los 5 estudios, con 717 participantes, que han investigado el efecto de la reducción de la presión arterial en las pruebas de memoria lógica<sup>409-413</sup> han observado que una reducción de la presión arterial de  $3,2/1,5$  mmHg (respecto a placebo) se asociaba a unos resultados significativamente superiores tanto en las tareas de memoria inmediata como en las de memoria lejana. En cambio, los 4 estudios aleatorizados, llevados a cabo en 2.396 individuos<sup>409-412,414</sup>, en los que se ha analizado el procesado perceptivo y las capacidades secuenciales, observaron que una reducción media de la presión arterial de  $17,1/7,0$  mmHg se asociaba a una reducción pequeña pero significativa en los resultados de la prueba. Así pues, parece que la reducción de la presión arterial puede mejorar el rendimiento en las pruebas de detección de la demencia y en los tests de memoria, lo cual respalda nuevamente el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en cuanto a la morbilidad cerebrovascular. Sin embargo, los resultados obtenidos en el proceso perceptivo o la capacidad de aprendizaje pueden no mejorar con la reducción de la presión arterial, lo que indica que diferentes funciones cognitivas pueden estar influidas de maneras diferentes. Debe resaltarse que los ensayos que no muestran beneficio alguno en los tests perceptivos y de aprendizaje se asociaron a una reducción muy superior de la presión arterial, por lo que no se puede descartar un efecto con una curva en forma de J<sup>406</sup>.

Por último, muchos de los ensayos en los que se utilizan tests de la función cognitiva han comparado fármacos antihipertensivos activos con placebo, y los que comparan diferentes pautas antihipertensivas son escasos. En consecuencia, no hay evidencia sólida respecto a si unos fármacos antihipertensivos son más beneficiosos que otros para preservar o mejorar la función cognitiva. Sin embargo, debe mencionarse que el único estudio controlado con placebo que ha descrito una reducción significativa de la incidencia de demencia utilizó como fármaco activo el antagonista del calcio nifedipino<sup>275,407</sup>.

#### 4.5.4. Función renal y enfermedad

Son muchos los estudios aleatorizados en los que se ha investigado sobre los efectos del tratamiento antihipertensivo en diversas variables renales, como la microalbuminuria o la proteinuria, la filtración glomerular y la enfermedad renal en fase terminal en diversos trastornos, como la diabetes, la nefropatía diabética, la enfermedad renal no diabética o simplemente la hipertensión. Dada la diversidad de situaciones clínicas, las

variables de valoración utilizadas y el tamaño muestral y la potencia estadística de los estudios, esta cuestión no es ideal para realizar metaanálisis, como ha puesto de manifiesto el acalorado debate planteado por uno recientemente publicado<sup>415-417</sup>. Probablemente, el mejor enfoque sea el empleo de revisiones críticas y selectivas de los datos disponibles<sup>418,419</sup>.

Una cuestión importante es si, en presencia de una enfermedad renal, la función renal se preserva mejor con un objetivo de valor presión arterial más bajo que en la hipertensión no complicada, es decir, un valor  $< 130/80$  mmHg en vez de  $140/90$  mmHg. Aunque esto se recomienda en todas las guías actuales<sup>3,30,420</sup>, es preciso reconocer que la evidencia obtenida en ensayos clínicos en los que se ha asignado aleatoriamente a los pacientes una reducción más o menos intensa de la presión arterial es escasa. La evidencia se basa en su mayor parte en el seguimiento a largo plazo en el ensayo MDRD<sup>421</sup>, que puso de manifiesto una reducción significativa de la enfermedad renal en fase terminal en pacientes con una enfermedad renal predominantemente no diabética a los que se asignó aleatoriamente un objetivo de reducción de la presión arterial media hasta un valor  $< 92$  mmHg (es decir,  $< 120/80$  mmHg) en vez de un valor  $< 107$  mmHg (es decir,  $< 140/90$  mmHg). Sin embargo, en otros ensayos, la asignación aleatoria a esos objetivos de presión arterial de pacientes con enfermedad renal no diabética<sup>318</sup> o pacientes con diabetes mellitus<sup>422</sup> no se acompañó de mayor preservación de la función renal que con la asignación aleatoria a una presión arterial algo superior. En otro ensayo llevado a cabo en pacientes normotensos diabéticos, la reducción de la presión arterial hasta un valor  $< 120/80$  mmHg con el empleo de valsartán no influyó en el aclaramiento de creatinina en mayor medida que un tratamiento menos intenso que alcanzaba valores de presión arterial ligeramente  $> 120/80$  mmHg, pero la excreción urinaria de proteínas estuvo influida favorablemente por el tratamiento más energético<sup>423</sup>. En otro ensayo realizado en la nefropatía no diabética, la mayor reducción de la presión arterial con la adición de un antagonista del calcio a un IECA<sup>424</sup> no redujo en mayor medida la incidencia de la enfermedad renal en fase terminal y la proteinuria. Sin embargo, los datos positivos del MDRD se han reforzado por los análisis, que hay que admitir que son retrospectivos y observacionales, del ensayo IDNT<sup>425</sup> y de 11 ensayos realizados en pacientes renales no diabéticos, en los que se observó que la reducción de la presión arterial sistólica a menos de  $120$  mmHg puede tener efectos beneficiosos<sup>426</sup>. Por último, el debate acerca del objetivo de presión arterial adecuado para preservar la función renal en los pacientes diabéticos tal vez sea inútil, dada la evidencia existente acerca del efecto beneficioso de una reducción intensa de la presión arterial en esos pacientes, incluso por debajo de  $130$  mmHg de valor sistólico y  $80$  mmHg de valor

diastólico, en lo que se refiere a los episodios cardiovasculares<sup>311,422,427-429</sup>.

Sobre las propiedades nefroprotectoras de los fármacos antihipertensivos, principalmente los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, se ha investigado en un gran número de ensayos aleatorizados. Varios estudios controlados con placebo han mostrado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina, los IECA o una combinación de dosis bajas de IECA y diurético retrasan la aparición de la enfermedad renal en fase terminal o el aumento significativo de la creatinina sérica, y reducen o previenen la microalbuminuria o la proteinuria, en pacientes con nefropatía diabética o no diabética<sup>308,309,428,430-435</sup>. Se ha demostrado también un efecto antiproteinúrico frente a placebo con el empleo de espironolactona<sup>436</sup>. Excepto en un estudio<sup>430</sup>, en todos los demás estudios controlados con placebo, los efectos renales del fármaco activo se acompañaron de una reducción de la presión arterial ligeramente mayor, que puede haber sido, al menos en parte, la causa de los efectos renales. De hecho, también un antagonista del calcio (nitrendipino) ha producido, en el ensayo SYST-EUR, una preservación de la función renal mejor que la de placebo<sup>437</sup>.

La comparación de diferentes pautas de tratamiento activo ha aportado resultados menos claros. Dos ensayos, uno en pacientes con nefropatía diabética proteinúrica<sup>309</sup> y el otro en pacientes con nefropatía no diabética<sup>317</sup>, han mostrado una superioridad de un antagonista de los receptores de la angiotensina o de un IECA respecto a un antagonista del calcio, para retardar la enfermedad renal en fase terminal y los aumentos significativos de la creatinina sérica, pero un subanálisis post-hoc del ensayo ALLHAT, en pacientes hipertensos que presentaban una reducción de la función renal en la situación basal (sin conocimiento de la posible proteinuria), mostró una incidencia igual de estas variables de valoración en los pacientes tratados con un diurético, un antagonista del calcio o un IECA<sup>438</sup>. Los estudios en los que se ha medido los cambios de la filtración glomerular han producido también resultados poco uniformes: solamente un estudio ha mostrado una reducción significativamente inferior con un IECA que con un bloqueador beta o un antagonista del calcio<sup>317,318</sup>, mientras que otros estudios no han observado diferencias de los efectos de los IECA en comparación con los de un antagonista del calcio<sup>319,422</sup>, un bloqueador beta<sup>316</sup> o un antagonista de los receptores de angiotensina<sup>439</sup> o los de un antagonista del calcio y un diurético<sup>438</sup>; en otro estudio se observó también un efecto igual de un antagonista del calcio y un diurético<sup>322</sup>.

Se obtuvieron resultados más claros al comparar los efectos de diferentes pautas antihipertensivas en la microalbuminuria y la proteinuria. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina resultaron más eficaces en la reducción de la excreción urinaria de proteí-

nas que un bloqueador beta<sup>440</sup>, un antagonista del calcio<sup>441</sup> o una tiazida<sup>442</sup>; un antagonista de la aldosterona o fue más eficaz que un antagonista del calcio<sup>443</sup>, y un IECA lo fue más que un antagonista del calcio<sup>432</sup>. Sin embargo, hay que mencionar también otros resultados divergentes, puesto que se ha descrito que los IECA son igual de eficaces que los antagonistas del calcio en tres ensayos<sup>319,422,444</sup> o que un diurético en otro estudio<sup>445</sup>.

Tienen interés varios estudios recientes que han investigado la combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina con un IECA (en comparación con las correspondientes monoterapias). El estudio COOPERATE ha descrito una reducción de la progresión de la nefropatía no diabética con la combinación en comparación con los componentes de ésta en monoterapia, sin diferencias de presión arterial entre los grupos de tratamiento<sup>446</sup>. Otros estudios han indicado una mayor acción antiproteinúrica de la combinación, aunque asociada a una mayor reducción de la presión arterial<sup>447,448</sup>; de hecho, cuando se ajustó la dosis del IECA para obtener la misma reducción de la presión arterial que con el tratamiento combinado, no se observaron diferencias en el efecto antiproteinúrico<sup>449</sup>. Los estudios existentes se han incluido en un reciente metaanálisis<sup>450</sup>, que ha confirmado el mayor efecto antiproteinúrico de la combinación, asociado a una mayor reducción de la presión arterial. En cambio, dos estudios pequeños señalan que las dosis muy altas de antagonistas de los receptores de la angiotensina pueden tener un efecto antiproteinúrico significativamente mayor que una dosis estándar sin ningún incremento del efecto antihipertensivo<sup>451,452</sup>. Estos estudios deberán ser confirmados en ensayos más amplios.

#### 4.5.5. Diabetes de nueva aparición

La diabetes y la hipertensión concurren con frecuencia<sup>453</sup> y se sabe que esa combinación tiene unas consecuencias muy negativas<sup>454</sup>. El conocimiento de que varios fármacos antihipertensivos pueden tener efectos metabólicos indeseables ha estimulado la investigación (a menudo post-hoc) sobre la incidencia de diabetes de nueva aparición en los ensayos del tratamiento antihipertensivo<sup>455</sup>. Casi todos los ensayos del tratamiento antihipertensivo en los que se ha utilizado la diabetes de nueva aparición como variable de valoración han mostrado una incidencia significativamente superior en los pacientes tratados con diuréticos y/o bloqueadores beta en comparación con los IECA<sup>313,322,327,456</sup>, los antagonistas de los receptores de la angiotensina<sup>307,332,457</sup> o los antagonistas del calcio<sup>315,321,322,331</sup>. Recientemente, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina<sup>335</sup> y los IECA<sup>322</sup> se asocian a la diabetes de nueva aparición significativamente menos que los antagonistas del calcio. Resulta difícil establecer si los fármacos



que interfieren en el sistema renina-angiotensina ejercen una acción antidiabética real o si simplemente carecen de una acción diabética que sí poseen los bloqueadores beta y los diuréticos y, en menor grado, los antagonistas del calcio<sup>455,458</sup>. El único ensayo del tratamiento antihipertensivo controlado con placebo que ha presentado los resultados en cuanto a diabetes de nueva aparición, el ensayo SHEP, ha descrito recientemente una mayor incidencia de diabetes en el grupo de tratamiento activo (con un diurético y a menudo un bloqueador beta)<sup>459</sup>. Parece que han hecho observaciones similares en el ensayo MRC de pacientes ancianos<sup>288</sup>, según un reciente metaanálisis<sup>460</sup> que refiere menos casos de diabetes de nueva aparición en el grupo placebo que en el grupo de diurético o de bloqueador beta. En otros ensayos controlados con placebo en trastornos diferentes de la hipertensión (riesgo cardiovascular elevado, insuficiencia cardíaca crónica), se ha observado también una menor incidencia de diabetes de nueva aparición en pacientes tratados con IECA<sup>306,461,462</sup> o antagonistas de los receptores de la angiotensina<sup>463</sup>, en comparación con los pacientes tratados con placebo, pero en todos estos ensayos el placebo (al igual que el tratamiento activo) se añadió a múltiples tratamientos farmacológicos ya utilizados, entre los que predominaban los diuréticos y los bloqueadores beta, en la situación basal y que podrían haber variado en un grado desconocido durante el ensayo. El mismo factor de confusión dificulta la interpretación del reciente resultado negativo del ensayo DREAM<sup>464</sup>: en ese ensayo, la administración de ramipril a pacientes con intolerancia a la glucosa no se asoció a una menor incidencia posterior de diabetes, en comparación con la administración de placebo. Sin embargo, casi la mitad de los participantes en el DREAM tenían hipertensión y una tercera parte presentaba dislipidemia, y un gran número de estos pacientes estaba en tratamiento con diversos tipos de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes. Un metaanálisis de red muy reciente, en el que se han incluido 22 ensayos con más de 160.000 participantes<sup>460</sup>, ha calculado que la asociación más baja de los fármacos antihipertensivos con la diabetes de nueva aparición es la de los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los IECA, seguidos de los antagonistas del calcio, el placebo, los bloqueadores beta y los diuréticos, en ese orden.

Se ha señalado que la diabetes de nueva aparición relacionada con el tratamiento puede no tener el mismo efecto pronóstico adverso que tiene la diabetes aparecida «espontáneamente». Esta afirmación se basa en la observación de que, en los ensayos controlados, los pacientes que han presentado diabetes no han tenido más morbilidad que los pacientes sin diabetes de nueva aparición<sup>322</sup>. Sin embargo, se sabe que las complicaciones cardiovasculares aparecen tras el inicio de la diabetes después de transcurrido largo tiempo (más

de 10 años), mayor que el utilizable en los ensayos controlados y aleatorizados<sup>465</sup>.

En estudios observacionales a más largo plazo (16-30 años), se ha observado una incidencia de complicaciones cardiovasculares significativamente mayor en los pacientes que han presentado diabetes durante el tratamiento antihipertensivo predominantemente con diuréticos y/o bloqueadores beta<sup>466-470</sup>. Una notable excepción es un estudio de seguimiento de 14 años del ensayo SHEP<sup>459</sup>, durante el cual se observó que la diabetes de nueva aparición en los pacientes con tratamiento activo (clortalidona, junto con atenolol en caso necesario) no se asoció a un aumento de la mortalidad. Una limitación de estos estudios de seguimiento a largo plazo es que no se valoraron las variables microvasculares, es decir, las complicaciones altamente relacionadas con la hiperglucemia. Además, los estudios de seguimiento a largo plazo no pueden hacerse en condiciones controladas y los factores de confusión pueden ser frecuentes y desconocidos. En consecuencia, la afirmación de que la diabetes inducida por el tratamiento y la diabetes de inicio «espontáneo» puedan ser diferentes desde el punto de vista pronóstico es imposible de confirmar o rechazar. A falta de una evidencia más concluyente que indique su carácter inocuo, el aumento de la incidencia de diabetes con algunos fármacos antihipertensivos plantea actualmente una preocupación que sería imprudente no tener en cuenta.

## 5. ABORDAJE TERAPÉUTICO

### 5.1. Cuándo iniciar un tratamiento antihipertensivo

La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo debe basarse en 2 criterios: *a)* los valores de presión arterial sistólica y diastólica según la clasificación de la tabla 1, y *b)* el grado de riesgo cardiovascular total. Esto se ilustra en la figura 2.

Todos los pacientes en los que las determinaciones repetidas de la presión arterial muestran una hipertensión de grados 2 o 3 son candidatos claros a un tratamiento antihipertensivo ya que, como se detallaba en las guías ESH/ESC de 2003<sup>3</sup>, un gran número de ensayos controlados con placebo ha demostrado de manera concluyente que, en pacientes con estos valores de presión arterial, la reducción de ésta reduce la incidencia de episodios de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, sea cual sea el grado de riesgo total (es decir, moderado, alto o muy alto)<sup>10,23,292,471</sup>. Hay que admitir que la evidencia de que hay efecto beneficioso con el tratamiento de la hipertensión de grado 1 es más escasa, puesto que no se han realizado ensayos específicos para abordar esta cuestión. Sin embargo, la reciente observación del estudio FEVER sobre el efecto protector de la reducción de la presión arterial sistólica a valores < 140 mmHg, en vez de ligeramente > 140

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de riesgo	Ninguna intervención respecto a la PA	Ninguna intervención respecto a la PA	Cambios de estilo de vida durante varios meses, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
1-2 factores de riesgo	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
≥ 3 factores de riesgo, SM o LO	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato

**Fig. 2.** Inicio del tratamiento antihipertensivo. HT: hipertensión; LO: lesión subclínica de órganos; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

mmHg, incluso en los pacientes hipertensos de riesgo moderado<sup>301</sup> respalda la recomendación de contemplar intervenciones antihipertensivas cuando la presión arterial sistólica es ≥ 140 mmHg.

En todos los hipertensos de grados 1-3, deben darse instrucciones de estilo de vida en cuanto se diagnostica o se sospecha hipertensión, mientras que la rapidez en la instauración de un tratamiento farmacológico depende del grado de riesgo cardiovascular total. En los hipertensos de alto riesgo del estudio VALUE, el grupo de tratamiento en el que el control de la presión arterial se retrasó un cierto tiempo presentó una tendencia a un mayor número de episodios cardiovasculares<sup>335</sup>. Además, en los pacientes hipertensos del estudio ASCOT (que tenían factores de riesgo adicionales aunque el riesgo cardiovascular total fuera inferior al de los pacientes del VALUE), el efecto beneficioso del tratamiento asociado a un mejor control de la presión arterial se puso claramente de manifiesto en pocos meses<sup>472</sup>. Así pues, en la figura 2, el retraso aceptable para poder valorar los resultados de los cambios de estilo de vida se ha reducido prudentemente en comparación con el indicado en las guías previas<sup>3</sup>. El tratamiento farmacológico debe iniciarse inmediatamente en la hipertensión de grado 3, así como en las de grados 1 o 2, cuando el riesgo cardiovascular total es alto o muy alto. En los hipertensos de grados 1 o 2 con un riesgo cardiovascular moderado, puede retrasarse el tratamiento farmacológico durante varias semanas, y en los

hipertensos de grado 1 sin otros factores de riesgo (riesgo adicional bajo), durante varios meses. Sin embargo, incluso en estos pacientes, la falta de control de la presión arterial tras un período adecuado utilizando intervenciones no farmacológicas debe llevar a la instauración del tratamiento farmacológico además de los cambios de estilo de vida.

Cuando la presión arterial inicial está en valores normales altos (130-139/85-89 mmHg), la decisión respecto a la intervención farmacológica depende del grado de riesgo. En caso de diabetes mellitus o antecedentes de enfermedad cerebrovascular, coronaria o arterial periférica, los ensayos aleatorizados<sup>283,300,302,305,319</sup> han puesto de manifiesto que el tratamiento antihipertensivo se asocia a una reducción de los episodios cardiovasculares mortales y no mortales, aunque en otros 2 ensayos de pacientes coronarios no se observó beneficio alguno con la reducción de la presión arterial<sup>306</sup> o hubo una reducción de los episodios cardiovasculares tan sólo cuando la presión arterial inicial estaba dentro del intervalo de hipertensión<sup>304</sup>. También hay indicios de que, en los pacientes diabéticos con aumento de la excreción urinaria de proteínas, las reducciones de la presión arterial a valores muy bajos (< 125/75 mmHg) se asocian a reducciones de la microalbuminuria o la proteinuria (es decir, factores de predicción del deterioro de la función renal y del riesgo cardiovascular)<sup>473</sup>, así como a una reducción de la rapidez de progresión a estados de

proteinuria más graves. Esto es lo que ocurre cuando los valores iniciales de presión arterial son < 140/90 mmHg y se utilizan fármacos con un efecto antiproteínico directo, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina<sup>319,474,475</sup>. Esto justifica la recomendación de iniciar la administración de fármacos que reducen la presión arterial (junto con cambios intensos del estilo de vida) incluso en pacientes en los que la presión arterial no está elevada, sino que es normal alta (y a veces normal), siempre que concorra una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

No está claro si un enfoque terapéutico similar (es decir, cambios intensos del estilo de vida combinados con un tratamiento farmacológico antihipertensivo) puede ser beneficioso también en individuos con presión arterial normal alta y riesgo elevado por tener 3 factores de riesgo adicionales o más, síndrome metabólico o lesiones de órganos. Debe resaltarse que los estudios observacionales prospectivos han puesto de relieve que los individuos con una presión arterial normal alta tienen mayor incidencia de enfermedad cardiovascular que los individuos con presión arterial normal u óptima<sup>7,11,33</sup>. Además, el riesgo de hipertensión es mayor en los individuos con presión arterial normal alta que en los que tienen valores normales u óptimos, con un aumento adicional del riesgo cuando, como sucede a menudo, hay múltiples factores de riesgo simultáneos o un síndrome metabólico<sup>31,32,69</sup>. Por último, la aparición de la hipertensión puede retardarse algo con la administración de un fármaco antihipertensivo<sup>476</sup>. Frente a estos argumentos que pueden ser favorables, se plantean los resultados negativos del ensayo DREAM<sup>464</sup>, que indicó que la administración de ramipril a individuos con alteraciones metabólicas (en su mayor parte con presión arterial normal o hipertensión de grados 1 o 2) no retrasó de manera significativa la aparición de la diabetes ni redujo los episodios cardiovasculares a pesar de la disminución de la presión arterial. Lamentablemente, el estudio DREAM no dispuso de la potencia necesaria para valorar los efectos en los episodios cardiovasculares, y serán necesarios ensayos con la potencia estadística adecuada para aclarar esta importante cuestión. Por el momento, a los individuos con un riesgo cardiovascular alto debido a factores distintos de la diabetes mellitus, pero con una presión arterial que se encuentra todavía dentro de los valores normales altos, se debe recomendarles que apliquen medidas intensas de modificación del estilo de vida (incluido dejar de fumar), y se debe mantener estrecha vigilancia de la presión arterial, dada la probabilidad relativamente alta de que progresen a hipertensión<sup>31,32</sup>, que requerirá entonces un tratamiento farmacológico. Sin embargo, los médicos y los pacientes pueden considerar a veces el uso de fármacos antihipertensivos, en especial los que son más eficaces para proteger al paciente contra las lesiones de órganos y la aparición de hipertensión o diabetes mellitus. Las medidas de

**TABLA 13. Declaración de toma de postura: objetivos del tratamiento**

---

En pacientes hipertensos, el objetivo principal del tratamiento es alcanzar una reducción máxima del riesgo total de enfermedad cardiovascular a largo plazo

Esto requiere un tratamiento de la presión arterial elevada en sí, así como de todos los factores de riesgo reversibles asociados

La presión arterial debe reducirse al menos a un valor < 140/90 mmHg (sistólica/diastólica) y a valores más bajos, si son tolerados, en todos los pacientes hipertensos

El objetivo de presión arterial debe ser al menos < 130/80 mmHg en los diabéticos y en los pacientes de riesgo alto o muy alto, así como en los que presentan trastornos clínicos asociados (ictus, infarto de miocardio, disfunción renal, proteinuria)

A pesar del uso de un tratamiento combinado, la reducción de la presión arterial sistólica a un valor < 140 mmHg puede resultar difícil, y más aún cuando el objetivo es la reducción hasta un valor < 130 mmHg. Cabe prever otras dificultades adicionales en los pacientes ancianos y diabéticos y, en general, en los pacientes con una lesión cardiovascular

Para alcanzar con mayor facilidad el objetivo de presión arterial, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse antes de que se desarrolle una lesión cardiovascular significativa

---

estilo de vida y la estrecha vigilancia de la presión arterial deben ser las intervenciones que aplicar a los individuos con presión arterial normal y riesgo adicional bajo o moderado.

## 5.2. Objetivos del tratamiento (tabla 13) (\*)

El objetivo principal del tratamiento del paciente hipertenso es alcanzar la máxima reducción del riesgo total de morbilidad y mortalidad cardiovascular a largo plazo. Esto requiere un tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, como el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad abdominal y la diabetes, así como el tratamiento apropiado de los trastornos clínicos asociados y de la presión arterial elevada.

### 5.2.1. Objetivo de presión arterial en la población general hipertensa

Las guías de ESH/ESC de 2003<sup>3</sup>, aunque recomendaban reducir la presión arterial a menos de 140/90 mmHg en todos los individuos hipertensos, admitían que esto era tan sólo una recomendación prudente, puesto que la evidencia obtenida en ensayos clínicos respecto al beneficio de alcanzar este objetivo se limi-

(\*) La presente versión de las guías ESC enfatizan que el objetivo fundamental del tratamiento del paciente hipertenso es la reducción del riesgo cardiovascular total y no únicamente el control de las cifras de presión arterial; se trata de uno de los mensajes más relevantes del documento.

taba a los pacientes con diabetes o con una enfermedad cardiovascular previa, y a un análisis post-hoc del ensayo HOT<sup>311</sup> que indicaba que la incidencia más baja de episodios era la que se producía con valores de presión arterial de aproximadamente 138/83 mmHg. Además de la evidencia revisada en las guías de 2003<sup>3</sup>, hay otras evidencias indirectas que respaldan un objetivo de presión arterial < 140 mmHg que proceden de análisis post-hoc de los ensayos VALUE e INVEST. En el primero de ellos<sup>477</sup>, los pacientes hipertensos en los que la presión arterial se «controló» con tratamiento (< 140/90 mmHg) hubo una incidencia significativamente inferior de ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, en comparación con los individuos que continuaban estando «no controlados», con independencia de las pautas antihipertensivas que se les asignara. Se han descrito también tasas inferiores de episodios cardiovasculares mortales y no mortales en los pacientes hipertensos «controlados» en comparación con los «no controlados» en el estudio INVEST<sup>478</sup>. Todo ello concuerda con lo que se ha descrito en estudios de pacientes hipertensos que han sido objeto de un seguimiento en el contexto de la práctica clínica habitual, puesto que los que alcanzaron valores de presión arterial < 140/90 mmHg presentaron una tasa de morbilidad y mortalidad cardiovasculares muy inferior a la de los tratados pero no controlados<sup>479</sup>. Hay que reconocer que los datos obtenidos fuera de los análisis por intención de tratar de ensayos aleatorizados deben interpretarse con precaución. Sin embargo, debe señalarse que la recomendación de alcanzar un objetivo de presión arterial < 140/90 mmHg se basa ahora en datos directos, puesto que el reciente estudio FEVER<sup>301</sup> ha demostrado que en los pacientes hipertensos a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento activo y alcanzaron valores de presión arterial de 138,1/82,3 mmHg hubo una reducción del 28% en la incidencia de ictus, episodios coronarios y mortalidad cardiovascular, en comparación con los pacientes a los que se asignó un placebo y continuaron con valores de 141,6/83,9 mmHg.

También hay argumentos favorables a intentar alcanzar valores < 90 mmHg de presión arterial diastólica y 140 mmHg de sistólica, es decir, lo más próximos a la presión arterial óptima posible, si el paciente lo tolera bien: *a)* los resultados del estudio HOT<sup>311</sup> han indicado que no hubo aumento alguno del riesgo cardiovascular en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo con un objetivo de presión arterial más baja, observación que tiene interés para la práctica clínica habitual, puesto que establecer un objetivo de presión arterial inferior permitiría a un mayor número de pacientes alcanzar al menos los objetivos tradicionales; *b)* los estudios observacionales indican una relación lineal directa de los episodios cardiovasculares con valores de presión arterial sistólica y diastólica de hasta tan sólo 115-110 y 75-70 mmHg, respectivamente, sin que

haya indicio alguno de un fenómeno de curva en J dentro de este margen de valores<sup>7,11</sup>, y *c)* la evidencia de que la obtención de un objetivo de presión arterial más baja mediante el tratamiento puede potenciar la protección en los pacientes hipertensos de mayor riesgo, como se detalla a continuación.

### 5.2.2. Objetivos de presión arterial en pacientes diabéticos y pacientes de riesgo alto o muy alto

Con objeto de alcanzar la máxima protección cardiovascular, en los pacientes diabéticos se ha recomendado que el tratamiento antihipertensivo sea más intenso, y se ha propuesto un objetivo de presión arterial < 130/80 mmHg. Hay evidencia muy sólida respecto al efecto beneficioso (reducción de las complicaciones macrovasculares y microvasculares) de una reducción mayor frente a una reducción menor de la presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, según lo indicado por los ensayos HOT y UKPDS<sup>311,427</sup>, que ha sido confirmado también por los estudios ABCD<sup>319,422</sup>. En un reciente metaanálisis de los ensayos existentes en pacientes diabéticos, se ha calculado una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares (en especial el ictus) con un tratamiento más intenso en comparación con el menos intenso, que motivaron una diferencia de presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos de una media de 6,0 y 4,6 mmHg, respectivamente<sup>296</sup>. No obstante, hay menos evidencia del efecto beneficioso de un objetivo estricto de presión arterial < 130/80 mmHg. Varios ensayos aleatorizados han mostrado el efecto beneficioso de la reducción de la presión arterial diastólica hasta valores muy próximos o incluso inferiores a 80 mmHg<sup>311,319,422,427</sup>, pero hay muy pocos datos sobre los efectos favorables de establecer un objetivo de presión arterial sistólica < 130 mmHg. Sin embargo, *a)* en los estudios ABCD<sup>319,422</sup> realizados en pacientes hipertensos o normotensos con diabetes, la obtención de valores de presión arterial sistólica de 132 y 128 mmHg, respectivamente, se asoció a una menor incidencia de los parámetros de valoración clínica (mortalidad total e ictus, respectivamente) en comparación con los grupos con un control de la presión arterial ligeramente menos riguroso (presión arterial sistólica de 138 y 137 mmHg, respectivamente), y *b)* un estudio observacional prospectivo enmarcado en el programa UKPDS ha observado una relación significativa entre la presión arterial sistólica durante el seguimiento y la incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares en pacientes diabéticos, con un incremento continuo de las complicaciones para valores > 120 mmHg<sup>429</sup>.

Los datos que respaldan un objetivo de presión arterial inferior en los pacientes en una situación de riesgo alto debida a factores distintos de la diabetes tienen una fuerza diversa. La evidencia más clara es la

relativa a los pacientes con antecedentes de ictus o accidentes isquémicos transitorios, puesto que en el estudio PROGRESS<sup>283</sup> los individuos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular a los que el tratamiento redujo la presión arterial de 147/86 a 138/82 mmHg mostraron reducciones del 28% en la recurrencia de ictus y del 26% en la incidencia de episodios cardiovasculares mayores, en comparación con el grupo placebo, en el que la reducción de la presión arterial fue desdeñable. Se observó también un sustancial efecto cardiovascular beneficioso en pacientes normotensos, en los que los valores obtenidos durante el tratamiento se redujeron hasta 127/75 mmHg. Además, en un reciente análisis post-hoc de los datos del PROGRESS, se ha descrito una reducción progresiva de la incidencia de recurrencias del ictus (en especial el ictus hemorrágico) hasta alcanzar valores de presión arterial sistólica de alrededor de 120 mmHg<sup>480</sup>. Existe un grado inferior de evidencia respecto a otros grupos de alto riesgo. Un análisis de subgrupos post-hoc del estudio HOT<sup>481</sup> indicó que las reducciones mayores de la presión arterial diastólica y sistólica (82 frente a 85 mmHg y 142-145 frente a 145-148 mmHg) se asociaban a un efecto beneficioso superior en pacientes con un riesgo cardiovascular total alto o muy alto (el 50% de la población del HOT), pero no en los pacientes con un grado de riesgo inferior. En ensayos controlados con placebo llevados a cabo en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio, la administración de bloqueadores beta o IECA<sup>482,483</sup> redujo la incidencia de infarto de miocardio recurrente y de muerte, a pesar de que la presión arterial fuera normal. Sin embargo, puesto que se partía del supuesto de un efecto protector de estos fármacos por sí solos, la presión arterial rara vez se consideró un posible mecanismo, y a menudo no se presentaron sus valores, aunque cuando se los mencionaba eran inferiores en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, en el apartado 5.1 se ha señalado que la mayoría de los ensayos controlados con placebo en pacientes con angina de pecho o enfermedad coronaria<sup>302,304,305</sup> ha aportado evidencias de una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares al reducir la presión arterial a valores bastante bajos (EUROPA, 128/78 en vez de 133/80 mmHg; ACTION-hipertensos, 137/77 en vez de 144/81 mmHg; CAMELOT, 124/76 en vez de 130/77 mmHg), si bien en otro ensayo realizado en pacientes con angina de pecho, el empleo de objetivos de presión arterial similares (129/74 en vez de 132/76 mmHg) no produjo un beneficio adicional<sup>306</sup>.

Los datos de evolución cardiovascular no son suficientes para poder recomendar un objetivo de presión arterial más baja en los pacientes con una enfermedad renal no diabética, pero hay evidencia suficiente, aunque no concluyente, de que los valores < 130/80 mmHg pueden ser útiles para preservar la función re-

nal, en especial en caso de proteinuria (véase el apartado 4.5.4).

### 5.2.3. Objetivos de presión arterial domiciliaria y ambulatoria

La evidencia cada vez mayor sobre la importancia pronóstica de la presión arterial domiciliaria y ambulatoria hace que estas determinaciones se utilicen cada vez más para evaluar la eficacia del tratamiento. Para la presión arterial ambulatoria, este enfoque está respaldado por la evidencia de que para unos valores de presión arterial similares en la consulta, los valores inferiores de presión arterial ambulatoria alcanzados se asocian a una menor tasa de episodios cardiovasculares<sup>88</sup>. Sin embargo, por el momento no hay evidencia que indique qué valores de presión arterial domiciliaria y ambulatoria se debe considerar como objetivo óptimo. Los valores de presión arterial domiciliaria y ambulatoria son varios mmHg inferiores a los de la presión arterial de la consulta (tabla 8), pero estas diferencias son proporcionales a los valores de presión arterial de la consulta<sup>484</sup>, es decir, generalmente son mayores cuando la presión arterial de la consulta es alta y menores para los valores de presión arterial de la consulta más bajos correspondientes a los objetivos del tratamiento<sup>77</sup>. Esto, junto con el mayor efecto de reducción de la presión arterial que tiene el tratamiento en la presión arterial de la clínica en comparación con los valores de presión arterial de 24 h<sup>485</sup>, hace probable que los objetivos óptimos de presión arterial no sean demasiado distintos cuando se determinan en la consulta o fuera de ella.

### 5.2.4. Conclusiones

Sobre la base de la evidencia actual, puede recomendarse la reducción de la presión arterial al menos hasta valores < 140/90 mmHg en todos los pacientes hipertensos y hasta valores inferiores si el paciente lo tolera. El tratamiento antihipertensivo debe ser más enérgico en los diabéticos, en los que parece razonable un objetivo de presión arterial < 130/80 mmHg. Hay que adoptar objetivos similares en los individuos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, y cabe cuando menos considerarlo en los pacientes con enfermedad coronaria. Aunque puede haber diferencias entre distintos pacientes, el riesgo de perfusión insuficiente de órganos vitales es muy bajo, excepto en los episodios de hipotensión postural, que hay que evitar, en especial en pacientes ancianos o diabéticos. La existencia de una curva en forma de J para la relación de los resultados clínicos con la presión arterial alcanzada se ha sospechado hasta ahora tan sólo como resultado de análisis post-hoc<sup>486-490</sup> que, sin embargo, han descrito que la tasa de episodios aumenta a valores muy bajos de presión arterial diastólica. Otras evidencias de que puede producirse una inflexión de la curva

tan sólo a valores de presión arterial muy inferiores a los que se pretende alcanzar con un tratamiento antihipertensivo intenso son los derivados de estudios aleatorizados en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o una insuficiencia cardiaca crónica, en los que los bloqueadores beta y los IECA han reducido la incidencia de episodios cardiovasculares a pesar de la reducción de la presión arterial respecto a un valor de presión sistólica y diastólica inicial ya muy bajo<sup>482,491</sup>.

Debe mencionarse que, a pesar del amplio uso de tratamiento con múltiples fármacos, en la mayor parte de los ensayos la presión arterial sistólica media alcanzada se mantuvo por encima de 140 mmHg<sup>492</sup> e incluso en los ensayos que alcanzaron valores medios de presión arterial < 140 mmHg, el porcentaje de control fue como máximo de un 60-70% de los pacientes incluidos. En los individuos diabéticos, no se llegó a obtener unos valores medios con el tratamiento < 130 mmHg<sup>492</sup>, excepto en el ensayo ABCD en normotensos, que incluyó a individuos con una presión arterial inicial normal o normal alta<sup>319</sup>. La consecución de los objetivos de presión arterial recomendados más arriba puede resultar, pues, difícil, y esta dificultad puede ser aún mayor cuando los valores iniciales de presión arterial son más altos y en los ancianos, puesto que la edad hace que la elevación de la presión arterial sistólica dependa estrictamente del aumento de la fibrosis y la rigidez aórticas. La evidencia obtenida en ensayos clínicos muestra también que, para un uso igual o incluso mayor de tratamientos combinados, la presión arterial sistólica alcanzada suele ser algo mayor en los diabéticos que en los no diabéticos<sup>249,428,493</sup>.

### 5.3. Relación coste-efectividad del tratamiento antihipertensivo

Varios estudios han puesto de manifiesto que, en pacientes de riesgo alto o muy alto, el tratamiento de la hipertensión tiene una relación coste-efectividad muy favorable, es decir, que la reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular y muerte compensa ampliamente el coste del tratamiento a pesar de que deba mantenerse durante toda la vida<sup>494</sup>. De hecho, es probable que los efectos beneficiosos observados sean aun mayores que los calculados mediante el número de episodios evitados por año de tratamiento y expresados mediante el número de pacientes que es necesario tratar (NNT)<sup>495</sup>: *a*) en varios ensayos controlados con placebo, un número considerable de pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo recibieron tratamiento y un cierto número de pacientes asignados al tratamiento activo abandonaron de hecho este tratamiento y, no obstante, se continuó considerándolos en los grupos originales según el principio de intención de tratar<sup>273</sup>; *b*) algunos ensayos indican que la diferencia en la incidencia de episodios entre los grupos de tratamiento y placebo aumenta progresivamente en los

pocos años de duración del ensayo, lo cual plantea la posibilidad de que haya un mayor efecto protector a largo plazo con las reducciones de la presión arterial, y *c*) en individuos hipertensos jóvenes de riesgo bajo, lo que parece ser un beneficio relativamente pequeño cuando se calcula a lo largo de un período de tratamiento de 5 años, puede traducirse en un número más considerable de años de vida añadidos en comparación con los hipertensos ancianos de riesgo alto<sup>274</sup>. Esto implica que, en individuos de menor edad, la información actuarial puede aportar una valoración del efecto beneficioso mejor que la obtenida con los datos de ensayos clínicos<sup>496</sup>. En pacientes jóvenes, el objetivo del tratamiento no es prevenir un episodio de morbilidad o mortalidad improbable en los años inmediatos, sino más bien prevenir la aparición y/o progresión de lesiones de órganos que, a largo plazo, convertirán al paciente de riesgo bajo en un paciente de riesgo alto. Varios ensayos del tratamiento antihipertensivo, sobre todo los estudios HDFP<sup>312</sup> y HOT<sup>497</sup>, han demostrado que, a pesar de una intensa reducción de la presión arterial, la incidencia de episodios cardiovasculares continúa siendo muy superior en los pacientes hipertensos de riesgo alto o los hipertensos que presentan complicaciones, en comparación con los hipertensos con un riesgo inicial bajo o moderado. Esto indica que algunos de los cambios importantes del riesgo cardiovascular pueden ser difíciles de revertir, y que la limitación del tratamiento antihipertensivo a pacientes de riesgo alto o muy alto puede estar lejos de ser una estrategia óptima. Por último, el coste del tratamiento farmacológico de la hipertensión se contrasta a menudo con el de las medidas de estilo de vida, que se consideran carentes de coste. Sin embargo, la aplicación real, y por tanto la efectividad, de los cambios de estilo de vida requieren apoyo conductual, asesoramiento y refuerzo, cuyos costes pueden no ser en modo alguno desdeñables<sup>498,499</sup>.

## 6. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

### 6.1. Cambios de estilo de vida (tabla 14)

Las medidas de estilo de vida deben instaurarse, siempre que sea apropiado, en todos los pacientes, incluidos los que tienen una presión arterial normal alta y los que necesitan tratamiento farmacológico. El objetivo es reducir la presión arterial, controlar otros factores de riesgo y trastornos clínicos y reducir el número de dosis de fármacos antihipertensivos que luego se podría tener que utilizar. Las medidas de estilo de vida sobre las que hay amplio acuerdo para la reducción de la presión arterial o el riesgo cardiovascular, y que se debe considerar en todos los pacientes son las siguientes: *a*) dejar de fumar, *b*) reducción de peso en los individuos con sobrepeso; *c*) moderación del consumo de alcohol; *d*) actividad física; *e*) reducción del consu-

**TABLA 14. Declaración de toma de postura: cambios de estilo de vida**


---

Se debe instaurar medidas de estilo de vida, siempre que sea apropiado, en todos los pacientes, incluidos los que necesitan un tratamiento farmacológico. El objetivo es reducir la presión arterial, controlar otros factores de riesgo y reducir el número de dosis de fármacos antihipertensivos que posteriormente se administrarán

Las medidas de estilo de vida son aconsejables también en individuos con una presión arterial normal alta y otros factores de riesgo adicionales, con objeto de reducir el riesgo de que aparezca hipertensión

Las medidas de estilo de vida a las que se reconoce ampliamente un efecto de reducción de la presión arterial o del riesgo cardiovascular y que hay que considerar son:

- Dejar de fumar
- Reducción (y estabilización) del peso
- Reducción del consumo excesivo de alcohol
- Ejercicio físico
- Reducción del consumo de sal
- Aumento del consumo de frutas y verduras y reducción del consumo de grasas saturadas y totales

Las recomendaciones de estilo de vida no deben darse como una simple información, sino que deben instaurarse con un apoyo conductual y experto adecuado, y deben reforzarse periódicamente

Dado que el cumplimiento de las medidas de estilo de vida a largo plazo es escaso y la respuesta de la presión arterial es muy variable, los pacientes que reciben un tratamiento no farmacológico deben ser objeto de un estrecho seguimiento hasta el inicio del tratamiento con medicación cuando sea necesario y en el momento oportuno

---

mo de sal, y *f*) aumento del consumo de frutas y verduras y reducción del consumo de grasas saturadas y grasas totales<sup>500</sup>. Se debe fomentar siempre unos hábitos de alimentación saludables. Sin embargo, no se ha demostrado que las medidas de estilo de vida preven- gan las complicaciones cardiovasculares en los pacien- tes hipertensos, y su cumplimiento a largo plazo es no- toriamente bajo<sup>501</sup>. En ningún caso deben retrasar innecesariamente la instauración de un tratamiento far- macológico, en especial en los pacientes con un grado de riesgo más elevado.

### 6.1.1. Dejar de fumar

El tabaquismo causa un aumento agudo de la pre- sión arterial y la frecuencia cardíaca, que persiste du- rante más de 15 min después de fumar un cigarrillo<sup>502</sup>. Es probable que el mecanismo sea una estimulación central y en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático que origina el aumento de las ca- tecolaminas plasmáticas paralelo al aumento de la presión arterial<sup>503,504</sup>. Paradójicamente, varios estudios epidemiológicos han observado que los valores de pre- sión arterial en los fumadores de cigarrillos son igua-

les o inferiores a los de los no fumadores<sup>505</sup>. Sin em- bargo, los estudios en los que se ha utilizado una mo- nitorización ambulatoria de la presión arterial han in- dicado que tanto los hipertensos no tratados como los normotensos que son fumadores presentan unos valo- res diurnos de presión arterial superiores a los de los no fumadores<sup>506-508</sup>, y que este aumento es especial- mente pronunciado en los fumadores intensos<sup>502</sup>. Se ha descrito que el tabaquismo predice un futuro aumento de la presión arterial sistólica<sup>509</sup>, pero no se ha obser- vado un efecto crónico del tabaquismo sobre la pre- sión arterial de carácter independiente en todos los es- tudios<sup>510</sup> y el hecho de dejar de fumar no reduce la presión arterial<sup>511</sup>.

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular potente<sup>512</sup> y dejar de fumar probablemente sea la medi- da de estilo de vida más efectiva para la prevención de un gran número de enfermedades cardiovasculares, in- cluidos el ictus y el infarto de miocardio<sup>512-514</sup>. Esto está respaldado por la observación de que los pacien- tes que dejan de fumar antes de alcanzar una edad me- diana de la vida presentan habitualmente una esperan- za de vida que no difiere de la de los individuos que no han fumado nunca<sup>515,516</sup>. Así pues, a los fumadores hipertensos se les debe recomendar que dejen de fu- mar.

Cuando sea necesario, cabe considerar la adminis- tración sustitutiva de nicotina<sup>517</sup> o un tratamiento con bupropión, puesto que ello parece facilitar el abandono del tabaco<sup>518</sup>. Vareniclina es un nuevo agonista parcial selectivo de los receptores de acetilcolina nicotínicos, que se ha desarrollado específicamente para ayudar a dejar de fumar y tiene una eficacia a corto plazo y a largo plazo documentada en comparación con place- bo<sup>519</sup>. Actualmente está demostrado que el tabaquismo pasivo produce un aumento del riesgo de enfermeda- des coronarias y otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo<sup>520,521</sup>. La exposición al tabaquismo pasivo puede haberse reducido en los países en los que se han introducido regulaciones para proteger a los no fu- madores y ex fumadores del humo de tabaco ambien- tal. Es deseable que esto llegue a ser un hecho común en toda Europa.

### 6.1.2. Moderación del consumo de alcohol

Muchos estudios han mostrado una asociación en una curva en forma de U o de J para la relación entre la mortalidad y el consumo de alcohol, de tal manera que consumos ligero y moderado producen una reduc- ción de la mortalidad en comparación con los indivi- duos que no beben, mientras que los consumidores intensos presentan un aumento de la tasa de mortali- dad<sup>522</sup>, pero esta relación ha sido puesta en duda re- cientemente por un metaanálisis de los datos existen- tes<sup>523</sup>. La relación entre el consumo de alcohol, los valores de presión arterial y la prevalencia de la hiper-

tensión es lineal en las poblaciones<sup>524</sup>. Más allá de esto, el elevado consumo de alcohol se asocia a un alto riesgo de ictus<sup>525</sup>; esto es especialmente así en el caso del consumo de alcohol con borracheras intermitentes. El alcohol atenúa los efectos del tratamiento con fármacos antihipertensivos, pero este efecto es al menos parcialmente reversible en 1-2 semanas al moderar el consumo de alcohol en alrededor del 80%<sup>526</sup>. Los individuos con un consumo de alcohol más intenso (5 o más bebidas estándar al día) pueden experimentar un aumento de la presión arterial tras la abstinencia alcohólica aguda y es más probable que se les diagnostique como hipertensos al inicio de la semana si tienen un patrón de consumo durante el fin de semana. Los ensayos realizados sobre la reducción del consumo de alcohol han mostrado una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica<sup>500</sup>. A los varones hipertensos que consumen alcohol se les debe aconsejar que limiten este consumo a no más de 20-30 g de etanol al día, y en las mujeres hipertensas este límite debe ser de no más de 10-20 g de etanol al día. Se les debe advertir del aumento de riesgo de ictus asociado al consumo de alcohol con borracheras intermitentes.

### 6.1.3. Restricción de sodio (\*)

Los estudios epidemiológicos señalan que el consumo de sal en la dieta contribuye a elevar la presión arterial y a la prevalencia de la hipertensión<sup>527,528</sup>. Los ensayos controlados y aleatorizados llevados a cabo en pacientes hipertensos<sup>500</sup> indican que la reducción del consumo de sodio en 80-100 mmol (4,7-5,8 g de cloruro sódico) al día, respecto a un consumo inicial de alrededor de 180 mmol (10,5 g de cloruro sódico) reduce la presión arterial en una media de 4-6 mmHg<sup>529-533</sup>, aunque con una gran variabilidad entre distintos pacientes. La restricción de sodio puede tener un efecto antihipertensivo superior si se combina con otras recomendaciones relativas a la dieta<sup>500</sup> y puede permitir una reducción de las dosis y el número de fármacos antihipertensivos utilizados para el control de la presión arterial. El efecto de la restricción de sodio en la presión arterial es mayor en los individuos de raza negra, los de mediana edad y los ancianos, así como en los individuos con hipertensión, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, es decir, los grupos que tienen menor capacidad de respuesta del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>534</sup>, cuya activación, junto con una activación del sistema nervioso simpático<sup>535,536</sup>, puede con-

trarrestar el efecto de reducción de la presión arterial producido por la restricción de sodio. Para una dieta con restricción de sal, debe aconsejarse a los pacientes que eviten añadir sal y, evidentemente, eviten los alimentos con exceso de sal (en especial los alimentos elaborados) y que tomen en mayor medida comidas elaboradas directamente con los ingredientes naturales que contienen más potasio<sup>537</sup>. Un consumo excesivo de sal puede ser una causa de hipertensión resistente al tratamiento. El consumo diario adecuado recomendado de sodio se ha reducido actualmente de 100 a 65 mmol/día, lo cual corresponde a 3,8 g/día de cloruro sódico, cifra ésta que puede ser difícil de alcanzar. Una recomendación que puede alcanzarse es la de menos de 5 g/día de cloruro sódico (85 mmol/día)<sup>538</sup>.

### 6.1.4. Otros cambios de la dieta

En la última década, se ha planteado que un aumento del consumo de potasio y un patrón de alimentación basado en la dieta DASH (una dieta rica en frutas, hortalizas y productos lácteos con poca grasa, y con un contenido reducido de colesterol, grasas saturadas y grasas totales)<sup>539</sup> tiene también un efecto de reducción de la presión arterial. Varios ensayos clínicos pequeños y sus metaanálisis han documentado que los suplementos ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega 3 a dosis altas (lo que se denomina habitualmente aceite de pescado) pueden reducir la presión arterial en los individuos hipertensos, aunque el efecto puede observarse generalmente tan sólo con dosis relativamente altas ( $\geq 3$  g/día)<sup>500,540,541</sup>. En los individuos hipertensos, las reducciones medias de la presión arterial sistólica y diastólica fueron de 4,0 y 2,5 mmHg, respectivamente<sup>542</sup>. Por lo que respecta al aumento de consumo de fibras solas<sup>543,544</sup>, los datos existentes son insuficientes para recomendarlo para la reducción de la presión arterial. Se ha propuesto el empleo de suplementos de calcio o de magnesio<sup>500,545,546</sup> como medio de reducir la presión arterial, pero los datos no concuerdan totalmente y está justificado realizar nuevas investigaciones antes de realizar recomendaciones sobre otras dietas específicas, incluidas las que tienen un contenido modificado de hidratos de carbono<sup>500,547,548</sup>. Como medida general, se debe aconsejar a los pacientes hipertensos que consuman más frutas y hortalizas (4-5 raciones o 300 g de hortalizas al día)<sup>549</sup>, coman más pescado<sup>550</sup> y reduzcan el consumo de grasas saturadas y colesterol. Puede ser útil el consejo por parte de dietistas adecuadamente formados.

### 6.1.5. Reducción del peso

Existe un cuerpo de evidencia considerable, basado en estudios observacionales, que documenta que el peso corporal está directamente relacionado con la presión arterial<sup>551</sup> y que el exceso de grasa corporal

(\*) La recomendación de la ESC respecto a la restricción de cloruro sódico en la dieta (< 5 g/día) es menos estricta que la propuesta por la American Heart Association en un reciente documento referente a las recomendaciones dietéticas para el control de la hipertensión arterial, las cuales proponían un umbral de 2,3 g/día, basándose fundamentalmente en los estudios que habían utilizado la dieta DASH<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Appel LJ et al. Hypertension. 2006;47:296-308.



predispone a un aumento de la presión arterial y la hipertensión<sup>552</sup>. También hay evidencia concluyente de que la reducción del peso reduce la presión arterial en los individuos obesos y tiene efectos beneficiosos en otros factores de riesgo asociados, como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la hipertrofia ventricular izquierda y la apnea obstructiva durante el sueño. En un metaanálisis de los estudios existentes, las reducciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica asociadas a una reducción media de peso de 5,1 kg fueron de 4,4 y 3,6 mmHg, respectivamente<sup>553</sup>. En otro análisis de subgrupos, las reducciones de la presión arterial fueron similares en individuos hipertensos y no hipertensos, pero fueron mayores en los que perdieron más peso. Los análisis de la relación dosis-respuesta dentro de cada ensayo<sup>554,555</sup>, así como los estudios prospectivos observacionales<sup>556</sup>, documentan también que la mayor pérdida de peso da lugar a una mayor reducción de la presión arterial. Una reducción de peso modesta, con o sin reducción del sodio, puede prevenir la hipertensión en los individuos con sobrepeso que tienen una presión arterial normal<sup>557</sup>, y puede facilitar una reducción escalonada de la medicación e incluso su suspensión<sup>558,559</sup>. Dado que en individuos de mediana edad, el peso corporal presenta a menudo un aumento progresivo (0,5-1,5 kg al año), la estabilización del peso puede considerarse también un objetivo que es útil alcanzar.

### 6.1.6. Ejercicio físico

La falta de forma física es un predictor potente de la mortalidad cardiovascular, independiente de la presión arterial y otros factores de riesgo<sup>560</sup>. Un reciente metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados<sup>561</sup> ha llegado a la conclusión de que el ejercicio de resistencia aerobio dinámico reduce la presión arterial sistólica y diastólica en reposo en 3,0/2,4 mmHg y la presión arterial ambulatoria diurna en 3,3/3,5 mmHg. La reducción de la presión arterial en reposo fue más pronunciada en el grupo de pacientes hipertensos (-6,9/-4,9 mmHg) que en los normotensos (-1,9/-1,6 mmHg). Incluso un grado de ejercicio moderado redujo la presión arterial<sup>562</sup>, y este tipo de entrenamiento físico redujo también el peso corporal, la grasa corporal y el perímetro de cintura, y aumentó la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de cHDL. El entrenamiento de resistencia dinámico redujo la presión arterial en reposo en 3,5/3,2 mmHg<sup>563</sup>. Así pues, a los pacientes sedentarios se les debe recomendar que realicen ejercicio de intensidad moderada de manera regular, por ejemplo, 30-45 min/día<sup>564</sup>. El tipo de ejercicio debe ser principalmente una actividad física de tipo continuo (caminar, *jogging*, nadar) complementado con un ejercicio de resistencia<sup>144,564,565</sup>. La amplitud de la evaluación cardiovascular previa al inicio del entrenamiento físico dependerá del grado de ejercicio

que se prevea realizar y de los síntomas y signos del paciente, del riesgo cardiovascular total y de los trastornos clínicos asociados. Sin embargo, el ejercicio isométrico intensivo, como levantar pesos, puede tener un notable efecto presor y se debe evitarlo. Si la hipertensión está mal controlada, debe desaconsejarse un ejercicio intenso y la realización de pruebas de ejercicio máximo o posponerlos hasta haber instaurado un tratamiento farmacológico adecuado y haber reducido la presión arterial<sup>566</sup>.

## 6.2. Tratamiento farmacológico (tablas 15 y 16)

### 6.2.1. Elección de los fármacos antihipertensivos

El gran número de ensayos aleatorizados del tratamiento antihipertensivo, tanto para comparar un tratamiento activo con placebo como para comparar diferentes pautas de tratamiento basadas en compuestos distintos, confirman la conclusión de las guías de ESH/ESC de 2003<sup>3</sup> en cuanto a que: *a)* los principales efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la presión arterial en sí, y son en gran parte independientes de los fármacos utilizados, y *b)* los diuréticos tiazídicos (así como clortalidona e indapamida), los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina pueden reducir suficientemente la presión arterial y causar una disminución significativa e importante de los episodios cardiovasculares. Así pues, todos estos fármacos son adecuados como tratamiento antihipertensivo de inicio y de mantenimiento en monoterapia o en ciertas combinaciones de ellos. Cada una de las clases recomendadas puede tener ciertas propiedades, ventajas y limitaciones específicas, que se comentan en los párrafos siguientes, de manera que los médicos pueden elegir los más apropiados en cada paciente individual.

Hemos mencionado en el apartado 4.4.5 que, en 2 ensayos clínicos recientes a gran escala<sup>330,332</sup> y en un reciente metaanálisis<sup>343</sup>, los bloqueadores beta han presentado menos capacidad de protección contra el ictus, aun siendo igual de efectivos en la protección contra los episodios coronarios y la mortalidad. La administración de bloqueadores beta ha resultado beneficiosa en pacientes con angina de pecho, insuficiencia cardiaca o un infarto de miocardio reciente, que son complicaciones importantes relacionadas con la hipertensión<sup>482,483,567</sup>. Así pues, los bloqueadores beta pueden continuar siendo una opción para las estrategias iniciales y posteriores de tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, dado que favorecen un aumento de peso<sup>568</sup>, tienen efectos adversos en el metabolismo lipídico y aumentan (en comparación con otros fármacos) la incidencia de diabetes de nueva aparición<sup>455,458</sup>, no debe preferirse su empleo en los hipertensos con múltiples facto-

**TABLA 15. Declaración de toma de postura: elección de los fármacos antihipertensivos**

Los principales efectos beneficiosos producidos por el tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la presión arterial en sí. Hay cinco clases principales de fármacos antihipertensivos (diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina y bloqueadores beta) que son adecuados para el inicio y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, solos o en combinación. Los bloqueadores beta, especialmente en combinación con un diurético tiazídico, no deben utilizarse en pacientes con síndrome metabólico o un riesgo elevado de aparición de diabetes.

Dado que en muchos pacientes es necesario más de un fármaco, el énfasis en la identificación de cuál es la primera clase de medicación a utilizar es inútil con frecuencia. No obstante, hay muchas situaciones en las que hay evidencia favorable a algunos fármacos frente a otros, como tratamiento inicial o como parte de un tratamiento combinado.

La elección de un fármaco o combinación de fármacos y la evitación de otros deben tener en cuenta:

1. La experiencia previa favorable o desfavorable de cada paciente individual con una determinada clase de compuestos
2. El efecto de los fármacos en los factores de riesgo cardiovascular en relación con el perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente
3. La presencia de lesiones subclínicas de órganos, enfermedad cardiovascular clínica, enfermedad renal o diabetes que puedan ser tratadas de manera más favorable con unos fármacos que con otros (tablas 16 y 17)
4. La presencia de otros trastornos que puedan limitar el uso de clases específicas de fármacos antihipertensivos (tabla 18)
5. Las posibilidades de interacciones con fármacos utilizados para otros trastornos
6. El coste de los fármacos, ya sea para el paciente individual o el prestador de asistencia sanitaria, pero las consideraciones de coste no deben predominar en ningún caso sobre las de eficacia, tolerabilidad y protección del paciente individual.

Se debe prestar una atención continuada a los efectos secundarios de los fármacos, puesto que son la causa más importante de falta de cumplimiento. No todos los fármacos son iguales en cuanto a sus efectos adversos, en especial en pacientes individuales.

El efecto de reducción de la presión arterial debe durar al menos 24 h. Esto puede comprobarse mediante determinaciones de la presión arterial en la consulta o domiciliarias en el momento de concentraciones valle, o mediante una monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Se debe preferir los fármacos que ejercen su acción antihipertensiva durante 24 h con una sola administración diaria, puesto que una pauta de tratamiento sencilla favorece el cumplimiento del tratamiento.

res de riesgo metabólicos, como el síndrome metabólico y sus principales componentes, es decir, obesidad abdominal, glucemia en ayunas normal alta o alterada e intolerancia a la glucosa, trastornos que hacen que el riesgo de aparición de diabetes sea superior<sup>569,570</sup>. Esto es aplicable también a los diuréticos tiazídicos, que tienen efectos dislipidémicos y diabéticos cuando se em-

**TABLA 16. Declaración de toma de postura. Tratamiento antihipertensivo: fármacos preferidos**

**Lesiones de órganos subclínicas**

HVI	IECA, AC, ARA
Aterosclerosis asintomática	AC, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA
Disfunción renal	IECA, ARA

**Episodios clínicos**

Ictus previo	Cualquier fármaco que reduzca la PA
IM previo	BB, IECA, ARA
Angina de pecho	BB, AC
Insuficiencia cardiaca	Diuréticos, BB, IECA, ARA, antialdosterónicos

**Fibrilación auricular**

Recurrente	ARA, IECA
Permanente	BB, AC no dihidropiridínicos
ERFT/proteinuria	IECA, ARA, diuréticos de asa
Enfermedad arterial periférica	AC

**Características clínicas**

HSA (ancianos)	Diuréticos, AC
Síndrome metabólico	IECA, ARA, AC
Diabetes mellitus	IECA, ARA
Embarazo	AC, metildopa, BB
Negros	Diuréticos, AC

ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina; BB: bloqueadores beta; AC: antagonistas del calcio; ERFT: insuficiencia renal; HSA: hipertensión sistólica aislada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial.

plean a dosis altas<sup>455</sup>. Las tiazidas se han administrado a menudo junto con bloqueadores beta en ensayos que muestran un exceso relativo de diabetes de nueva aparición, con lo que se hace difícil distinguir la contribución de los dos fármacos. Sin embargo, esto puede no ocurrir con los bloqueadores beta vasodilatadores, como carvedilol y nebivolol, que tienen una acción dismetabólica inferior o nula, así como una menor incidencia de diabetes de nueva aparición, en comparación con los bloqueadores beta clásicos<sup>571,572</sup>. Los bloqueadores beta, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina son menos efectivos en individuos de raza negra, en los que debe preferirse el empleo de diuréticos y antagonistas del calcio<sup>299,573</sup>.

Los ensayos en los que se ha incluido variables de valoración intermedias (lesiones subclínicas de órganos) indican otras diferencias entre los diversos fármacos o compuestos antihipertensivos. Así, se ha descrito que los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina son especialmente efectivos para reducir la hipertrofia ventricular izquierda<sup>349</sup>, incluidos sus componentes fibróticos<sup>219,367</sup>; también son muy efectivos para reducir la microalbuminuria y la proteinuria<sup>308,309,430-432,437</sup> y para preservar la función renal y retrasar la enfermedad renal<sup>308,309,430,431,434</sup>; los antagonistas del calcio, además de ser efectivos en la hipertrofia ventricular izquierda, parecen tener efectos beneficiosos para retardar la progresión de la hipertrofia y la aterosclerosis carotídea<sup>220-222,391,392,395</sup>.

**TABLA 17. Situaciones que favorecen el uso de determinados fármacos antihipertensivos en vez de otros**

Diuréticos tiazídicos	Bloqueadores beta	Antagonistas del calcio (dihidropiridínicos)	Antagonistas del calcio (verapamilo/diltiazem)
Hipertensión sistólica aislada (ancianos) Insuficiencia cardiaca Hipertensión en raza negra	Angina de pecho Tras infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Taquiarritmias Glaucoma Embarazo	Hipertensión sistólica aislada (ancianos) Angina de pecho Hipertrofia del VI Aterosclerosis carotídea/coronaria Embarazo Hipertensión en raza negra	Angina de pecho Aterosclerosis carotídea Taquicardia supraventricular
IECA	Antagonistas de los receptores de angiotensina	Diuréticos (antialdosterónicos)	Diuréticos de asa
Insuficiencia cardiaca Disfunción del VI Tras infarto de miocardio Nefropatía diabética Nefropatía no diabética Hipertrofia del VI Aterosclerosis carotídea Proteinuria/microalbuminuria Fibrilación auricular Síndrome metabólico	Insuficiencia cardiaca Tras infarto de miocardio Nefropatía diabética Proteinuria/microalbuminuria Hipertrofia del VI Fibrilación auricular Síndrome metabólico Tos inducida por IECA	Insuficiencia cardiaca Tras infarto de miocardio	Enfermedad renal en fase terminal Insuficiencia cardiaca

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.

**TABLA 18. Contraindicaciones concluyentes y posibles para el uso de determinados fármacos antihipertensivos**

	Concluyente	Posible
Diuréticos tiazídicos	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo
Bloqueadores beta	Asma Bloqueo auriculoventricular (grados 2-3)	Enfermedad arterial periférica Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Deportistas y pacientes físicamente activos Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Taquiarritmias Insuficiencia cardiaca
Antagonistas del calcio (dihidropiridínicos)		
Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem)	Bloqueo auriculoventricular (grados 2-3) Insuficiencia cardiaca	
IECA	Embarazo Edema angioneurótico Hiperpotasemia Estenosis arterial renal bilateral	
Antagonistas de los receptores de la angiotensina	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis arterial renal bilateral	
Diuréticos (antialdosterónicos)	Insuficiencia renal Hiperpotasemia	

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

La evidencia relativa a los efectos beneficiosos de otras clases de fármacos antihipertensivos es mucho más escasa. Se ha demostrado que los bloqueadores alfa-1 y los agentes de acción central (agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y moduladores de los receptores de imidazolina) reducen adecuadamente la

presión arterial y tienen efectos metabólicos favorables<sup>574</sup>. Se ha observado también un efecto de reducción de la presión arterial con los antagonistas de la aldosterona<sup>575</sup>. Dado que el único ensayo de un bloqueador alfa-1 (el grupo de doxazosina del ensayo ALLHAT) fue interrumpido antes de que pudiera ob-

tenerse una evidencia crucial<sup>576</sup>, los efectos generales beneficiosos o adversos de los bloqueadores alfa como tratamiento antihipertensivo continúan estando sin demostrar. Lo mismo ocurre con los fármacos de acción central y los antagonistas de la aldosterona. Sin embargo, todos estos fármacos se han utilizado con frecuencia como medicación adicional en ensayos que han demostrado una protección cardiovascular, y por tanto pueden utilizarse para el tratamiento combinado. Los bloqueantes alfa-1 tienen una indicación específica en presencia de una hipertrofia benigna de próstata. Aliskiren, un nuevo fármaco que actúa sobre el sistema de la renina en su punto de activación<sup>577</sup>, está comercializado ya en Estados Unidos y es posible que pronto lo esté en Europa. Se ha demostrado que este fármaco reduce de manera efectiva la presión arterial en la hipertensión, tanto al utilizarlo solo como en combinación con un diurético tiazídico<sup>578-580</sup>, y también que tiene un efecto antiproteinúrico en estudios preclínicos<sup>581</sup>. Se ha señalado que la renina puede tener efectos que no estén relacionados con la cascada clásica de renina-angiotensina<sup>577</sup> y que puede ser un factor pronóstico independiente de la producción de angiotensina II<sup>582</sup>. No disponemos todavía de una evidencia concluyente de que esto sea así ni de datos sobre los efectos de protección cardiovascular de la inhibición de la renina.

La identificación de la primera clase de fármacos que utilizar en el tratamiento de la hipertensión ha sido siempre objeto de debate. Sin embargo, en la actualidad hay evidencia concluyente, basada en ensayos clínicos, de que en la mayoría de los pacientes es necesario un tratamiento combinado para controlar la presión arterial<sup>583</sup>. Así pues, si se toma 2 o más fármacos durante toda la vida, la trascendencia de cuál es el que se haya utilizado solo durante las primeras semanas de tratamiento es marginal. Sin embargo, las diversas clases de fármacos (e incluso los compuestos de una misma clase) difieren en el tipo y la frecuencia de los efectos adversos que pueden inducir, y diferentes individuos pueden tener propensiones diferentes a un determinado efecto adverso. Además, los fármacos pueden tener efectos distintos en los factores de riesgos, las lesiones de órganos y los episodios de causas específicas, y pueden mostrar influencias protectoras específicas en grupos especiales de pacientes. Esto hace que sea imprescindible o aconsejable la elección de un determinado fármaco para utilizarlo solo o en combinación con otros en función de las circunstancias. De manera general, la elección o la evitación de determinados fármacos debe tener en cuenta lo siguiente: *a)* la experiencia previa, favorable o desfavorable, de cada paciente con una determinada clase de compuestos, tanto en relación con la reducción de la presión arterial como en cuanto a los efectos secundarios; *b)* el efecto de los fármacos en los factores de riesgo cardiovascular en relación con

el perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente; *c)* la presencia de lesiones subclínicas de órganos, enfermedad cardiovascular clínica, enfermedad renal o diabetes, que pueden tratarse de manera más favorable con unos fármacos que con otros; *d)* la presencia de otros trastornos que pueden limitar el uso de determinadas clases de fármacos antihipertensivos; *e)* la posibilidad de interacciones con fármacos utilizados para otros trastornos del paciente, y *f)* el coste de los fármacos, ya sea para el propio paciente, ya para el prestador de la asistencia sanitaria. Sin embargo, las consideraciones de coste no deben predominar nunca sobre la eficacia, la tolerancia y la protección del paciente individual. Los médicos deben dar preferencia a los fármacos que tienen un efecto de larga duración y una capacidad documentada de reducir eficazmente la presión arterial durante 24 h con una sola administración diaria. La simplificación del tratamiento mejora su cumplimiento<sup>584</sup>, mientras que un control efectivo de la presión arterial durante las 24 h tiene una importancia pronóstica adicional a la del control de la presión arterial en la consulta<sup>88</sup>. Los fármacos de acción prolongada hacen también que el efecto antihipertensivo sea más homogéneo durante las 24 h, con lo que se reduce al mínimo la variabilidad de la presión arterial<sup>585</sup>.

Los criterios utilizados en este apartado permiten elegir fármacos o combinaciones de fármacos específicos en muchos pacientes. Las situaciones que favorecen o no favorecen y a veces contraindican el uso de los diversos fármacos se indican detalladamente en las tablas 16 a 18, mientras que los abordajes terapéuticos específicos para situaciones y grupos de pacientes especiales se comentan con mayor detalle en el apartado 7.

En la elección inicial de los fármacos, así como en las modificaciones posteriores del tratamiento, debe prestarse especial atención a los acontecimientos adversos, aun cuando sean puramente subjetivos, puesto que son la causa más importante de falta de cumplimiento<sup>584,586</sup>. Los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento antihipertensivo no son evitables por completo ya que, en parte, tienen un carácter psicológico, y de hecho se describen también durante la administración de placebo<sup>291</sup>. Sin embargo, debe hacerse todo lo posible por limitar los efectos secundarios relacionados con la medicación y preservar la calidad de vida, mediante el cambio de tratamiento suspendiendo el fármaco causal para pasar a otro, o mediante la evitación de aumentos de dosis innecesarios del fármaco utilizado. Los efectos secundarios de los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio están relacionados con la dosis, mientras que la dependencia es escasa o nula respecto a la dosis en los efectos secundarios que se dan con los antagonistas de los receptores de angiotensina o los IECA<sup>587</sup>.

### 6.2.2. Monoterapia (tabla 19)

El tratamiento puede iniciarse con un solo fármaco, que debe administrarse inicialmente a una dosis baja. Si no se controla la presión arterial, puede utilizarse una dosis plena del fármaco inicial o puede pasarse a un fármaco de una clase diferente (que deberá administrarse primero a dosis bajas y luego a dosis plenas). El cambio a otro fármaco de una clase diferente es imprescindible en el caso de que el primer fármaco no haya producido una reducción de la presión arterial o haya inducido efectos secundarios importantes. Este enfoque de «monoterapia secuencial» puede permitir identificar el fármaco al que cada paciente concreto responde mejor en cuanto a eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, aunque la denominada «tasa de pacientes con respuesta» (reducción de la presión arterial sistólica y diastólica  $\geq 20$  y  $\geq 10$  mmHg, respectivamente) a cualquier fármaco en monoterapia es de aproximadamente un 50%<sup>588</sup>, la capacidad de cualquier fármaco utilizado solo de alcanzar el objetivo de presión arterial ( $< 140/90$  mmHg) no supera un 20-30% del total de la población hipertensa, excepto en los individuos con hipertensión de grado 1<sup>589,590</sup>. Además, el procedimiento es laborioso y frustrante tanto para los médicos como para los pacientes y hace que el cumplimiento sea bajo, a la vez que retrasa indebidamente el control urgente de la presión arterial en los hipertensos de riesgo alto. Se ha depositado una gran esperanza en la farmacogenómica, que en el futuro podría ser útil para identificar los fármacos con una mayor probabilidad de ser efectivos y beneficiosos en pacientes individuales. Debe alentarse la investigación en este campo.

### 6.2.3. Tratamiento combinado (tabla 19)

En la mayor parte de los ensayos, la combinación de dos o más fármacos ha sido la pauta de tratamiento más ampliamente utilizada para reducir la presión arterial de manera efectiva y alcanzar el objetivo predeterminado. Se ha observado que el uso de un tratamiento combinado es necesario aún con más frecuencia en los pacientes diabéticos, renales y de alto riesgo, y en general siempre que se pretenda obtener valores de presión arterial más bajos<sup>311</sup>. Por ejemplo, en un reciente ensayo a gran escala en pacientes hipertensos de riesgo alto, aproximadamente 9 de cada 10 pacientes fueron tratados con 2 o más fármacos antihipertensivos para reducir la presión arterial a un valor  $< 140/90$  mmHg<sup>330</sup>.

En las guías de ESH/ESC de 2003<sup>3</sup>, se recomendaba no limitar el tratamiento con 2 fármacos a un paso frecuentemente necesario tras haber ensayado la monoterapia, sino considerar también la posibilidad de un tratamiento con 2 fármacos como alternativa a la monoterapia como abordaje terapéutico de primera elec-

### TABLA 19. Declaración de toma de postura: monoterapia frente a tratamiento combinado

- Sea cual sea el fármaco utilizado, la monoterapia permite alcanzar los objetivos de presión arterial (PA) tan sólo en un número limitado de pacientes hipertensos
- Es necesario el uso de más de un fármaco para alcanzar el objetivo de PA en la mayoría de los pacientes. Existe una gran variedad de combinaciones efectivas y bien toleradas
- En el tratamiento inicial puede utilizarse una monoterapia o una combinación de 2 fármacos a dosis bajas, con un posterior aumento de las dosis o el número de fármacos, en caso necesario (figs. 3 y 4)
- La monoterapia podría ser el tratamiento inicial para una elevación leve de la PA con un riesgo cardiovascular total bajo o moderado. Debe preferirse una combinación de 2 fármacos a dosis bajas como primer paso del tratamiento cuando la PA inicial sea de grados 2 o 3 o cuando el riesgo cardiovascular total es alto o muy alto (fig. 3)
- Las combinaciones en dosis fijas de 2 fármacos pueden simplificar la pauta de tratamiento y favorecer un mejor cumplimiento
- En bastantes pacientes no se logra controlar la PA con 2 fármacos y es necesaria la combinación de 3 fármacos o más
- En los individuos con una hipertensión no complicada y en los ancianos, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse normalmente de forma gradual. En los hipertensos de mayor riesgo, el objetivo de PA debe alcanzarse con mayor rapidez, y ello va a favor del empleo inicial de un tratamiento combinado y un ajuste más rápido de las dosis

PA: presión arterial.

ción (fig. 3). Un inconveniente obvio de iniciar el tratamiento con 2 fármacos es la posibilidad de exponer a algunos pacientes a un fármaco innecesario. Sin embargo, tiene las siguientes ventajas: *a*) al utilizar la combinación, tanto el primero como el segundo fármaco pueden administrarse a dosis bajas, con las que es mucho más probable evitar efectos secundarios, en comparación con una monoterapia a dosis plenas; *b*) se puede evitar la frustración de una búsqueda repetitiva y sin resultado de monoterapias efectivas en pacientes con valores de presión arterial muy altos o con lesiones de órganos; *c*) hay combinaciones a dosis fijas que contienen dosis bajas y permiten administrar los 2 fármacos en un solo comprimido, con lo que la simplificación del tratamiento optimiza el cumplimiento, y *d*) iniciar el tratamiento con una combinación de 2 fármacos puede permitir alcanzar los objetivos de presión arterial antes que con monoterapia. Esto último puede tener una importancia crucial en pacientes de alto riesgo puesto que, en el ensayo VALUE, la mayor reducción de la presión arterial ( $-3,8/-2,2$  mmHg) observada con amlodipino en comparación con valsartán en los primeros 6 meses se acompañó de una diferencia de la tasa de episodios cardiovasculares favorable al grupo tratado de manera más efectiva<sup>335</sup>. En consecuencia, el tratamiento combinado debe considerarse de primera elección, en especial cuando hay un riesgo cardiovascular alto, es decir, en individuos en los que la presión

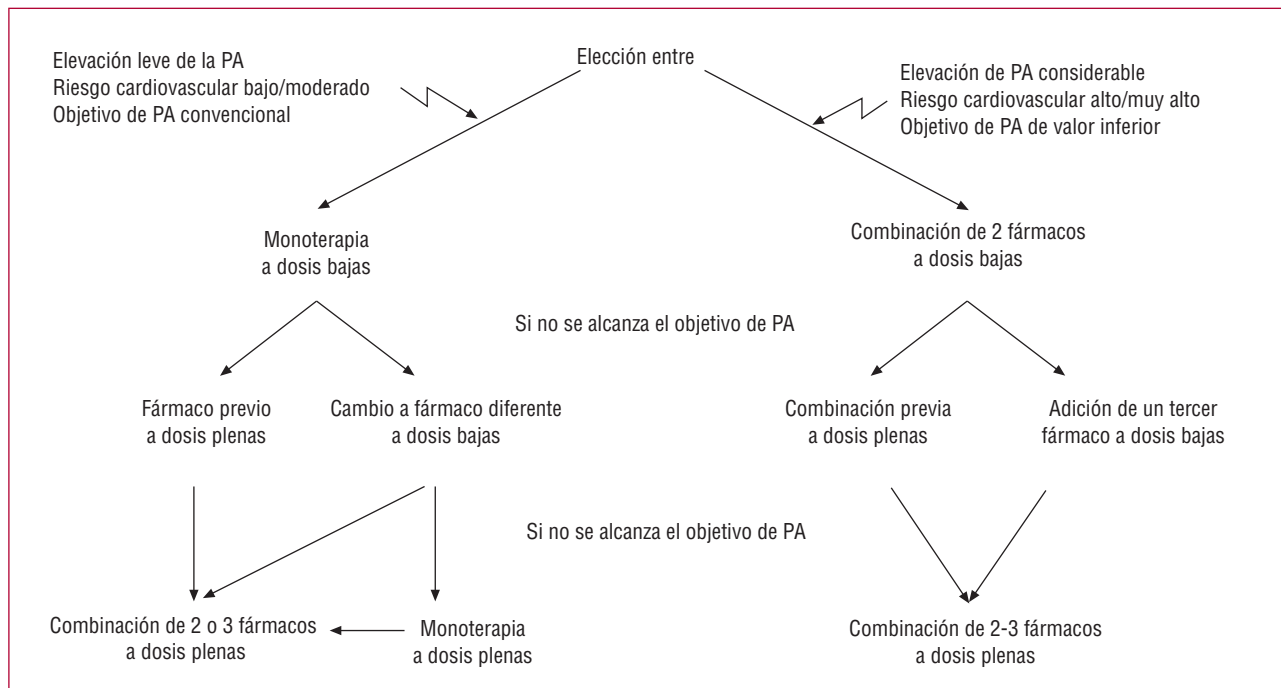


Fig. 3. Estrategias de tratamiento con monoterapia frente a tratamiento combinado. PA: presión arterial.

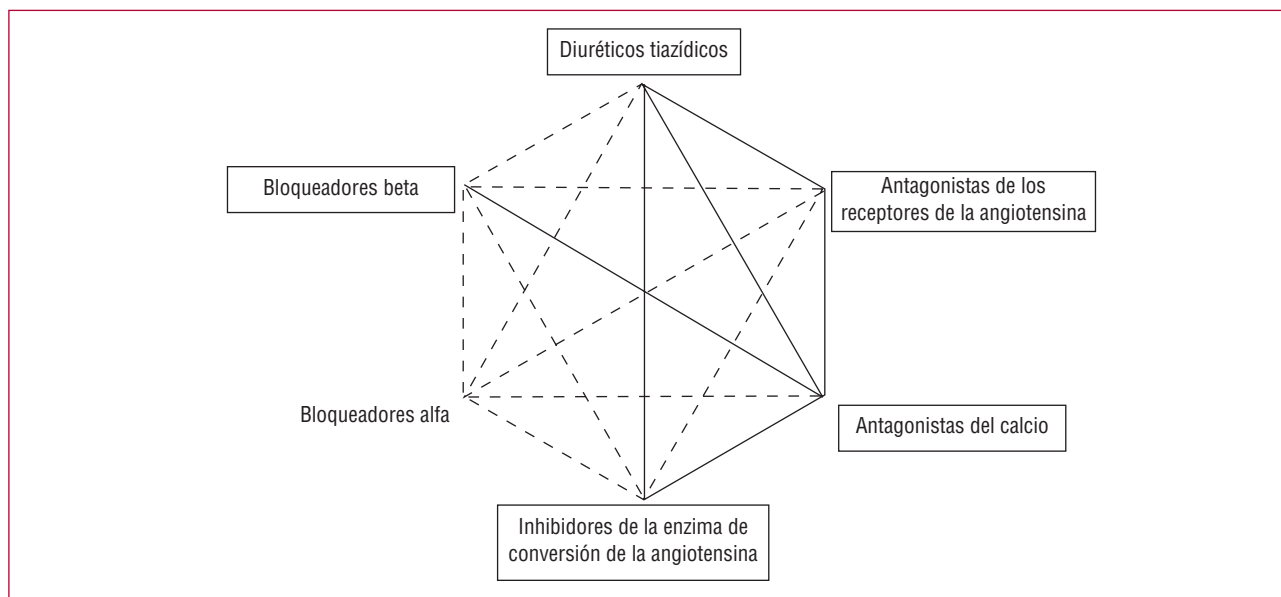


Fig. 4. Posibles combinaciones de algunas clases de fármacos antihipertensivos. Las combinaciones preferidas en la población hipertensa general se representan con líneas gruesas. Los recuadros indican clases de fármacos con los que se ha demostrado un efecto beneficioso en ensayos de intervención controlados.

arterial está muy por encima del umbral de hipertensión (p. ej., más de 20 mmHg de valor sistólico o 10 mmHg del diastólico), o cuando grados más leves de elevación de la presión arterial se asocian a múltiples factores de riesgo, lesiones subclínicas de órganos, diabetes, enfermedad renal o enfermedad cardiovascular asociada. En todas estas circunstancias, es necesario obtener una reducción importante de la presión ar-

terial (debido a los valores iniciales elevados o a los valores bajos de presión establecidos como objetivo), lo cual es difícil de conseguir con monoterapia.

Se pueden combinar fármacos antihipertensivos de diferentes clases si: a) tienen mecanismos de acción diferentes y complementarios; b) hay evidencia de que el efecto antihipertensivo del tratamiento combinado es superior al de cualquiera de los componentes de la

combinación por sí solo, y *c*) la combinación puede tener un perfil de tolerabilidad favorable, de tal manera que los mecanismos de acción complementarios de los componentes reduzcan al mínimo sus efectos secundarios individuales. Se ha observado que las siguientes combinaciones de 2 fármacos son efectivas y bien toleradas, y todas ellas se han utilizado con resultados favorables en ensayos aleatorizados de valoración de la eficacia. Se indican con una línea gruesa continua en el diagrama de la figura 3.

- Diurético tiazídico e IECA.
- Diuréticos tiazídicos y antagonista de los receptores de la angiotensina.
- Antagonista del calcio e IECA.
- Antagonista del calcio y antagonistas de los receptores de la angiotensina.
- Antagonista del calcio y diurético tiazídico.
- Bloqueador beta y antagonista del calcio (dihidropiridínico).

La combinación de un diurético tiazídico y un bloqueador beta también es una combinación consolidada con el tiempo, que se ha utilizado con éxito en muchos ensayos controlados con placebo y con fármacos activos, pero ahora disponemos de evidencias de que estos fármacos tienen efectos dismetabólicos que pueden ser más pronunciados aunque se administren juntos (apartados 4.4.5 y 4.5.5). Así pues, esta combinación, aunque todavía válida como alternativa terapéutica, debe evitarse en los pacientes con síndrome metabólico y cuando haya riesgo elevado de aparición de diabetes. La combinación de una tiazida y un diurético ahorrador de potasio (amilorida, triamtereno o espironolactona) se ha utilizado ampliamente durante años para prevenir la pérdida de potasio asociada a la administración de tiazidas, con lo que posiblemente se reduzca la incidencia de muerte súbita<sup>591</sup>, previniendo la intolerancia a la glucosa y reduciendo también la incidencia de diabetes asociada a la hipopotasemia inducida por las tiazidas<sup>592,593</sup>. La combinación de un IECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina ha sido objeto de atención en estudios recientes. A pesar de que los fármacos incluidos en esta combinación pueden interferir con el mismo mecanismo fisiológico, aunque en diferentes ámbitos, se ha descrito que su combinación tiene un efecto de reducción de la presión arterial algo superior y un efecto antiproteinúrico más pronunciado que el de cualquiera de los componentes solo en la nefropatía tanto diabética como no diabética<sup>446,594</sup>. También se ha demostrado que esta combinación mejora la supervivencia en la insuficiencia cardíaca<sup>595</sup>. Aunque continúa sin estar claro si puede reproducirse la ventaja de esta combinación simplemente aumentando la dosis de uno u otro componente en monoterapia<sup>449,596</sup>, se obtendrá mayor evidencia relativa a los efectos beneficiosos de la combinación de

un antagonista de los receptores de la angiotensina con un IECA en el ensayo ONTARGET<sup>339</sup>. Son posibles otras combinaciones, pero se utilizan con menor frecuencia y la evidencia existente sobre su eficacia terapéutica es más limitada. Algunas de estas combinaciones se indican mediante una línea a trazos en el diagrama de la figura 4.

Por último, actualmente están ampliamente difundidas las combinaciones de 2 fármacos en un solo comprimido, generalmente a dosis bajas (pero a veces tanto a dosis bajas como a dosis altas), en especial las de un antagonista de los receptores de la angiotensina con un diurético tiazídico o un IECA con un diurético tiazídico o con un antagonista del calcio, un bloqueador beta con un diurético y una tiazida con un diurético ahorrador de potasio. Aunque las dosis fijas de los componentes limitan la flexibilidad en las estrategias de aumento y reducción del tratamiento, las combinaciones a dosis fijas reducen el número de comprimidos que el paciente debe tomar, y esto tiene una cierta ventaja en cuanto al cumplimiento del tratamiento<sup>584,597</sup>. Las combinaciones a dosis fijas pueden utilizarse para sustituir las basadas en preparados distintos que han permitido controlar satisfactoriamente la presión arterial, pero cuando se emplean a dosis bajas, se puede considerarlas también un primer paso del tratamiento, siempre que esté indicado un uso inicial de 2 fármacos en vez de una monoterapia. Debe resaltarse que las combinaciones de 2 fármacos no son siempre capaces de controlar la presión arterial y puede ser necesario el uso de 3 o 4 fármacos en diversos pacientes, en especial los que presenten una enfermedad renal u otros tipos de hipertensión complicada. Se dispondrá de más información sobre las ventajas de este enfoque terapéutico cuando se haya completado el ensayo ACCOMPLISH<sup>598</sup>, en el que se compara el efecto en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares del tratamiento iniciado con una combinación a dosis fijas de un IECA y un antagonista del calcio o un diurético.

## 7. ABORDAJE TERAPÉUTICO EN SITUACIONES ESPECIALES

### 7.1. Ancianos (tabla 20)

En los pacientes de mayor edad, se obtiene un efecto beneficioso con el tratamiento con fármacos antih Hipertensivos en cuanto a la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, con independencia de que presenten hipertensión sistólica-diafistólica o hipertensión sistólica aislada<sup>294,471</sup>. Esto se ha demostrado en un gran número de ensayos aleatorizados en los que se ha incluido a pacientes de 60, 70 o más años de edad. Un metaanálisis de estos ensayos ha puesto de manifiesto que se produjo también una reducción de los episodios cardiovasculares mortales y no mortales, así como de

**TABLA 20. Tratamiento antihipertensivo en los ancianos**

Los ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes de edad  $\geq 60$  años con hipertensión sistólica-diastólica o con hipertensión sistólica aislada han puesto de relieve la notable reducción de la morbimortalidad cardiovascular que puede alcanzarse con el tratamiento antihipertensivo

El tratamiento farmacológico puede iniciarse con diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, antagonistas de los receptores de la angiotensina, IECA y bloqueadores beta, en consonancia con las guías generales al respecto. Los ensayos orientados específicamente a valorar el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada han indicado el efecto beneficioso de las tiazidas y los antagonistas del calcio, pero en subanálisis de otros ensayos se ha observado también la eficacia de los antagonistas de los receptores de la angiotensina

Las dosis iniciales y el ajuste de dosis posterior deben ser más graduales debido a la mayor posibilidad de efectos indeseables, sobre todo en individuos muy ancianos o frágiles

El objetivo de presión arterial es el mismo que en los pacientes de menor edad, es decir, un valor  $< 140/90$  mmHg, o incluso inferior si el paciente lo tolera. Muchos pacientes ancianos necesitan 2 o más fármacos para controlar la presión arterial, y las reducciones hasta valores  $< 140$  mmHg de presión arterial sistólica pueden ser especialmente difíciles de alcanzar

El tratamiento farmacológico debe ajustarse en función de los factores de riesgo, las lesiones de órganos diana y los trastornos cardiovasculares y no cardiovasculares asociados que son frecuentes en el anciano. Dado el mayor riesgo de hipotensión postural, la presión arterial debe determinarse siempre en bipedestación

En los individuos de edad  $\geq 80$  años, los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo no se han demostrado todavía de forma concluyente. Sin embargo, no hay razón alguna para interrumpir un tratamiento eficaz y bien tolerado cuando un paciente alcanza la edad de 80 años

los ictus, en los pacientes tratados de edad  $\geq 80$  años, aunque no hubo una reducción de la mortalidad por todas las causas<sup>599</sup>. Los efectos beneficiosos en la morbilidad, pero no en la mortalidad, en los pacientes muy ancianos han sido confirmados recientemente en el ensayo piloto HYVET<sup>600</sup>.

Los ensayos controlados y aleatorizados que han mostrado el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en comparación con placebo o con la ausencia de tratamiento en pacientes ancianos con hipertensión sistólica-diastólica han utilizado un diurético o un bloqueador beta como tratamiento de primera línea<sup>281,282,287,288</sup>. Un reciente metaanálisis ha señalado que, en los ancianos, los bloqueadores beta pueden tener un efecto de prevención de los episodios cardiovasculares menos pronunciado que el de los diuréticos, pero en muchos de estos pacientes, los diuréticos y los bloqueadores beta se utilizaron juntos<sup>601</sup>. En ensayos realizados en la hipertensión sistólica aislada, los fármacos de primera línea fueron un diurético<sup>280</sup> o un an-

tagonista del calcio dihidropiridínico<sup>284</sup>. El tratamiento se inició también con esta última clase de fármacos en 2 ensayos realizados en China, uno en la hipertensión sistólica-diastólica<sup>285</sup>, en los que se utilizó una asignación del tratamiento alternada en vez de aleatoria. En todos estos ensayos, el tratamiento activo fue superior al placebo o a la ausencia de tratamiento. Otras clases de fármacos sólo se han utilizado en ensayos en los que se compara fármacos «nuevos» con fármacos «antiguos». El ensayo STOP-2<sup>314</sup> observó que la incidencia de episodios cardiovasculares era similar en los hipertensos ancianos a los que se asignó aleatoriamente un antagonista del calcio, un IECA o un tratamiento convencional con un diurético o un bloqueador beta, y el estudio ALLHAT<sup>322</sup> puso de manifiesto que un diurético, un antagonista del calcio y un IECA influían en los episodios cardiovasculares en el mismo grado que en el subgrupo de pacientes de más de 65 años. El ensayo LIFE<sup>332</sup> indicó que, en pacientes hipertensos de entre 55 y 80 años de edad con signos de hipertrofia ventricular izquierda, el antagonista de los receptores de la angiotensina losartán era más eficaz para reducir los episodios cardiovasculares, y en especial los ictus, que el bloqueador beta atenolol, y ello se observó también en los pacientes con hipertensión sistólica aislada<sup>602</sup>. El estudio SCOPE<sup>307</sup> puso de manifiesto una reducción de los ictus no mortales en los pacientes hipertensos de edad  $\geq 70$  años tratados con una pauta antihipertensiva que incluía el antagonista de los receptores de la angiotensina candesartán, en comparación con los pacientes a los que se administró un tratamiento antihipertensivo sin candesartán. Un análisis de subgrupo de pacientes del SCOPE con hipertensión sistólica aislada mostró una reducción significativa del 42% en los ictus en los pacientes tratados con candesartán<sup>603</sup>. En consecuencia, parece que se ha demostrado los efectos beneficiosos en los pacientes hipertensos ancianos, al menos para un representante de diversas clases de fármacos, es decir, diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina. Así pues, no hay un fundamento suficiente para establecer una estrategia basada en la edad en cuanto a la elección de los fármacos antihipertensivos<sup>344</sup>.

La instauración de un tratamiento antihipertensivo en los pacientes ancianos debe seguir las guías generales. Antes del tratamiento y durante éste debe determinarse siempre la presión arterial en sedestación y en bipedestación, debido al mayor riesgo de hipotensión postural que puede acentuarse por los fármacos antihipertensivos<sup>604</sup>. En los pacientes ancianos es más frecuente la presencia de otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana y trastornos clínicos cardiovasculares o no cardiovasculares asociados, en comparación con los pacientes de menor edad. Esto hace que la elección del primer fármaco deba individualizarse a menudo con precisión en función de las caracte-



terísticas de cada paciente. Además, muchos pacientes necesitarán dos o más fármacos para el control de la presión arterial, puesto que en los ancianos resulta especialmente difícil reducir la presión sistólica a un valor  $< 140$  mmHg<sup>492,605</sup>.

No está claro cuál es el valor óptimo de presión arterial diastólica a alcanzar con el tratamiento. En un análisis post-hoc, los investigadores del SHEP evaluaron el papel de la presión arterial diastólica durante el tratamiento, en pacientes con hipertensión sistólica aislada<sup>606</sup>. Su conclusión fue que el hecho de que se alcanzara una presión arterial diastólica  $< 70$  mmHg, y especialmente  $< 60$  mmHg, identificaba a un grupo de alto riesgo con peor evolución clínica. Estos autores indicaron que esto posiblemente se deba a un exceso de tratamiento. Sin embargo, en el ensayo Syst-Eur no se observó evidencia alguna de un efecto nocivo al reducir la presión arterial diastólica hasta 55 mmHg (por debajo de esta cifra los datos eran insuficientes), excepto en caso de antecedentes de enfermedad coronaria en la situación basal<sup>607</sup>. Además, en el mismo ensayo, una presión arterial diastólica baja se asoció a una mortalidad no cardiovascular superior también en el grupo placebo, lo cual indica que el exceso de riesgo de estos pacientes no se debe a un tratamiento excesivo. Se ha descrito una mayor mortalidad cardiovascular y no cardiovascular para valores de presión arterial diastólica y sistólica  $< 60$  y  $< 120$  mmHg, respectivamente, en un metaanálisis en el que se incluyó a varios millares de pacientes<sup>487</sup>. Esto señala una causalidad inversa, es decir, que un riesgo inicialmente elevado puede ser la causa de una reducción excesiva de la presión arterial durante el tratamiento y no al revés. Serán necesarios nuevos estudios para determinar hasta qué punto puede reducirse la presión arterial sin peligro en los pacientes ancianos, y en particular, qué valores de presión arterial diastólica pueden aceptarse cuando se intenta conseguir un control óptimo mediante el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada.

## 7.2. Diabetes mellitus (tablas 21 y 22)

La diabetes mellitus tiene 2 formas diferenciadas, la de tipo 1, que se produce generalmente en pacientes de menos edad y se caracteriza por una destrucción de las células beta y déficit absoluto de insulina, y la de tipo 2, que es más habitual en los individuos de mediana edad o de edad avanzada y se caracteriza por una reducción de la capacidad de la insulina de favorecer el transporte de la glucosa a través de la membrana de las células de músculo esquelético, aunque puede haber también defectos de secreción de insulina<sup>168</sup>. La forma más frecuente de la enfermedad es, con mucho, la diabetes mellitus tipo 2, que se da con una frecuencia que es unas 10-20 veces la de la diabetes mellitus tipo 1 insulinodependiente, y tiene una prevalencia de hipertensión de un 70-80%<sup>453</sup>.

### TABLA 21. Tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos

- 
- Quando sea oportuno, se debe fomentar las medidas no farmacológicas intensas en todos los pacientes diabéticos, con especial atención a la reducción de peso y a la disminución del consumo de sal en la diabetes tipo 2
  - El objetivo de presión arterial (PA) debe ser  $< 130/80$  mmHg y el tratamiento con fármacos antihipertensivos puede iniciarse ya cuando la PA esté en valores normales altos
  - Para la reducción de la PA, pueden utilizarse todos los fármacos que sean efectivos y bien tolerados. A menudo, es necesaria una combinación de 2 o más fármacos
  - La evidencia existente indica que la reducción de la PA también tiene efectos protectores contra la aparición y la progresión de una lesión renal. Puede obtenerse una cierta protección adicional con el empleo de un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina (un antagonista de los receptores de la angiotensina o un IECA)
  - Un bloqueador del sistema renina-angiotensina debe ser un componente habitual del tratamiento combinado y la medicación preferida si basta con una monoterapia
  - La microalbuminuria debe motivar el tratamiento farmacológico antihipertensivo incluso cuando la PA inicial esté en valores normales altos. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina tienen un intenso efecto antiproteinúrico y deben utilizarse de manera preferente
  - Las estrategias de tratamiento deben considerar una intervención dirigida a todos los factores de riesgo cardiovascular, incluida una estatina
  - Dada la mayor probabilidad de hipotensión postural, es preciso determinar también la PA en bipedestación
- 

Se ha establecido claramente que la concomitancia de hipertensión y diabetes mellitus de uno u otro tipo aumenta sustancialmente el riesgo de que se desarrollen lesiones renales y de otros órganos diana, con lo que aumenta en gran manera la incidencia de ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial periférica y mortalidad cardiovascular<sup>454</sup>. Como se ha descrito en el apartado 3.6.3, la microalbuminuria es un indicador precoz de la enfermedad renal<sup>245</sup> y un marcador de un aumento del riesgo cardiovascular<sup>178,186,248</sup>. Los datos relativos a la protección cardiovascular mediante el tratamiento antihipertensivo son escasos en la diabetes mellitus tipo 1, en la que, sin embargo, hay evidencia de que el tratamiento convencional o con IECA retarda la progresión de la nefropatía<sup>434,608</sup>.

La evidencia existente, que se comenta en el apartado 4.4, no deja lugar a dudas en cuanto a que, en la diabetes mellitus tipo 2, la reducción de la presión arterial tiene un notable efecto de protección cardiovascular, con independencia del fármaco o los fármacos utilizados<sup>296,609</sup>. Los estudios controlados con placebo que han dado resultados positivos han utilizado diuréticos (a menudo en combinación con bloqueadores beta), antagonistas del calcio e IECA. Esto permite lle-

**TABLA 22. Tratamiento antihipertensivo en pacientes con disfunción renal**

La disfunción renal y la insuficiencia renal se asocian a un riesgo muy elevado de episodios cardiovasculares

La protección contra la progresión de la disfunción renal tiene dos exigencias básicas: a) un control estricto de la presión arterial (< 130/80 mmHg o incluso inferior si la proteinuria es > 1 g/día), y b) una reducción de la proteinuria a valores lo más próximos posibles al normal

Para alcanzar el objetivo de presión arterial, suele ser necesario un tratamiento combinado con varios fármacos antihipertensivos (incluidos diuréticos de asa)

Para reducir la proteinuria, es necesario un antagonista de los receptores de la angiotensina, un IECA o una combinación de ambos

La evidencia es controvertida respecto a si el bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene o no un efecto beneficioso específico en la prevención o el retraso de la nefrosclerosis en hipertensos no diabéticos y no proteinúricos, excepto tal vez en los norteamericanos de raza negra. Sin embargo, la inclusión de uno de estos fármacos en el tratamiento combinado que requieren estos pacientes parece estar bien fundamentada

Con frecuencia es preciso considerar una intervención terapéutica integrada (antihipertensivo, estatina y tratamiento antiagregante plaquetario) en los pacientes con lesión renal, ya que en esas circunstancias el riesgo cardiovascular es extremadamente alto

gar a la conclusión de que, incluso en la diabetes mellitus, el efecto beneficioso cardiovascular tiene su origen en gran parte en la reducción de la presión arterial en sí. Un reciente metaanálisis indica que el establecimiento de valores más bajos como objetivos de presión arterial puede inducir un efecto beneficioso cardiovascular superior en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que en los no diabéticos<sup>296</sup>. La recomendación de iniciar un tratamiento cuando la presión arterial está aún en valores normales altos y alcanzar un valor de presión arterial < 130/80 mmHg está respaldada por los datos comentados en los apartados 5.1 y 5.2. No se ha establecido tan claramente que estos valores más bajos de presión arterial sean útiles también para retrasar la aparición de la nefropatía diabética (véase el apartado 4.5.4).

En varios ensayos controlados y aleatorizados se ha investigado si, en la diabetes mellitus tipo 2, algunos fármacos antihipertensivos pueden tener propiedades de protección renal específicas que pudieran aumentar la protección asociada a la reducción de la presión arterial en sí. Como se comenta en el apartado 4.5.4, hay evidencia de que los antagonistas de los receptores de angiotensina y los IECA son superiores, especialmente importante para la prevención y la reducción de la microalbuminuria y la proteinuria.

En resumen, en los pacientes con diabetes tipo 2, puede recomendarse reducir la presión arterial, siempre que sea posible, hasta un valor < 130/80 mmHg. Deben aplicarse medidas intensivas de modificación del estilo de vida, haciendo especial hincapié en las in-

tervenciones que favorecen una reducción del peso (como la restricción calórica y el aumento de la actividad física), puesto que el sobrepeso y la obesidad son frecuentes en la diabetes mellitus tipo 2, y la reducción de peso se asocia a una cierta disminución de la presión arterial y a una mejora de la tolerancia a la glucosa<sup>168</sup>. Se debe considerar también el empleo de fármacos antihipertensivos cuando la presión arterial sea normal alta y en situación de microalbuminuria<sup>319,473-475</sup>. En principio, cabe considerar todos los fármacos antihipertensivos, teniendo en cuenta que un control efectivo de la presión arterial puede resultar especialmente difícil de alcanzar en la diabetes y que, a menudo, puede ser necesaria la combinación de 2 o más fármacos. No se debe preferir los bloqueadores beta ni los diuréticos tiazídicos como fármacos iniciales, dado que pueden agravar la resistencia a la insulina y motivar un aumento de dosis o del número de fármacos antidiabéticos utilizados<sup>316,331</sup>. La evidencia existente indica que, en caso de microalbuminuria o nefropatía diabética, el tratamiento debe iniciarse o incluir un fármaco que actúe bloqueando el sistema renina-angiotensina. Dada la evidencia reciente que indica que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina previene la aparición de microalbuminuria<sup>432</sup>, pueden recomendarse los IECA también como intervención primaria preventiva de nefropatía. Debe considerarse también el empleo de fármacos hipolipemiantes, a la vista de los resultados del ensayo CARDS, que indicaron que en los pacientes diabéticos se obtiene un efecto beneficioso con un control estricto de los lípidos<sup>610</sup>.

### 7.3. Enfermedad cerebrovascular (tabla 23)

#### 7.3.1. Ictus y accidentes isquémicos transitorios

En las guías de ESH/ESC de 2003 se presentó ya una evidencia que indicaba que el tratamiento antihipertensivo aporta un efecto beneficioso en los pacientes con antecedentes de ictus o accidentes isquémicos transitorios. Esto se basaba en los resultados de 2 ensayos controlados con placebo, aleatorizados y a doble ciego (el PATS en el que se utilizó el diurético indapamida<sup>289</sup> y el PROGRESS en el que se utilizó el IECA perindopril, a menudo combinado con indapamida<sup>283</sup>); en ambos se observó una reducción de alrededor del 30% en los ictus recurrentes en los pacientes con tratamiento activo. Esos 2 ensayos describieron un efecto beneficioso tanto en pacientes hipertensos como en pacientes que estaban normotensos en la situación basal. Se observó también una tendencia a un efecto beneficioso de los IECA en comparación con placebo en un subgrupo de pacientes del ensayo HOPE que tenían antecedentes de ictus<sup>611</sup>. Así pues, la reducción de la presión arterial es una estrategia de prevención secundaria efectiva en pacientes con enfermedad cerebro-

**TABLA 23. Tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad cerebrovascular**


---

En pacientes con antecedentes de ictus o accidentes isquémicos transitorios, el tratamiento antihipertensivo reduce notablemente la incidencia de recurrencias del ictus, así como el alto riesgo asociado de episodios cardíacos

El tratamiento antihipertensivo produce efectos beneficiosos en los pacientes hipertensos, así como en los individuos con presión arterial (PA) en valores normales altos. El objetivo de PA debe ser un valor < 130/80 mmHg

Dado que la evidencia obtenida en ensayos clínicos indica que el efecto beneficioso depende en gran parte de la reducción de la PA en sí, se puede utilizar todos los fármacos disponibles y sus razonables combinaciones. Los datos de ensayos clínicos se han obtenido principalmente con IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina, combinados o añadidos al tratamiento diurético o convencional, pero serán necesarios nuevos datos antes de poder establecer sus propiedades de protección cerebrovascular específicas

En la actualidad no hay una evidencia de que la reducción de la PA tenga un efecto beneficioso en el ictus agudo, pero se están realizando nuevas investigaciones en este campo. A la espera de que se obtengan más datos, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse cuando el estado clínico está estable tras el ictus, generalmente varios días después del episodio. Serán necesarias nuevas investigaciones en este campo, ya que hay una disfunción cognitiva en alrededor del 15% de los pacientes de edad  $\geq$  65 años y demencia en un 5% de ellos

En estudios observacionales, se ha observado una relación positiva del declive cognitivo y de la incidencia de demencia con los valores de PA. Hay indicios de que puede retrasarse de alguna forma la aparición de ambas alteraciones con el tratamiento antihipertensivo

---

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

vascular a pesar de que la presión arterial inicial esté por debajo de 140/90 mmHg, como se comenta en el apartado 5.1.

Tras la publicación de las guías de 2003, se han acumulado nuevas evidencias que permiten aclarar el papel del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Un análisis adicional del ensayo PROGRESS pone de manifiesto que el efecto beneficioso se da tanto en los ictus isquémicos como en los hemorrágicos<sup>283</sup>, y que su magnitud es proporcional a la de la reducción de la presión arterial<sup>480</sup>. En ese ensayo, el tratamiento combinado con perindopril e indapamida redujo la presión arterial sistólica en 12,3 mmHg y la incidencia de ictus en un 43% (el 36% para los ictus isquémicos y el 76% para los ictus hemorrágicos), mientras que el perindopril solo apenas causó una reducción pequeña de la presión arterial sistólica y un efecto de protección frente al ictus no significativo (5%). El grado en el que debe reducirse la presión arterial para alcanzar el máximo efecto beneficioso en los pacientes que han sobrevivido a ictus y accidentes isquémicos transitorios no se conoce con exactitud, aunque ese análisis post-hoc del

ensayo PROGRESS<sup>480</sup> propone un objetivo de presión arterial sistólica < 130 mmHg.

Se han acumulado también datos relativos al uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina. Un análisis de subgrupo del ensayo SCOPE ha mostrado una reducción significativa de los ictus y los episodios cardiovasculares mayores en los pacientes con antecedentes de ictus a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento con candesartán, en comparación con el tratamiento de control más placebo<sup>612</sup>. Como se resume en el apartado 4.4.4, en el ensayo MOSES<sup>333</sup>, realizado en pacientes hipertensos con episodios cardiovasculares previos, la incidencia de episodios cardiovasculares fue un 31% inferior con el antagonista de los receptores de la angiotensina eprosartán, en comparación con el antagonista del calcio nitrendipino, pero la reducción de las recurrencias de ictus (12%) no alcanzó significación estadística. En general, si bien el papel de la reducción de la presión arterial parece estar muy bien establecido, es necesario todavía investigar más para determinar la eficacia comparativa de los diferentes fármacos antihipertensivos en la prevención de las recurrencias del ictus.

Hay poca información sobre el grado deseable y los mejores métodos para obtener la reducción de la presión arterial en el ictus agudo. La evidencia testimonial y los datos fisiopatológicos indican que, dado que hay un deterioro de la autorregulación cerebral en el ictus agudo (en especial en la zona de infarto o hemorragia y alrededor de ella), las reducciones rápidas de la presión arterial pueden llevar a una hipoperfusión del área de penumbra y que se extienda la lesión<sup>613</sup>. Sin embargo, en un reciente ensayo realizado en 339 pacientes hipertensos, la administración de candesartán desde el primer día siguiente al ictus redujo de manera intensa y significativa la mortalidad acumulativa en 12 meses y el número de episodios cardiovasculares<sup>614</sup>. Dado que se administró candesartán en ambos grupos de tratamiento, excepto durante los primeros días en los que solamente uno de los grupos recibió el antagonista de los receptores de angiotensina, éste podría haber tenido un efecto de protección independiente de la presión arterial o un efecto protector debido a un control más rápido de la presión arterial. Serán necesarios otros estudios aleatorizados sobre el tratamiento de la presión arterial durante el ictus agudo para aclarar esta cuestión, y se están realizando algunos estudios de este tipo<sup>615,616</sup>. Por el momento, hay que tener precaución al reducir la presión arterial en las primeras horas siguientes al ictus, a la vista también de la observación de que los valores elevados de presión arterial que se dan a menudo en estas circunstancias tienden a disminuir espontáneamente en los días siguientes<sup>614</sup>. Pero, por otra parte, las elevaciones intensas de la presión arterial pueden poner en peligro la vida de estos pacientes en una situación de grave deterioro, y es necesaria una reducción inmediata de la

presión arterial en presencia de edema pulmonar, disección aórtica o un infarto de miocardio reciente. En todas las circunstancias, es preciso reducir la presión arterial de manera lenta y en condiciones cuidadosamente controladas.

### 7.3.2. Disfunción cognitiva y demencia

Diversos estudios observacionales indican que la presión arterial elevada se asocia a la disfunción cognitiva y que en los pacientes hipertensos o en individuos con antecedentes de hipertensión, hay varias formas de demencia que son más frecuentes que en los individuos con presión arterial normal<sup>270-272</sup>. Se sabe que la presión arterial elevada da lugar a una enfermedad de los vasos sanguíneos pequeños que causa infartos lacunares y lesiones de la sustancia blanca; ambos trastornos son más frecuentes en los individuos hipertensos y conllevan deterioro cognitivo<sup>270,617-620</sup>.

Aunque hay evidencia inequívoca de que la reducción de la presión arterial se asocia a una disminución del riesgo de ictus, otras formas más sutiles de enfermedad cerebrovascular, como las lesiones de la sustancia blanca, el deterioro cognitivo y la progresión de la demencia, se ven influidas de manera menos clara. En el apartado 4.5.3 se ha comentado los resultados de los ensayos que han explorado los efectos del tratamiento antihipertensivo, sobre todo en comparación con placebo, respecto a diversas funciones cognitivas, con la ayuda de un reciente metaanálisis<sup>406</sup>. En general, se observó que la reducción de la presión arterial mejoraba ligeramente la función cognitiva y la memoria, pero no aportaba beneficio en cuanto a la capacidad de aprendizaje. Por el momento, el deterioro cognitivo en los pacientes hipertensos se puede considerar una indicación para la reducción de la presión arterial, pero será necesario investigar más en este campo, ya que la evidencia existente es preliminar y la disfunción cognitiva se da en alrededor de un 15% de los individuos de 65 años de edad, con una prevalencia del 5% de demencia, que aumenta al 25% a edad  $\geq$  85 años<sup>621</sup>.

### 7.4. Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca (tabla 24)

Los pacientes con enfermedad coronaria a menudo tienen presión arterial elevada o antecedentes de hipertensión<sup>622</sup>, y después de un infarto de miocardio, el riesgo de un nuevo episodio coronario mortal o no mortal es mayor cuando la presión arterial está elevada<sup>623,624</sup>. Se ha estudiado el uso inmediatamente o cierto tiempo después del infarto de miocardio de diversos bloqueadores beta e IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina, en ensayos aleatorizados controlados con placebo o con medicación activa, con reducciones significativas de la morbilidad o la mortalidad<sup>340,341,482,483,625</sup>. En muchos casos, el diseño del en-

#### **TABLA 24. Tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca**

- En los pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio, la administración temprana de bloqueadores beta, IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina reduce la incidencia de recurrencias del infarto de miocardio y de episodios mortales. Estos efectos favorables pueden atribuirse a las propiedades protectoras específicas de estos fármacos, pero posiblemente también a una pequeña reducción de la presión arterial (PA) asociada
- El tratamiento antihipertensivo es beneficioso también en los pacientes hipertensos con una enfermedad coronaria crónica. Los efectos favorables pueden obtenerse con diferentes fármacos y combinaciones de fármacos (incluidos los antagonistas del calcio) y parecen estar relacionados con el grado de reducción de la PA. Se ha demostrado también un efecto beneficioso cuando la PA inicial es  $<$  140/90 mmHg y al alcanzar una PA de alrededor de 130/80 mmHg o inferior
- Los antecedentes de hipertensión son frecuentes, pero una PA elevada es relativamente poco común en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. En estos casos, el tratamiento puede basarse en el empleo de tiazidas y diuréticos de asa, así como bloqueadores beta, IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina y fármacos antialdosterónicos añadidos a los diuréticos. Deben evitarse los antagonistas del calcio, a menos que sean necesarios para controlar al PA o los síntomas anginosos
- La insuficiencia cardiaca diastólica es frecuente en los pacientes con antecedentes de hipertensión y comporta un mal pronóstico. En la actualidad no disponemos de evidencias de la superioridad de fármacos antihipertensivos específicos

sayo se centró en la investigación de las propiedades de estos fármacos en la protección directa de los órganos, más que en los efectos de la reducción de la presión arterial, hasta el punto de que en algunos de estos estudios no se presentaron los datos sobre el cambio de la presión arterial. En los casos en los que se daba información sobre el cambio de la presión arterial, casi invariablemente se observó que ésta era inferior en los pacientes en tratamiento activo, por lo que no era fácil diferenciar la contribución relativa de los efectos beneficiosos directos y los que se producían a través de la presión arterial. Sea cual sea el mecanismo que lo explica, hay clara evidencia favorable a la administración de fármacos antihipertensivos como bloqueadores beta, IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina a los pacientes con un infarto de miocardio reciente, en especial si se complica con una disfunción sistólica<sup>482,483,625</sup>.

Por lo que respecta a los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, los resultados de 4 ensayos recientes, controlados con placebo, se han resumido en el apartado 4.2; en 3 de ellos<sup>302-305</sup>, pero no en el cuarto<sup>306</sup>, se observó una mejora de la evolución cardiovascular asociada a la reducción de la presión arterial. El importante papel de la reducción de la presión arterial en

los pacientes con enfermedad coronaria ha sido respaldado por un análisis post-hoc del estudio INVEST, en el que se observó que, con independencia del tipo de tratamiento, en los pacientes hipertensos con una enfermedad coronaria conocida, la incidencia de episodios cardiovasculares se reducía de manera intensa en relación con el valor de presión arterial alcanzado, y en los pacientes con presión arterial controlada era considerablemente inferior a la de los que no la logran<sup>478</sup>.

De entre los ensayos que han comparado diferentes pautas antihipertensivas, el estudio INVEST indicó que la incidencia de episodios coronarios y cardiovasculares era similar en los pacientes coronarios hipertensos tratados con verapamilo (más trandolapril en caso necesario) o con atenolol (más hidroclorotiazida en caso necesario)<sup>330</sup>. Esta observación se ha complementado con los datos de un amplio subgrupo de pacientes coronarios hipertensos del ensayo ALLHAT que puso de relieve unas incidencias de episodios coronarios y cardiovasculares similares al utilizar un tratamiento con clortalidona, lisinopril o amlodipino<sup>322</sup>.

Así pues, parece que en los pacientes con una enfermedad coronaria se obtiene un efecto beneficioso con las intervenciones de reducción de la presión arterial, y que no tiene mucha importancia cuál sea el fármaco utilizado para ello; concretamente, las afirmaciones que indican que los antagonistas del calcio pueden ser peligrosos en pacientes coronarios han sido rechazadas. Evidentemente, en pacientes coronarios puede ser prudente reducir la presión arterial de manera gradual y evitar la taquicardia.

La presión arterial elevada se observa de manera infrecuente en pacientes con una insuficiencia cardiaca manifiesta por fallo de bombeo y una reducción del gasto cardiaco. Diversos ensayos aleatorizados han mostrado una mejora de la supervivencia o menos hospitalización con la administración de fármacos antihipertensivos. El tratamiento puede basarse en el empleo de tiazidas o diuréticos del asa, así como bloqueadores beta, antialdosterónicos, IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina administrados adicionalmente al tratamiento diurético (véase el apartado 4). En los pacientes con insuficiencia cardiaca, si la hipertensión persiste tras el empleo de estos fármacos, pueden añadirse antagonistas del calcio dihidropiridínicos, en especial si hay una angina simultáneamente. Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que una parte importante de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, en especial los hipertensos y los individuos ancianos, no presentan una disfunción sistólica, sino más bien una disfunción «diastólica» del ventrículo izquierdo (véase el apartado 3.6.1). Un ensayo reciente ha descrito que la administración de un antagonista de los receptores de la angiotensina se asoció a un efecto beneficioso modesto en pacientes con insuficiencia cardiaca y una función sistólica conservada<sup>626</sup>, pero la

evidencia existente continúa siendo escasa y las ventajas de la administración de fármacos antihipertensivos en esta forma frecuente de insuficiencia cardiaca deberán ser confirmadas en los ensayos en curso.

## 7.5. Fibrilación auricular

La hipertensión es el más importante factor de riesgo de fibrilación auricular en el ámbito poblacional<sup>627</sup>. La fibrilación auricular aumenta el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en aproximadamente 2-5 veces, con un notable aumento del riesgo de ictus embólico<sup>628</sup>. Se ha identificado un aumento de la masa ventricular izquierda y un crecimiento de la aurícula izquierda como factores determinantes independientes para la fibrilación auricular de nueva aparición<sup>215</sup>. Los pacientes hipertensos con estas alteraciones parecen requerir un tratamiento antihipertensivo intensivo. Parece que es necesario un estricto control de la presión arterial cuando se administra un tratamiento anticoagulante, debido a que los ictus y los episodios hemorrágicos son más frecuentes cuando la presión arterial sistólica es  $\geq 140$  mmHg<sup>629</sup>. A la vista de los resultados obtenidos en análisis post-hoc de 2 ensayos recientes<sup>376-378</sup>, que indican menos incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición con los antagonistas de los receptores de la angiotensina (véase el apartado 4.5.1), estos fármacos pueden ser preferibles, aunque es deseable obtener una confirmación en los ensayos clínicos en curso.

En los pacientes con fibrilación auricular previa, 2 estudios han descrito una menor frecuencia de recurrencias al añadir al tratamiento de amiodarona un antagonista de los receptores de la angiotensina<sup>383,384</sup> (véase el apartado 4.5.1). Esos 2 estudios eran relativamente pequeños, y es deseable obtener confirmación en los ensayos amplios actualmente en curso antes de recomendar claramente la administración de esos fármacos para la prevención secundaria de la fibrilación auricular. Sin embargo, por el momento, los antagonistas de los receptores de la angiotensina pueden ser los fármacos preferidos también en los pacientes con episodios previos de fibrilación auricular que requieren un tratamiento antihipertensivo. En un metaanálisis de los datos publicados sobre la prevención primaria y secundaria de la fibrilación auricular, se observó que los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina reducían la incidencia de estos episodios en un grado similar en los pacientes con fibrilación auricular paroxística e insuficiencia cardiaca congestiva<sup>630</sup>. Esto indica que el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante una u otra clase de fármacos tiene efectos beneficiosos. En la fibrilación auricular permanente, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) continúan siendo clases de medicación importantes para el control de la frecuencia ventricular.

## 7.6. Enfermedad renal no diabética (tabla 22)

Antes de que se dispusiera del tratamiento antihipertensivo, la afección renal era frecuente en los pacientes con hipertensión primaria. En 1955, Perera<sup>631</sup> describió proteinuria en un 42% e insuficiencia renal crónica en un 18% de los casos de una serie de 500 pacientes que fueron objetivo de un seguimiento hasta su muerte. En esa serie, la esperanza de vida tras la aparición de la afección renal no fue superior a 5-7 años. Tras la aparición de los fármacos antihipertensivos, se consideró relativamente infrecuentes las complicaciones renales de la hipertensión, pero con la introducción de fórmulas para calcular la filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina, se ha apreciado que una parte nada desdeñable de los pacientes hipertensos presenta una alteración de la función renal, que a su vez es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular<sup>252</sup>.

Tal como se resume en el apartado 4.5.4, hay suficiente evidencia para recomendar la reducción de la presión arterial a un valor de al menos 120/80 mmHg en estos pacientes, en especial cuando haya proteinuria. En varios estudios, se ha observado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina es superior para retardar la enfermedad renal en fase terminal, aumentar la creatinina sérica y reducir la proteinuria y la microalbuminuria<sup>318,430,442</sup>. Hay que admitir que esto no se ha observado en otros estudios, como el ALLHAT<sup>438</sup>, pero para alcanzar un valor de presión arterial muy bajo suele ser necesario un tratamiento combinado, y por tanto parece razonable proponer que cualquier combinación ha de incluir un IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina, y que en los pocos casos en que se puede usar un solo fármaco, éste deba ser un bloqueador del sistema renina-angiotensina. Si se alcanza el objetivo de presión arterial, pero persiste una proteinuria > 1,0 g/día (o > 1 g/g de creatinina), debe intensificarse el tratamiento<sup>632</sup>. En este sentido, hay datos prometedores sobre el empleo de IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina de manera combinada<sup>446,450</sup> o dosis altas de antagonistas de los receptores de angiotensina<sup>451,452</sup>, siempre que se preste una atención cuidadosa a posibles aumentos de la creatinina y el potasio en suero. Sin embargo, éste es un campo en el que será necesario investigar más antes de poder hacer recomendaciones sólidas.

## 7.7. Hipertensión en las mujeres (tabla 25)

Es característico que las mujeres presenten unos valores de presión arterial sistólica inferiores a los de los varones en el grupo de edad de 30 a 44 años<sup>633</sup>. Sin embargo, la presión arterial sistólica aumenta con la edad de manera más intensa en las mujeres que en los varones<sup>634</sup>, y esto hace que al llegar a una edad ≥ 60 años, las mujeres tengan una presión arterial más ele-

## TABLA 25. Hipertensión en las mujeres

### 1. Tratamiento de la hipertensión en las mujeres

La respuesta a los fármacos antihipertensivos y los efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial (PA) parecen ser similares en las mujeres y los varones. Sin embargo, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina deben evitarse en las mujeres embarazadas o que pretendan quedar embarazadas, debido a los posibles efectos teratogénos durante el embarazo

### 2. Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales, incluso los de dosis bajas de estrógenos, se asocian a un aumento del riesgo de hipertensión, ictus e infarto de miocardio. Los que contienen tan sólo progestágenos son una opción anticonceptiva para las mujeres con PA elevada, pero no se ha estudiado suficientemente su influencia en los parámetros cardiovasculares

### 3. Terapia hormonal sustitutiva

La evidencia existente indica que el único efecto beneficioso de este tratamiento es una reducción de la incidencia de fracturas óseas y de cáncer colon que, sin embargo, se acompaña de un aumento del riesgo de episodios coronarios, ictus, tromboembolias, cáncer de mama, enfermedades biliares y demencia. Este tratamiento no se recomienda para la protección en las mujeres posmenopáusicas

### 4. Hipertensión en el embarazo

Los trastornos hipertensivos en el embarazo, especialmente la preeclampsia, pueden afectar negativamente a la evolución del recién nacido y de la madre

El tratamiento no farmacológico (incluida la supervisión y la restricción estricta de actividades) se debe considerar en las mujeres embarazadas con valores de PAS de 140-149 mmHg o de PAD de 90-95 mmHg. En presencia de una hipertensión gestacional (con o sin proteinuria), el tratamiento farmacológico está indicado a valores de PA ≥ 140/90 mmHg. Los valores de PAS ≥ 170 o los de PAD ≥ 110 mmHg deben considerarse una urgencia médica que requiere hospitalización

En la hipertensión no grave, son tratamientos de elección la metildopa oral, el labetalol, los antagonistas del calcio y (con menor frecuencia) los bloqueadores beta

En la preeclampsia con edema pulmonar, la nitroglicerina es el fármaco de elección. El tratamiento diurético no es apropiado, ya que el volumen plasmático está reducido

En caso de urgencia, está indicado el empleo de labetalol intravenoso, metildopa oral o nifedipino oral. La hidralazina por vías intravenosa ha dejado de ser un tratamiento de elección debido al exceso de efectos adversos perinatales. La infusión por vía intravenosa de nitroprusiato sódico es útil en las crisis por vía hipertensivas, pero debe evitarse su administración prolongada

No se recomienda el empleo de suplementos de calcio, aceite de pescado y ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Sin embargo, puede utilizarse profilácticamente ácido acetilsalicílico a dosis bajas en las mujeres con antecedentes de preeclampsia de inicio temprano

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

vada y una mayor prevalencia de hipertensión. La relación continua entre la presión arterial y la enfermedad cardiovascular es similar en mujeres y varones, excepto por la incidencia absoluta más baja de la enferme-

dad coronaria en las mujeres antes de llegar a una edad avanzada<sup>635</sup>. En un metaanálisis de pacientes individuales, se observó que el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en comparación con placebo era similar en los dos sexos<sup>295</sup>. No se ha realizado todavía ningún metaanálisis en función del sexo de ensayos que comparan diferentes tratamientos activos, pero la mayoría de los estudios han mostrado reducciones del riesgo similares con las diversas pautas de tratamiento utilizadas en ambos sexos, con la excepción del ensayo ANBP 2, en el que se observó que el efecto beneficioso del tratamiento basado en enalapril en comparación con el basado en hidroclorotiazida se limitaba a los varones<sup>327</sup>, y el ensayo VALUE, en el que se observó que amlodipino era más efectivo que valsartán para reducir la presión arterial y los episodios cardíacos en las mujeres, pero no en los varones<sup>636</sup>.

Una recomendación de la máxima importancia acerca del tratamiento antihipertensivo en las mujeres es evitar fármacos potencialmente teratogénos en el período de edad fértil. De entre los fármacos antihipertensivos actuales, se debe evitar los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina en las mujeres fértiles y se debe suspenderlos de inmediato en caso de embarazo.

### 7.7.1. Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales producen una elevación leve de la presión arterial en la mayor parte de las mujeres y causan una hipertensión establecida en alrededor del 5%<sup>637,638</sup>. El riesgo de complicaciones cardiovasculares se da principalmente en las mujeres de más de 35 años de edad y en las fumadoras<sup>638</sup>. La hipertensión inducida por los anticonceptivos orales suele ser leve y la presión arterial vuelve a la normalidad en un plazo de 6 meses tras la suspensión de las tomas. Hay resultados contradictorios sobre el papel de los anticonceptivos orales en la inducción de la hipertensión acelerada<sup>639</sup>, aunque algunos estudios han relacionado los anticonceptivos orales con una lesión renal confirmada mediante biopsia en ausencia de enfermedad renal primaria<sup>640</sup>. Con frecuencia se cree que los estrógenos son el principal factor del aumento de la presión arterial, pero el mecanismo de este fenómeno no se conoce todavía<sup>640</sup>. Aunque se ha descrito que los estrógenos mejoran la función endotelial<sup>641</sup>, su administración puede estimular también la síntesis hepática de angiotensinógeno<sup>642</sup>. Además, la distensibilidad arterial fluctúa durante el ciclo menstrual en relación con los cambios de la concentración de estrógenos<sup>643</sup>, y se ha descrito que el uso de anticonceptivos orales se asocia a un aumento de la albuminuria<sup>644</sup>.

Los preparados con un contenido de estrógenos de 30 µg y un contenido de progestágenos " 1 mg se consideran relativamente seguros. Sin embargo, en un estudio transversal de una muestra aleatoria estratificada de

mujeres inglesas, se observó que, a pesar de que la mayor parte de los anticonceptivos orales combinados utilizados en Inglaterra en 1994 contenían dosis bajas de estrógenos, había una elevación leve pero significativa de los valores de presión arterial (2,3/1,6 mmHg) en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales<sup>637</sup>. En un amplio estudio prospectivo de cohorte de enfermeras norteamericanas, se documentó un aumento al doble en el riesgo relativo ajustado de hipertensión en las que utilizaban anticonceptivos orales a dosis bajas<sup>638</sup>.

Varios estudios de casos y controles realizados a finales de los años sesenta respaldaron la existencia de una asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el ictus<sup>645-647</sup>. A pesar de que los datos recientes<sup>648</sup> ponen en duda que esta asociación sea clínicamente importante cuando se emplean anticonceptivos orales a dosis bajas, una reciente revisión sistemática del empleo de anticonceptivos orales combinados en mujeres con hipertensión muestra realmente un mayor riesgo de ictus e infarto agudo de miocardio en las mujeres que los utilizan en comparación con las que no los toman<sup>649</sup>. También se ha descrito una mayor frecuencia del ictus trombotico con el empleo de anticonceptivos orales, que se asocia a un aumento de 2-6 veces en el riesgo relativo de enfermedad tromboembólica venosa<sup>650</sup>.

Los anticonceptivos orales que contienen solamente progestágenos son una opción anticonceptiva para las mujeres con presión arterial elevada, ya sea inducida por el empleo de anticonceptivos orales combinados o por otras causas. Hasta el momento no se ha observado una asociación significativa entre la hipertensión y el uso de anticonceptivos con contenido de tan sólo progestágenos en 2-4 años de seguimiento<sup>651</sup>, pero esta cuestión no se ha abordado en estudios aleatorizados, ya que la planificación familiar es en gran parte una cuestión de opción personal, y ello hace que la asignación aleatoria en grupos de intervención y de control sea difícil, además de éticamente cuestionable.

### 7.7.2. Terapia hormonal sustitutiva

En las sociedades occidentales, las mujeres presentan un aumento de la presión arterial sistólica más intenso tras la menopausia, pero está en discusión que esto se deba al efecto de la edad o a la menopausia, ya que los estudios que han examinado esta cuestión han obtenido resultados divergentes, es decir, una asociación de la menopausia con valores de presión arterial más altos<sup>652-655</sup>, pero también una ausencia de diferencias significativas en la presión arterial<sup>656-658</sup>. El estudio transversal más reciente, llevado a cabo en 18.326 mujeres<sup>652</sup> indica que la menopausia tiene cierto efecto de aumento de la presión arterial, pero que éste es pequeño (unos 3/3 mmHg) y queda oculto en gran parte por el efecto presor del envejecimiento.

Sin embargo, no hay duda de que, tras la menopausia, las mujeres presentan un aumento del riesgo de

enfermedad cardiovascular y de que la menopausia tiene una influencia negativa sobre muchos factores de riesgo cardiovascular. Esto ha hecho que surgiera interés por investigar las repercusiones cardiovasculares de la terapia hormonal sustitutiva. Diversos estudios observacionales han indicado que las mujeres que utilizan una terapia hormonal sustitutiva presentan perfiles de riesgo cardiovascular más favorables<sup>659</sup>, así como una menor prevalencia de enfermedad coronaria<sup>660</sup> y de ictus<sup>661,662</sup>, en comparación con las que no utilizan esta terapia. Además, se ha observado un menor aumento de la presión arterial sistólica con el paso del tiempo en las mujeres posmenopáusicas que toman terapia hormonal sustitutiva en comparación con las mujeres de control<sup>663</sup>. Sin embargo, en vez de confirmar un efecto beneficioso cardiovascular, los ensayos de intervención amplios realizados recientemente han mostrado un aumento del riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular con la terapia hormonal sustitutiva<sup>664,665</sup>. Una reciente revisión sistemática Cochrane indica que el único efecto beneficioso significativo de esta terapia ha sido una reducción de las incidencias de fracturas óseas y de cáncer de colon, acompañada sin embargo de un aumento significativo del riesgo de episodios coronarios, ictus, tromboembolias, cáncer de mama, enfermedades biliares y, en las mujeres de más de 65 años, demencia<sup>666</sup>. Así pues, en la actualidad, no se recomienda una terapia hormonal sustitutiva para la cardioprotección en las mujeres posmenopáusicas<sup>667</sup>.

### 7.7.3. Hipertensión en el embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo continúan siendo una causa importante de morbimortalidad materna, fetal y neonatal en todo el mundo. Normalmente, la presión arterial disminuye en el segundo trimestre y alcanza valores aproximadamente 15 mmHg más bajos que los de antes del embarazo. En el tercer trimestre, estos valores vuelven a las cifras previas al embarazo o pueden incluso superarlas. Estas fluctuaciones se producen en las mujeres normotensas y también en las que eran anteriormente hipertensas o desarrollan una hipertensión específica del embarazo.

La definición de la hipertensión en el embarazo no es uniforme<sup>2,668</sup>. Sin embargo, aunque anteriormente la definición se basaba en una elevación de la presión arterial durante el segundo trimestre respecto al valor basal del primer trimestre o previo al embarazo, actualmente se prefiere una definición basada en los valores absolutos de la presión arterial (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg)<sup>669</sup>. El diagnóstico de la hipertensión en el embarazo debe basarse en al menos 2 lecturas de presión arterial elevada realizadas en 2 ocasiones diferentes. Sin embargo, se ha demostrado que los valores de presión arterial de 24 h son superiores a las determinaciones convencionales

para la predicción de la proteinuria, el riesgo de parto pretérmino, el peso del niño al nacer y la evolución general del embarazo<sup>670-672</sup>. Para fines tanto diagnósticos como terapéuticos, puede ser útil realizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial, en especial en las mujeres embarazadas de alto riesgo con hipertensión, o en las que presentan diabetes o una lesión renal. Hasta hace poco, se recomendaba identificar la presión arterial diastólica mediante la fase IV de Korotkoff (amortiguamiento del ruido), que se consideraba que equivalía muy directamente a la presión arterial diastólica intraarterial, a diferencia de la fase V (desaparición del ruido) que se consideraba que indicaba a menudo valores demasiado bajos<sup>673</sup>. Sin embargo, la fase IV es más difícil de detectar y es poco reproducible<sup>674</sup>. Actualmente se recomienda la fase V de Korotkoff para la determinación de la presión arterial diastólica en el embarazo<sup>675,676</sup>, y se considera indicada la fase IV tan sólo si los ruidos de Korotkoff persisten a presiones del manguito próximas a 0 mmHg.

La hipertensión en el embarazo incluye:

- *Hipertensión preexistente*, que complica el 1-5% de los embarazos y se define como una presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg que precede al embarazo o aparece antes de las 20 semanas de gestación, y persiste generalmente durante más de 42 días después del parto. Puede asociarse a proteinuria.
- *Hipertensión gestacional*, que es una hipertensión inducida por el embarazo, sin proteinuria. La hipertensión gestacional asociada a una proteinuria significativa ( $> 300$  mg/l o  $> 500$  mg/24 h o  $> 2+$  en la tira reactiva) se denomina preeclampsia. La hipertensión aparece después de las 20 semanas de gestación y, en la mayor parte de los casos, se resuelve en 42 días tras el parto. La hipertensión gestacional se caracteriza por una mala perfusión de los órganos.
- *Hipertensión preexistente más una hipertensión gestacional sobreañadida con proteinuria*. La hipertensión preexistente se asocia a un mayor agravamiento de la presión arterial y una excreción de proteínas  $\geq 3$  g/día en una muestra de orina de 24 horas después de las 20 semanas de gestación. Corresponde a lo que anteriormente definía la «hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida».
- *Hipertensión prenatal no clasificable*. Hipertensión con o sin manifestaciones sistémicas, que se basa en determinaciones de la presión arterial obtenidas después de las 20 semanas de gestación, sin confirmación de valores previos. En estas circunstancias, es necesaria una nueva evaluación a los 42 días del parto o más tarde. Si la hipertensión se ha resuelto, el trastorno debe clasificarse como hipertensión gestacional con o sin proteinuria. Si la hipertensión



no se resuelve, el trastorno debe clasificarse como hipertensión preexistente.

Se produce edema en hasta un 60% de los embarazos normales, y este dato ha dejado de utilizarse en el diagnóstico de la preeclampsia.

Los trastornos hipertensivos del embarazo, y en especial la hipertensión gestacional con o sin proteinuria, pueden producir alteraciones hematológicas, renales y hepáticas que pueden afectar negativamente a la evolución del recién nacido y de la madre.

Se debe considerar un tratamiento no farmacológico<sup>677</sup> en las mujeres embarazadas con una presión arterial sistólica de 140-149 mmHg y/o una presión arterial diastólica de 90-95 mmHg en las determinaciones realizadas en el contexto clínico. Según cuáles sean la presión arterial y la edad de gestación y según haya o no factores de riesgo maternos y fetales, el tratamiento puede incluir una supervisión estricta y limitación de actividades. Se recomienda una dieta normal sin restricción de sal. Las intervenciones destinadas a reducir la incidencia de la hipertensión gestacional, y en especial de la preeclampsia, como los suplementos de calcio (2 g/día)<sup>678</sup>, los suplementos de aceite de pescado<sup>679</sup> y el tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis bajas<sup>680</sup>, no han producido uniformemente los efectos beneficiosos esperados, en especial respecto al feto, por lo que no se recomienda. Sin embargo, se utiliza ácido acetilsalicílico a dosis bajas profilácticamente en las mujeres con antecedentes de preeclampsia de inicio temprano (< 28 semanas). Aunque es útil para reducir la presión arterial, no se recomienda a las mujeres obesas la reducción de peso durante el embarazo, debido a su posible asociación con una reducción del peso neonatal y un menor crecimiento posterior del recién nacido<sup>681</sup>.

La utilidad de una administración continuada de fármacos antihipertensivos en mujeres embarazadas con elevaciones leves o moderadas preexistentes de la presión arterial continúa siendo objeto de debate. En primer lugar, estas mujeres presentan bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares en el corto período que dura el embarazo, con una buena evolución materna y neonatal<sup>682,683</sup>. En segundo lugar, aunque podría ser beneficiosa para la madre hipertensa, una reducción de la presión arterial puede deteriorar la perfusión uteroplacentaria y con ello poner en peligro el desarrollo fetal<sup>684,685</sup>. Por último, los datos sobre el tratamiento farmacológico de la mujer embarazada con hipertensión leve o moderada tienen su origen en gran parte en ensayos demasiado pequeños para poder detectar una reducción que cabe prever modesta de las complicaciones obstétricas. No obstante, parece razonable recomendar un tratamiento farmacológico cuando la presión arterial sistólica es  $\geq 150$  mmHg o la diastólica es  $\geq 95$  mmHg. Sin embargo, está indicado utilizar un umbral inferior (140/90 mmHg) en las mujeres con hi-

pertensión gestacional (con o sin proteinuria), hipertensión preexistente con superposición de hipertensión gestacional o hipertensión con lesiones subclínicas de órganos o síntomas en algún momento del embarazo. Una presión arterial sistólica  $\geq 170$  mmHg o una presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg deben considerarse una urgencia que requiere hospitalización. En circunstancias de urgencia, puede obtenerse una reducción de la presión arterial mediante labetalol intravenoso, metildopa oral o nifedipino oral. Se ha dejado de considerar el empleo de hidralazina intravenosa puesto que su uso se asocia a mayores efectos adversos perinatales que el empleo de otros fármacos<sup>686</sup>. La infusión intravenosa de nitroprusiato sódico continúa siendo el tratamiento de elección en las crisis hipertensivas, aunque su administración prolongada comporta un aumento del riesgo de intoxicación del feto con cianuro, puesto que el metabolismo de este fármaco da lugar a tiocianato<sup>687</sup>. En la preeclampsia asociada a edema pulmonar, el fármaco de elección es nitroglicerina. En la hipertensión no grave y fuera de situaciones de urgencia, los fármacos preferidos son metildopa, labetalol y los antagonistas del calcio. La administración de atenolol debe realizarse con precaución durante el embarazo, ya que se ha descrito una asociación con un retraso del crecimiento fetal que está relacionado con la duración del tratamiento<sup>688</sup>. Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina no deben utilizarse nunca en el embarazo. A menos que haya una oliguria, el tratamiento diurético no es adecuado en la preeclampsia, en la que el volumen plasmático está reducido. El empleo de sulfato magnésico intravenoso ha resultado eficaz para prevenir la eclampsia y en el tratamiento de las crisis epilépticas<sup>689</sup>. Es apropiada la inducción del parto en la hipertensión gestacional con proteinuria y en situaciones adversas como las alteraciones visuales, anomalías de la coagulación o el sufrimiento fetal.

Todos los fármacos antihipertensivos administrados se excretan en la leche materna. Sin embargo, para la mayoría de ellos, la concentración en la leche materna es muy baja, excepto en el caso de propranolol y nifedipino, cuyas concentraciones son similares a las del plasma de la madre.

Las mujeres que han tenido hipertensión gestacional parecen tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en fases posteriores de la vida<sup>690,691</sup>. Esto puede depender de un estado hiperandrogénico relativo. También puede depender de alteraciones de la función endotelial o del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos, como se ha observado en mujeres con hipertensión gestacional por lo demás sanas.

## 7.8. Síndrome metabólico (tabla 26)

El síndrome metabólico incluye trastornos caracterizados por diversas combinaciones de anomalías del

metabolismo de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y la presión arterial; una definición sencilla y aceptada ampliamente (aunque no de forma universal) es la propuesta por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment<sup>49</sup>. Las manifestaciones más frecuentes del síndrome metabólico son las siguientes: *a*) una prevalencia elevada y relacionada con la edad (hasta un 30-40%) en la población de mediana edad y de edad avanzada; *b*) una morbimortalidad cardiovascular notablemente superior a la de los individuos sin el síndrome<sup>69,692-694</sup>; *c*) un aumento de 3 a 6 veces en el riesgo de diabetes<sup>695,696</sup> y mayor riesgo de aparición de hipertensión<sup>31-33,476</sup>, y *d*) una asociación frecuente con lesiones subclínicas de órganos, como microalbuminuria y reducción de la filtración glomerular<sup>697-699</sup>, rigidez arterial<sup>700</sup>, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, crecimiento auricular<sup>69,697,698,701-703</sup> y, en algunos estudios, engrosamiento de la pared arterial carotídea<sup>704</sup>; algunas de estas lesiones son detectables con independencia de que la hipertensión sea un componente del síndrome metabólico<sup>69,705</sup>. La hipertrofia ventricular izquierda comporta un mayor riesgo<sup>69</sup>, como ocurre con la elevación de la presión arterial ambulatoria o medida en el domicilio, además de los valores obtenidos en la consulta<sup>69</sup>. El síndrome metabólico se acompaña también con frecuencia de un aumento de los marcadores inflamatorios, como la PCRus, que puede contribuir a su efecto aterógeno<sup>706</sup> y causar un mayor aumento del riesgo cardiovascular<sup>172,707</sup>.

Las guías actuales contemplan la reducción del peso corporal mediante una dieta baja en calorías y mediante ejercicio físico como primera y principal estrategia de tratamiento en los individuos con un síndrome metabólico<sup>708</sup>. Un objetivo realista es reducir el peso corporal en un 7-10% en un período de 6 a 12 meses a través de una reducción relativamente modesta de la ingesta calórica (reducción de 500-1.000 cal/día), lo cual suele ser más eficaz que un enfoque extremo basado en la dieta<sup>709</sup>. La terapia nutricional exige también un bajo consumo de grasas saturadas, ácidos grasos trans, colesterol e hidratos de carbono simples, junto con un aumento del consumo de frutas, hortalizas y cereales integrales<sup>710</sup>. La mejor forma de mantener la reducción de peso a largo plazo es aplicando al mismo tiempo un ejercicio regular (p. ej., un mínimo de 30 min de actividad física moderada al día)<sup>711</sup>. En el Diabetic Prevention Program y en el Finnish Diabetes Prevention Study<sup>712,713</sup>, las modificaciones conductuales redujeron la progresión a la diabetes mellitus tipo 2 en casi un 60%, y este efecto fue superior al obtenido con metformina. En un análisis secundario del Diabetes Prevention Program, la prevalencia del síndrome metabólico se redujo en 3,2 años pasando del 51 al 43% en el grupo de intervención sobre el estilo de vida, mientras que en el grupo de asistencia convencional se observó un aumento del 55 al 61%<sup>714</sup>. Así

**TABLA 26. El síndrome metabólico**

---

El síndrome metabólico se caracteriza por una combinación diversa de obesidad visceral y alteraciones del metabolismo de la glucosa, el metabolismo lipídico y la presión arterial (PA). Tiene una prevalencia elevada en la población de mediana edad y de edad avanzada
Los individuos con síndrome metabólico presentan también mayores prevalencias de microalbuminuria, hipertrofia ventricular izquierda y rigidez arterial, en comparación con los que no presentan ese síndrome. Su riesgo cardiovascular es alto y la probabilidad de presentar diabetes está muy aumentada
En los pacientes con síndrome metabólico, las técnicas diagnósticas a aplicar deben incluir una valoración más detallada de las lesiones subclínicas de órganos. Es deseable también una determinación de la PA ambulatoria y domiciliaria
En todos los individuos con síndrome metabólico, deben adoptarse medidas intensas de modificación del estilo de vida. Cuando hay hipertensión, el tratamiento farmacológico debe empezar con un fármaco que tenga una baja probabilidad de facilitar la aparición de una diabetes. En consecuencia, debe utilizarse un bloqueador del sistema renina-angiotensina, seguido, en caso necesario, de la adición de un antagonista del calcio o un diurético tiazídico a dosis bajas. Parece deseable llevar la PA al intervalo de la normalidad
La falta de evidencias al respecto basadas en ensayos clínicos específicos impide realizar recomendaciones sólidas respecto al uso de fármacos antihipertensivos en todos los individuos con síndrome metabólico y una PA normal alta. Hay indicios de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina puede retrasar también la aparición de la hipertensión
Se debe administrar estatinas y fármacos antidiabéticos cuando haya dislipidemia y diabetes, respectivamente. Se ha demostrado que los sensibilizantes insulínicos reducen notablemente la diabetes de nueva aparición, pero sus ventajas e inconvenientes en caso de deterioro de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa como componentes del síndrome metabólico no se han aclarado todavía

---

pues, las modificaciones del estilo de vida tienen un efecto protector.

En pacientes con síndrome metabólico, es necesaria la administración adicional de fármacos antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes cuando hay hipertensión, diabetes o una dislipidemia franca, respectivamente. Dado que el riesgo cardiovascular es alto en los pacientes hipertensos con síndrome metabólico, parece aconsejable alcanzar un control riguroso de la presión arterial, es decir, reducirla hasta valores inferiores a los normales altos que son un componente frecuente del síndrome<sup>69</sup>. Sin embargo, no se ha investigado cuáles son los valores óptimos de presión arterial a alcanzar en estos pacientes. Como se ha mencionado en los apartados 4.4.5, 5.5 y 6.2.1, a menos que lo exijan indicaciones específicas, deben evitarse los bloqueadores beta en los individuos con síndrome metabólico, dado su efecto adverso en la incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición, así como en el peso corporal<sup>715</sup>, la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico<sup>716</sup>. Sin embargo, estos efectos parecen ser me-

nos pronunciados o inexistentes con los nuevos bloqueadores beta vasodilatadores como carvedilol y nebivolol<sup>572,717</sup>. Las acciones diabetógenas y otras acciones dismetabólicas caracterizan también los diuréticos tiazídicos, en especial a dosis altas<sup>455</sup>, y por tanto no se recomienda su empleo como tratamientos de primera línea en los pacientes con un síndrome metabólico. Las clases de medicación a considerar son los antagonistas de los receptores de angiotensina y los IECA, que se asocian a una incidencia de diabetes inferior a la de otros antihipertensivos<sup>455,458,460,718</sup> y pueden tener también un efecto favorable en las lesiones de órganos (véase el apartado 4.5). Si la presión arterial no puede controlarse mediante la monoterapia con uno de estos fármacos, puede añadirse un antagonista del calcio dihidropiridínico o no dihidropiridínico, puesto que son metabólicamente neutros y tienen también efectos favorables en las lesiones de órganos (véase el apartado 4.5). Además, la combinación de un bloqueador del sistema renina-angiotensina y un antagonista del calcio se ha asociado a una menor incidencia de diabetes en comparación con el tratamiento convencional con un diurético y un bloqueador beta<sup>330,331</sup>. Dado que los individuos con síndrome metabólico suelen ser obesos y tienen una presión arterial sensible a la sal<sup>719</sup>, un diurético tiazídico a dosis bajas podría ser también un tratamiento de segundo o tercer nivel razonable. Los diuréticos tiazídicos a dosis bajas, aunque pueden tener también un cierto efecto dismetabólico<sup>331,455,720</sup>, reducen la concentración sérica de potasio en menor grado, lo cual atenúa el efecto adverso de la hipopotasemia en la resistencia a la insulina, la tolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes de nueva aparición<sup>721</sup>. Se ha demostrado que el mantenimiento del potasio corporal previene la intolerancia a la glucosa inducida por las tiazidas<sup>592,593</sup>, lo cual indica que la combinación de tiazidas y diuréticos ahorradores de potasio puede tener una ventaja metabólica respecto a las tiazidas solas.

La ausencia de ensayos de intervención específicos respecto al síndrome metabólico impide establecer recomendaciones sólidas respecto a si las modificaciones del estilo de vida deben asociarse o no a un tratamiento con fármacos antihipertensivos en los pacientes no hipertensos y no diabéticos que presentan un síndrome metabólico, aunque la agrupación de diversos factores de riesgo y la frecuente presencia de lesiones de órganos hacen que el riesgo cardiovascular de estos pacientes sea bastante alto. En el apartado 5 se han resumido los pros y los contras de la administración de un bloqueador del sistema renina-angiotensina cuando estos pacientes presentan valores de presión arterial normales altos. Se ha llegado a la conclusión de que, por el momento, las medidas intensivas de modificación del estilo de vida deben continuar siendo el enfoque terapéutico principal, aunque, en algunos casos, podría considerarse el empleo de fármacos como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina por su

posible capacidad de prevenir la hipertensión de nuevo inicio y la aparición de diabetes, así como algunas de las lesiones de órganos que son especialmente frecuentes en este trastorno de alto riesgo. La evidencia tampoco es concluyente en cuanto a si, en ausencia de diabetes, los individuos con síndrome metabólico pueden beneficiarse con el empleo de fármacos antidiabéticos. En una revisión de 5 ensayos prospectivos en los que se utilizaron inhibidores de la alfa-glucosidasa en individuos con un deterioro de los valores de glucosa en ayunas, se ha descrito una reducción de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad, otros tipos de morbilidad, la hemoglobina glucosilada y la presión arterial<sup>722</sup>. Los sensibilizantes a la insulina, tiazolidinedionas, han sido autorizados para el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a su capacidad de estimular el receptor proliferador de peroxisoma gama (PPR $\gamma$ ) activado, lo cual es también, en menor medida, una propiedad de algunos antagonistas de los receptores de angiotensina<sup>723,724</sup>. Uno de estos compuestos (rosiglitazona) ha sido estudiado en pacientes con intolerancia a la glucosa, y se ha demostrado que tiene una eficacia significativa en la prevención de la diabetes de nueva aparición<sup>725</sup>. Sin embargo, estos fármacos aumentan el peso e inducen una retención de líquidos, lo cual hace que el balance de beneficios e inconvenientes en ausencia de una diabetes manifiesta no sea claro. Sin embargo, en los pacientes diabéticos, se ha demostrado que la pioglitazona induce una reducción significativa de la incidencia de episodios cardiovasculares mayores<sup>726</sup>, y se ha observado que esta clase de fármacos tiene un efecto pequeño pero significativo de reducción de la presión arterial<sup>727</sup>. Recientemente se han descrito reducciones a largo plazo del peso corporal y del perímetro de cintura, así como cambios favorables de otros factores metabólicos de riesgo de enfermedad cardiovascular, como la glucosa plasmática, el cHDL, los triglicéridos séricos y la resistencia a la insulina, con el empleo del inhibidor del receptor C1 de endocannabinoides rimonabant en estudios controlados con placebo<sup>728-731</sup>. Hay indicios de que la administración del fármaco no aumenta y puede incluso reducir en cierta medida la presión arterial. La influencia de rimonabant en el riesgo cardiovascular está siendo investigada actualmente en un estudio prospectivo<sup>732</sup>.

En resumen, en los pacientes hipertensos con síndrome metabólico, los métodos diagnósticos deben ser más amplios que los habituales, dada la mayor prevalencia de lesiones de órganos múltiples y el aumento de concentración de marcadores inflamatorios. Se debe adoptar medidas intensivas de modificación del estilo de vida e instaurar un tratamiento antihipertensivo farmacológico siempre que la presión arterial sea  $\geq 140/90$  mmHg, preferiblemente mediante un bloqueo del sistema renina-angiotensina, con la adi-

ción, en caso necesario, de un antagonista del calcio o un diurético tiazídico a dosis bajas. La administración de un bloqueador del sistema renina-angiotensina cuando la presión arterial está todavía en valores normales altos, con objeto de proporcionar protección contra las lesiones de órganos y prevenir la diabetes o la hipertensión de nueva aparición, no puede recomendarse de manera general en la actualidad. De igual modo, debe instaurarse un tratamiento con fármacos antidiabéticos en los pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, pero no puede hacerse por el momento una recomendación en firme respecto al uso de fármacos antidiabéticos o sensibilizadores a la insulina en individuos que presentan tan sólo intolerancia a la glucosa. Se ha descrito una menor incidencia de episodios en los individuos tratados con una estatina, lo cual indica que cabe considerar también un tratamiento hipolipemiente<sup>733</sup>. Está justificado investigar sobre enfoques de tratamiento farmacológico en pacientes con síndrome metabólico sin hipertensión ni diabetes, teniendo en cuenta que, a diferencia de los resultados de los ensayos clínicos, en la vida real la adherencia a las modificaciones del estilo de vida es baja y rara vez se obtiene una reducción persistente del peso corporal<sup>734</sup>.

### 7.9. Hipertensión resistente

La hipertensión suele definirse como resistente o refractaria al tratamiento cuando un plan terapéutico que ha incluido medidas de estilo de vida y la prescripción de al menos 3 fármacos (incluido un diurético) a dosis suficientes no ha logrado reducir la presión arterial sistólica y diastólica hasta las cifras recomendadas. Según esta definición, la prevalencia de la hipertensión resistente es alta; por ejemplo, en la cohorte del ALLHAT, a un 8% de los pacientes les prescribieron 4 fármacos o más y se ha calculado que se habría clasificado al menos a un 15% en el grupo de la hipertensión resistente<sup>322</sup>. En estas situaciones, debe considerarse la conveniencia de remitirlos a un especialista o un centro de hipertensión, ya que se sabe que la hipertensión resistente se asocia a menudo a lesiones subclínicas de órganos y a un elevado riesgo cardiovascular adicional<sup>735</sup>.

Las causas de hipertensión resistente se indican en tabla 27. Una de las más frecuentes es el mal cumplimiento o la baja adhesión al tratamiento farmacológico o a las modificaciones recomendadas del estilo de vida (en especial la eliminación del abuso de alcohol). En esta situación, hay dos opciones posibles. Puede ser útil suspender todo el tratamiento farmacológico con estrecha supervisión médica y empezar de nuevo con una pauta más sencilla o disponer un breve ingreso en el hospital para administrar el tratamiento en condiciones supervisadas, mientras

**TABLA 27. Causas de hipertensión resistente**

---

Mala adhesión al plan terapéutico
Falta de modificación del estilo de vida, como aumento de peso y consumo intenso de alcohol (borracheras intermitentes)
Consumo continuado de sustancias que elevan la presión arterial (regaliz, cocaína, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, etc.)
Apnea obstructiva durante el sueño
Causa secundaria no sospechada
Lesiones de órganos irreversibles o escasamente reversibles
Sobrecarga de volumen por
Tratamiento diurético insuficiente
Insuficiencia renal progresiva
Gran consumo de sodio
Hiperaldosteronismo
<b>Causas de falsa hipertensión resistente</b>
Hipertensión aislada de la consulta (bata blanca)
No utilizar un manguito grande en un brazo grande
Seudohipertensión

---

se mantiene la monitorización de la presión arterial. Otra causa nada infrecuente de hipertensión resistente es la apnea obstructiva durante el sueño<sup>736-739</sup>, posiblemente por los efectos a largo plazo de la hipoxia y la estimulación de quimiorreceptores durante la noche, así como a la privación de sueño. Además, es imprescindible descartar las causas secundarias de hipertensión (véase el apartado 9). Por ejemplo, una estenosis oculta de la arteria renal puede dar lugar a una presión arterial resistente al tratamiento y, aunque las posibilidades de mejorar la presión arterial son mayores en los individuos de menos edad, es posible de todos modos reducir la carga de tratamiento gracias a intervenciones como las de revascularización, que pueden llevarse a cabo a menudo mediante una angioplastia con balón e implantación de *stents*. Las dificultades para reducir la presión arterial hasta el objetivo establecido también pueden deberse a una lesión cardiovascular importante y poco reversible o reversible sólo de forma muy lenta. La sobrecarga de volumen puede deberse a una insuficiencia renal progresiva, un consumo excesivo de sal, hiperaldosteronismo y, lo más frecuente, un tratamiento diurético insuficiente. Por último, es preciso considerar también la posibilidad de una hipertensión espuria, como la hipertensión aislada de la consulta (efecto de bata blanca), y el hecho de no utilizar manguitos de esfigmomanómetro grandes en brazos grandes (lo cual da lugar a exagerar las cifras de presión arterial). En los pacientes ancianos, es preciso descartar también la posibilidad de una pseudohipertensión, que es esa situación en que un grado extremo de rigidez dificulta la compresión de la pared vascular con un manguito externo y da lugar a unas lecturas falsamente superiores a los valores intraarteriales reales.

**TABLA 28. Emergencias hipertensivas**


---

Encefalopatía hipertensiva
Insuficiencia ventricular izquierda hipertensiva
Hipertensión con infarto de miocardio
Hipertensión con angina inestable
Hipertensión con disección de aorta
Hipertensión grave relacionada con hemorragia subaracnoidea o accidente vascular cerebral
Crisis asociada a feocromocitoma
Uso de drogas de abuso como anfetaminas, LSD, cocaína o «éxtasis»
Hipertensión perioperatoria
Preeclampsia o eclampsia graves

---

En consecuencia, el primer paso en el tratamiento de la hipertensión resistente es la obtención cuidadosa de la historia clínica, una exploración meticulosa del paciente y las exploraciones complementarias adecuadas, fundamentalmente para descartar causas secundarias de hipertensión. El estudio diagnóstico debe incluir la monitorización ambulatoria de la presión arterial, que puede caracterizar mejor el grado de elevación de la presión arterial y aumentar el riesgo cardiovascular<sup>96</sup>. Será necesario determinar si hay o no un buen cumplimiento, y una anamnesis cuidadosa puede aportar la clave respecto a la causa: por ejemplo, un consumo de alcohol en borracheras intermitentes puede explicar que la presión arterial de un individuo sea difícil de controlar.

Finalmente, muchos pacientes necesitan la administración de más de 3 fármacos. En la actualidad, la elección óptima de los antihipertensivos de tercera, cuarta y quinta línea no se ha abordado con ensayos aleatorizados adecuados. Sin embargo, estudios observacionales recientes indican que el antagonista de aldosterona espirolactona proporciona una reducción adicional significativa de la presión arterial cuando se añade a pautas de tratamiento con múltiples fármacos en pacientes con hipertensión resistente<sup>575,740</sup>. En el único ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado al respecto, Saha et al<sup>741</sup> observaron un efecto antihipertensivo adicional superior con amilorida en comparación con espirolactona. Sin embargo, esta última causó una buena respuesta antihipertensiva adicional cuando se administró a una dosis relativamente baja (25-50 mg/día)<sup>742</sup>. Se ha descrito también buena respuesta a amilorida<sup>743</sup>. En la actualidad no se sabe si la buena respuesta a los fármacos anti-aldosterónicos en algunos pacientes con hipertensión resistente se debe a un aldosteronismo primario no detectado o a un aldosteronismo secundario inducido por el tratamiento múltiple. La efectividad descrita de las dosis bajas de estos fármacos hace que los efectos adversos de espirolactona sean menos probables, pero hay que prestar atención a las concentraciones séricas de potasio y creatinina, ya que muchos de es-

tos pacientes pueden presentar una mala función renal y es probable que estén tomando simultáneamente bloqueadores del sistema renina-angiotensina. Actualmente se está investigando sobre la posible ventaja de administrar antagonistas de la endotelina a pacientes con hipertensión resistente. En estos pacientes se ha descrito recientemente una reducción de la presión arterial mediante la estimulación crónica de los nervios del seno carotídeo a través de dispositivos eléctricos implantados<sup>744</sup>.

## 7.10. Emergencias hipertensivas

Las emergencias hipertensivas se dan cuando diversas formas de presión arterial elevada se asocian a lesiones agudas de órganos diana. A los aumentos notables de la presión arterial asociados a un agravamiento agudo de la lesión orgánica, como los que se producen a veces en los ancianos con hipertensión sistólica aislada, se los define incorrectamente como emergencias, y deben ser tratados de inmediato, pero de la misma forma que se hace en las elevaciones crónicas de la presión arterial. Las emergencias más importantes se indican en la tabla 28. Estas situaciones son muy poco frecuentes, pero pueden poner en peligro la vida del paciente. En estos casos, el tratamiento de la hipertensión debe ser rápido. Sin embargo, hay que tener cuidado en que las reducciones extremadamente rápidas de la presión arterial no se asocien a una perfusión insuficiente del cerebro y a un infarto cerebral o a una lesión del miocardio o los riñones.

Se debe evitar las reducciones excesivas o rápidas de la presión arterial en el ictus agudo (véase el apartado 7.3.1).

## 7.11. Hipertensión maligna

Aunque hay un claro solapamiento entre la hipertensión resistente y la maligna, en la mayor parte de las sociedades desarrolladas, la hipertensión en fase maligna se observa con poca frecuencia y se da sobre todo en los estratos económicamente desfavorecidos. La hipertensión maligna engloba un síndrome de elevación grave de la presión arterial (presión arterial diastólica generalmente, aunque no siempre, > 140 mmHg), con una lesión vascular que puede manifestarse en especial en forma de hemorragias retinianas, exudados y/o edema de papila<sup>745</sup>. Algunos médicos utilizan el término de hipertensión acelerada cuando aparece un síndrome de este tipo, pero sin edema de papila en el examen de la retina. La hipertensión maligna puede observarse en diversas situaciones. La hipertensión esencial grave o insuficientemente tratada suele ser el trasfondo más frecuente de una hipertensión en fase maligna, aunque en diversos estudios probablemente se haya infravalorado una posible causa secundaria de

hipertensión<sup>746</sup>. Anecdóticamente, cabe mencionar que se ha descrito que un número elevado de pacientes con hipertensión maligna son fumadores actuales, y que la raza negra se afecta con mayor frecuencia que los caucásicos<sup>747</sup>. La prevalencia del trastorno en los pacientes hipertensos ha disminuido evidentemente como resultado de un tratamiento más precoz de la hipertensión y de los programas terapéuticos más eficientes, así como por la disminución de la mayoría de causas predisponentes. Lo que hace que la hipertensión maligna sea un trastorno de tan mal pronóstico es la pérdida de la autorregulación como consecuencia de que la pared arterial está expuesta de forma continua a presión arterial extremadamente alta. Los estudios anatómopatológicos de la pared vascular ponen de manifiesto que se produce una proliferación de mioíntima y una necrosis fibrinoide. La gravedad de la respuesta proliferativa es paralela a la gravedad y duración de la exposición a la presión arterial elevada<sup>748</sup>. La necrosis fibrinoide es indicativa del espasmo y la dilatación forzada de las arteriolas pequeñas. La fuga de líquido hacia el espacio extracelular se asocia a hemorragias pequeñas y, naturalmente, a lesiones de órganos diana<sup>748</sup>.

El trastorno más peligroso que se asocia a la hipertensión en fase maligna es la encefalopatía hipertensiva<sup>745,747</sup>. Se asocia a alteraciones irreversibles de la función neurológica y puede incluir cefalea, alteración del estado mental y deterioro visual. Este trastorno se asocia también a un deterioro de la función renal, al que se ha atribuido importancia pronóstica, con una asociación de las formas más graves de insuficiencia renal a una reducción de la esperanza de vida, a pesar de un tratamiento inmediato y efectivo de la hipertensión. En algunos pacientes se produce una lesión renal irreversible que requiere terapia sustitutiva renal a base de diálisis permanente. La hipertensión en fase maligna se asocia también a hemólisis, fragmentación eritrocitaria y signos de coagulación intravascular diseminada.

Si no se trata, el pronóstico de la hipertensión maligna es muy malo, de tal manera que un 50% de los pacientes afectados fallecen en un plazo de 12 meses<sup>254,749</sup>. Sin embargo, tras la instauración de programas de tratamiento efectivos, la incidencia de estos problemas iniciales ha disminuido<sup>750,751</sup>. La supervivencia es mejor y ello refleja no sólo la mejora del control de la presión arterial, sino también una buena identificación de las causas secundarias y una disponibilidad mucho más amplia de servicios como la diálisis y el trasplante renal.

La hipertensión en fase maligna debe considerarse una emergencia hipertensiva. Puede utilizarse medicación oral si la presión arterial responde a ella, estableciendo como objetivo llevar la presión arterial diastólica a un valor < 100-110 mmHg en un plazo de 24 h.

## 8. TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS (TABLA 29)

### 8.1. Fármacos hipolipemiantes

Varios ensayos aleatorizados de prevención secundaria y primaria han permitido analizar el efecto de las intervenciones hipolipemiantes con estatinas<sup>752-754</sup>. Aunque los datos epidemiológicos indican que la concentración sérica de colesterol presenta una estrecha asociación con los episodios coronarios pero no con el ictus<sup>755</sup>, las estatinas han resultado eficaces para prevenir tanto los episodios coronarios como los cerebrovasculares, y la prevención de ambos trastornos es similar en pacientes hipertensos y normotensos<sup>752-754</sup>. En el ensayo aleatorizado más amplio realizado hasta el momento con una estatina, el Heart Protection Study<sup>756</sup>, la administración de simvastatina a pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida redujo

**TABLA 29. Declaración de toma de postura: tratamiento de los factores de riesgo asociados**

#### Fármacos hipolipemiantes

- En todos los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus tipo 2 debe considerarse la conveniencia de un tratamiento con estatinas, destinado a alcanzar concentraciones séricas de colesterol total y colesterol de las LDL, respectivamente, < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) y < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), y, si es posible, inferiores
- En los pacientes hipertensos sin una enfermedad cardiovascular manifiesta pero con un riesgo cardiovascular elevado (riesgo de episodios a 10 años  $\geq$  20%), debe considerarse también la conveniencia de un tratamiento con estatinas incluso si los valores basales de colesterol total y colesterol de las LDL en suero no están elevados

#### Tratamiento antiagregante plaquetario

- Debe prescribirse un tratamiento antiagregante plaquetario, en especial con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, a los pacientes hipertensos con episodios cardiovasculares previos, siempre que no haya excesivo riesgo de hemorragia

Debe considerarse también la conveniencia de utilizar ácido acetilsalicílico a dosis bajas en los pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular si tienen más de 50 años, presentan un aumento moderado de la creatinina sérica o tienen un riesgo cardiovascular elevado. En todas estas situaciones, se ha demostrado que la relación beneficio/riesgo de esta intervención (reducción de los infartos de miocardio superior al riesgo de hemorragia) es favorable

- Para reducir al mínimo el riesgo de ictus hemorrágico, el tratamiento antiagregante plaquetario debe iniciarse tras haber alcanzado un control de la PA

#### Control de la glucemia

- El control efectivo de la glucemia es de gran importancia en los pacientes con hipertensión y diabetes
- En estos pacientes, el tratamiento de la diabetes con dieta y medicación debe tener como objetivo reducir la glucosa plasmática en ayunas a valores  $\leq$  6 mmol/l (108 mg/dl) y la hemoglobina glucosilada a < 6,5%

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

notablemente los episodios cardíacos y cerebrovasculares, en comparación con placebo. Los efectos se pusieron de manifiesto en la subpoblación hipertensa (el 41% de la cohorte total) con independencia del tipo de tratamiento antihipertensivo utilizado. Se obtuvieron resultados similares con pravastatina en los pacientes ancianos del estudio PROSPER<sup>757</sup>, en el que un 62% eran hipertensos. Se observó también una prevención efectiva con otra estatina, atorvastatina, en pacientes con antecedentes de un ictus previo<sup>758</sup>. Así pues, en pacientes de edades  $\geq 80$  años con enfermedad cardiovascular establecida, como una enfermedad coronaria, una enfermedad arterial periférica, un ictus previo o una diabetes de larga evolución (al menos 10 años), debe utilizarse una estatina. En todos estos pacientes, el objetivo del colesterol total y cLDL en suero debe establecerse, respectivamente, en  $< 4,5$  mmol/l (175 mg/dl) y  $< 2,5$  mmol/l (100 mg/dl) y cabe considerar también establecer como objetivos cifras más bajas, es decir,  $< 4$  y  $< 2$  mmol/l (155 y 80 mg/dl).

En 2 ensayos, el ALLHAT y el ASCOT, se han evaluado los efectos favorables del uso de estatinas específicamente en pacientes con hipertensión. En el ALLHAT, la administración de 40 mg/día de pravastatina a 10.000 pacientes hipertensos (dos tercios de los cuales tenían una enfermedad vascular establecida) redujo las concentraciones séricas de colesterol total y cLDL (en un 11 y un 17%, respectivamente) en comparación con la asistencia habitual, pero no tuvo un efecto significativo en la enfermedad coronaria, el ictus y la mortalidad por todas las causas<sup>759</sup>. En cambio, en el ASCOT<sup>760</sup>, la administración de 10 mg/día de atorvastatina a más de 10.000 pacientes hipertensos con factores de riesgo cardiovascular adicionales y un colesterol sérico total  $< 6,5$  mmol/l redujo el colesterol sérico total en un 19,9% en comparación con placebo. Esto se asoció a un efecto beneficioso sustancial tanto en lo relativo a los episodios cardiovasculares totales (reducción del 36%) como en lo relativo al ictus (reducción del 27%). El efecto beneficioso observado en el ensayo ASCOT, en comparación con la ausencia de beneficio en el ALLHAT, puede depender de la mayor diferencia relativa de colesterol total y cLDL alcanzada en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo control.

A la vista de los resultados del ensayo ASCOT<sup>760</sup>, parece razonable considerar la posible conveniencia de un tratamiento con estatinas en los pacientes hipertensos de menos de 80 años que presentan un riesgo estimado de enfermedad cardiovascular a 10 años  $\geq 20\%$  o un riesgo de muerte cardiovascular (según el modelo SCORE) del 5% o superior. Existen estudios que indican que el efecto beneficioso de la administración de estatinas en pacientes hipertensos puede incluir una cierta reducción de la presión arterial<sup>761</sup>, aunque en los ensayos ASCOT<sup>760</sup> y PHYLLIS<sup>390</sup>, la adición de una estatina al tratamiento antihipertensivo no se acompañó

de un efecto adicional claro de reducción de la presión arterial. Los valores establecidos como objetivo deben ser concentraciones séricas de colesterol total y cLDL, respectivamente,  $< 5$  mmol/l (190 mg/dl) y  $< 3$  mmol/l (115 mg/dl). La mayoría de los pacientes alcanzarán estos objetivos con el empleo de una estatina a dosis apropiadas, en combinación con medidas no farmacológicas. En los pacientes que no alcanzan los objetivos o cuyas concentraciones de cHDL o triglicéridos continúan siendo anormales (p. ej.,  $< 1$  mmol/l,  $> 2,3$  mmol/l, respectivamente), puede estar indicada la adición de ezetimiba<sup>762</sup> u otros tratamientos, así como la remisión a un servicio especializado.

## 8.2. Tratamiento antiagregante plaquetario

Se ha demostrado que el tratamiento antiagregante plaquetario, y en particular el de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (es decir, 75-100 mg/día), reduce el riesgo de ictus y/o infarto de miocardio en diversas poblaciones, que van desde los individuos de mediana edad asintomáticos y de riesgo cardiovascular bajo hasta los pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida<sup>763</sup>. El riesgo de un episodio vascular grave se reduce en aproximadamente un 25%. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico a dosis bajas hace que aumente a aproximadamente el doble el riesgo de hemorragias extracraneales mayores. En los pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida que toman ácido acetilsalicílico a dosis bajas, el número de individuos en los que se evitaría cada año un episodio vascular grave compensa sobradamente el número de problemas hemorrágicos mayores<sup>764,765</sup>. No está claro que los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico superen a los riesgos de hemorragia en los individuos de menor riesgo. Así pues, la decisión de añadir un tratamiento con ácido acetilsalicílico en los pacientes hipertensos debe tomarse en función del riesgo cardiovascular total y/o la presencia de lesiones de órganos. Se ha obtenido una evidencia relativa a los efectos beneficiosos y posibles efectos nocivos de la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en pacientes hipertensos en el estudio HOT<sup>311</sup>. En general, el estudio mostró una reducción del 15% en los episodios cardiovasculares mayores, y una reducción del 36% en los infartos agudos de miocardio, sin efectos sobre los ictus y sin aumento del riesgo de hemorragia intracerebral, pero se asoció a un aumento del 65% en el riesgo de episodios hemorrágicos mayores. Sin embargo, los análisis de subgrupos de los datos del HOT<sup>764</sup> identificaron subgrupos de pacientes hipertensos en los que es probable un beneficio absoluto superior al daño causado. Los pacientes con una creatinina sérica  $> 115$   $\mu\text{mol/l}$  ( $> 1,3$  mg/dl) presentaron una reducción de los episodios cardiovasculares y los infartos de miocardio significativamente superior ( $-13$  y  $-7$  episodios/1.000 pacientes-años)

mientras que el riesgo de hemorragia no aumentó de manera significativa. Se observó también un balance favorable entre los efectos beneficiosos y los negativos de ácido acetilsalicílico en los pacientes con un riesgo general basal más alto y una presión arterial sistólica y diastólica basal más alta (efecto beneficioso de  $-3,1$  a  $-3,3$  episodios cardiovasculares/1.000 pacientes-años frente a efecto nocivo de  $1$  a  $1,4$  hemorragias/1.000 pacientes-años), mientras que en los hipertensos con menos riesgo basal el efecto nocivo del ácido acetilsalicílico contrarrestaba los efectos beneficiosos. Estas observaciones están en línea con las de varios metaanálisis de estudios de prevención primaria, en los que se incluyó también a pacientes no hipertensos<sup>766-769</sup>, y con los resultados recientes del Women Prevention Study en una cohorte amplia de participantes de muy bajo riesgo, en los que se observó un pequeño beneficio neto de ácido acetilsalicílico<sup>766</sup>. En consecuencia, los tratamientos con ácido acetilsalicílico a dosis bajas tienen una relación beneficio/riesgo favorable tan sólo si se administran a pacientes situados por encima de un determinado umbral de riesgo cardiovascular total (un 15-20% en 10 años). Esto es lo que ocurre en los pacientes hipertensos con un aumento moderado de la creatinina sérica, los pacientes hipertensos de edad  $\geq 50$  años con un riesgo cardiovascular total alto o muy alto o con unos valores de presión arterial iniciales más altos. Conviene resaltar que en el estudio HOT el empleo de ácido acetilsalicílico a dosis bajas no interfirió en el efecto de reducción de la presión arterial del tratamiento antihipertensivo concomitante<sup>770</sup>. Los efectos beneficiosos se observaron en pacientes con un control efectivo de la presión arterial (prácticamente todos los pacientes presentaban una presión arterial diastólica  $\leq 90$  mmHg) y es posible que este control explique que se evitara el incremento de hemorragias intracerebrales observado en algunos estudios<sup>311,765,766-769</sup>. Así pues, parece razonable señalar que, en los individuos hipertensos de riesgo alto o muy alto, debe introducirse el tratamiento con ácido acetilsalicílico tan sólo cuando se ha alcanzado un control efectivo de la presión arterial.

### 8.3. Control de la glucemia

La diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa son los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>771-773</sup>. Como se ha mencionado en el apartado 7.2, la hipertensión es frecuente en la diabetes mellitus tipo 2 y los pacientes hipertensos y diabéticos presentan un notable aumento del riesgo cardiovascular total. Además, la hipertensión en sí se asocia a un aumento al doble del riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>774</sup>. El control efectivo de la glucemia es de gran importancia en los pacientes con hipertensión o diabetes. En el estudio UKPDS, los pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 obtuvieron un efecto bene-

ficioso con el control intensivo de la glucemia, principalmente en cuanto a las complicaciones microvasculares<sup>775</sup>. Sin embargo, otros estudios han mostrado que las intervenciones más intensivas en cuanto a estilo de vida o medicación para normalizar la alteración del metabolismo de la glucosa protegen igualmente bien frente a las complicaciones macrovasculares<sup>776-778</sup> y el seguimiento del EDIC ha demostrado recientemente que esto es así al menos en los diabéticos de tipo 1<sup>779</sup>. Hay relación directa entre las complicaciones macrovasculares y microvasculares y la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) media, sin que haya indicio alguno de que exista un umbral para los valores de HbA<sub>1c</sub> por debajo del cual el riesgo deje de disminuir<sup>778,780</sup>. Según las Guías para el tratamiento de la diabetes, los objetivos del tratamiento se establecen en un valor  $\leq 6$  mmol/l (108 mg/dl) para la concentración plasmática preprandial de glucosa (media de varias determinaciones) y en un valor inferior al 6,5% para la HbA<sub>1c</sub><sup>168,781</sup>. Dado el efecto conocido de los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores beta en el metabolismo de la glucosa, el uso de estos fármacos antihipertensivos en pacientes con intolerancia a la glucosa puede requerir un empleo más temprano y más intenso de medicación antidiabética<sup>316,331</sup>. Se dispondrá de más información sobre los efectos beneficiosos cardiovasculares de un control estricto de la glucosa cuando se completen 2 ensayos aleatorizados a gran escala que se están realizando en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el ACCORD ([www.accord-trial.org](http://www.accord-trial.org)) y el ADVANCE<sup>782</sup>, en los que se examinan también los efectos protectores adicionales de un control estricto de la presión arterial.

## 9. DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS FORMAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN

Se puede identificar una causa específica de elevación de la presión arterial en una pequeña proporción de los pacientes adultos con hipertensión. Puede realizarse una detección sistemática sencilla de formas secundarias de hipertensión mediante la historia clínica, la exploración física y las exploraciones complementarias habituales. Además, la elevación intensa de la presión arterial, el inicio o agravamiento súbitos de la hipertensión y el hecho de que la presión arterial responda mal al tratamiento farmacológico señalan a una forma secundaria de hipertensión. En estos casos, pueden llegar a ser necesarias técnicas diagnósticas específicas, como las que se describen a continuación.

### 9.1. Enfermedad del parénquima renal

La enfermedad del parénquima renal es la causa más frecuente de hipertensión secundaria. La detección de masas abdominales altas bilaterales a la exploración física concuerda con enfermedad renal poliquística y debe motivar una ecografía abdominal. Ésta ha



sustituido actualmente casi por completo a la urografía intravenosa para la exploración anatómica del riñón. Mientras que la urografía intravenosa requiere la inyección de un medio de contraste que puede ser nefrotóxico, la ecografía es una técnica no invasiva y aporta todos los datos anatómicos necesarios acerca del tamaño y la forma renales, el grosor de la cortical, la obstrucción de la vía urinaria y las masas renales<sup>783</sup>. Las determinaciones de proteínas, eritrocitos y leucocitos en la orina y de la concentración de creatinina sérica son las pruebas funcionales adecuadas para la detección de una enfermedad del parénquima renal<sup>784,785</sup>. Estas pruebas deben realizarse en todos los pacientes con hipertensión (véase el apartado 3.4). Puede descartarse la enfermedad del parénquima renal si el análisis de orina y la concentración sérica de creatinina son normales en determinaciones repetidas. La presencia de eritrocitos y leucocitos debe confirmarse mediante el examen microscópico de la orina. Si las pruebas de detección de la hipertensión causada por una enfermedad del parénquima renal son positivas, deberá aplicarse un estudio diagnóstico detallado de la enfermedad renal.

## 9.2. Hipertensión vasculorrenal

La hipertensión vasculorrenal es la segunda causa más frecuente de hipertensión secundaria, y su prevalencia es de aproximadamente un 2% de los pacientes adultos con elevación de la presión arterial cuando se evalúa en centros especializados<sup>786</sup>. Es producida por una o varias estenosis de las arterias extrarrenales, que en la población anciana son a menudo de carácter aterosclerótico. La displasia fibromuscular explica hasta un 25% del total de casos, y es la variedad más frecuente en los adultos jóvenes. La hipertensión de inicio o agravamiento súbitos y los valores elevados de la presión arterial que son cada vez más difíciles de tratar señalan a este trastorno. Los signos de estenosis arterial renal son la presencia de un soplo abdominal con lateralización, la hipopotasemia y la reducción progresiva de la función renal. Sin embargo, estos signos no están presentes en muchos pacientes con hipertensión vasculorrenal. La determinación del diámetro longitudinal del riñón mediante ecografía puede utilizarse como técnica de detección. Sin embargo, la diferencia de más de 1,5 cm de longitud entre los dos riñones, que generalmente se considera diagnóstica de la estenosis arterial renal, sólo se da en un 60-70% de los pacientes con hipertensión vasculorrenal<sup>787</sup>. La ecografía Doppler color permite con frecuencia la detección de la estenosis de la arteria renal, en especial cuando ésta se encuentra cerca del origen del vaso<sup>788</sup>. Además, permite determinar el índice de resistencia que puede tener valor predictivo respecto a los resultados de una angioplastia e implantación de *stents*. Hay evidencias que indican que el estudio diagnóstico de los vasos re-

nales mediante angiografía de resonancia magnética con contraste de gadolinio, tridimensional, aguantando la espiración, es el método diagnóstico de elección para la hipertensión vasculorrenal<sup>789</sup>. Otra técnica de imagen con una sensibilidad similar es la TC en espiral, que, sin embargo, requiere la aplicación de medios de contraste y el uso de dosis de rayos X relativamente elevadas. Cuando haya una sospecha clara de estenosis arterial renal, debe realizarse una angiografía de sustracción digital intraarterial para confirmarla. Este método invasivo continúa siendo el patrón de referencia para la detección de la estenosis arterial renal. La determinación del cociente de renina en vena renal requiere múltiples cateterismos y su invasividad y complejidad no se ven compensadas por un grado aceptable de sensibilidad o especificidad. Por consiguiente, no puede recomendarse como técnica de detección sistemática.

El tratamiento de los pacientes con hipertensión vasculorrenal es una cuestión controvertida, debido al escaso número de ensayos clínicos a gran escala, con variables de valoración clínica y de larga duración en los que se han comparado diversos enfoques terapéuticos, y a la dificultad de predecir la respuesta de presión arterial a las intervenciones de revascularización renal en pacientes individuales<sup>786</sup>. Sin embargo, los datos existentes justifican las siguientes recomendaciones: *a)* la hipertensión resistente (es decir, la presión arterial elevada a pesar de la administración de al menos 3 fármacos, incluido un diurético, a dosis suficientes) y la reducción progresiva de la función renal constituyen una indicación para la revascularización; *b)* aunque hay opiniones diferentes, la revascularización quirúrgica se realiza actualmente con menor frecuencia y está siendo sustituida progresivamente por la angioplastia<sup>790</sup>; *c)* la angioplastia sola es el tratamiento de elección para la displasia fibromuscular, en la que esta técnica va seguida de un porcentaje elevado de éxitos terapéuticos, es decir, de normalización persistente de la presión arterial o de una reducción con valores que responden mejor al tratamiento farmacológico<sup>787,791</sup>; el porcentaje de éxitos es inferior en la enfermedad aterosclerótica, que comporta una mayor incidencia de reestenosis<sup>791</sup>, aunque éstas pueden reducirse con la implantación de *stents*, que actualmente se añaden de manera casi sistemática a la angioplastia en las estenosis vasculorrenales de carácter aterosclerótico, y *d)* el tratamiento médico se ha comparado con la angioplastia en diversos ensayos<sup>792-794</sup>, cuyo metaanálisis ha mostrado una ventaja modesta pero significativa de la angioplastia<sup>795</sup>. Sin embargo, los resultados de esta intervención dependen en gran medida de la pericia y la experiencia del médico, y el tratamiento médico continuará siendo de capital importancia en los pacientes con una enfermedad vasculorrenal aterosclerótica. Ese tratamiento debe considerarse la opción preferible cuando la función renal está conservada,

puede obtenerse un control de la presión arterial, la estenosis arterial renal no es muy intensa o hay unos antecedentes prolongados (p. ej., > 10 años) de hipertensión. Dado el alto riesgo de progresión de las lesiones ateroscleróticas, su tratamiento incluye modificaciones intensas del estilo de vida, ácido acetilsalicílico a dosis bajas, estatinas y múltiples fármacos antihipertensivos. Debe utilizarse un diurético tiazídico a las dosis apropiadas y un antagonista del calcio, con la posible adición de un bloqueador de la renina-angiotensina, excepto en presencia de una estenosis arterial renal bilateral. Este tratamiento puede reducir la presión arterial en la mayoría de los pacientes con enfermedad vasculorrenal. El principal riesgo es el deterioro agudo de la función renal y el aumento de la creatinina sérica a causa de una reducción notable de la presión de perfusión más allá del lugar de la estenosis. Esto es más frecuente cuando se utiliza un bloqueador del sistema renina-angiotensina, pero la alteración de la creatinina sérica suele revertirse cuando se retira el tratamiento.

### 9.3. Feocromocitoma

El feocromocitoma es un estado hipertensivo secundario muy poco frecuente (un 0,2-0,4% del total de casos de presión arterial elevada), que tiene una incidencia anual estimada de 2-8 casos por millón de habitantes<sup>796</sup>. Puede ser hereditario o adquirido. Se produce hipertensión en alrededor del 70% de los casos de feocromocitoma, que puede ser estable o paroxística (es decir, manifestada por síntomas como cefalea, sudoración, palpitaciones o palidez) en proporciones aproximadamente iguales. El diagnóstico se basa en la demostración de un aumento de las catecolaminas o sus metabolitos en plasma o en orina. Puede confirmarse con pruebas farmacológicas que deben preceder a la realización de exploraciones de imagen funcionales diseñadas para localizar el tumor. La prueba que alcanza una mayor sensibilidad (un 97-98%) es la determinación de las metanefrinas libres en plasma, junto con el fraccionamiento de las metanefrinas en orina. Sin embargo, puesto que la determinación de las metanefrinas libres en plasma no es una prueba generalmente disponible para el diagnóstico sistemático, la determinación del fraccionamiento urinario de metanefrinas y catecolaminas urinarias continúa siendo el método diagnóstico de elección<sup>797</sup>. Los valores muy altos no requieren otras pruebas<sup>798</sup>. En cambio, cuando los valores plasmáticos o urinarios presentan solamente una elevación modesta, aunque se tenga una clara sospecha clínica de feocromocitoma, pueden realizarse pruebas de estimulación o supresión con glucagón o clonidina, respectivamente, aunque si los resultados de las pruebas bioquímicas están en el límite de la normalidad (y dada la especificidad limitada de las respuestas a las pruebas farmacológicas), muchos clínicos prefieren pasar directamente a los métodos de diagnós-

tico por la imagen<sup>799</sup>. La prueba de glucagón debe realizarse después de que el paciente haya sido tratado de manera efectiva con un antagonista de los receptores alfaadrenérgicos, con objeto de prevenir una elevación importante de la presión arterial tras la inyección de la hormona. La prueba de supresión con clonidina se considera negativa cuando hay una reducción notable de las catecolaminas plasmáticas<sup>800</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico de feocromocitoma, es obligada la localización del tumor<sup>801</sup>. El 95% de ellos se encuentra en las glándulas suprarrenales o cerca de ellas y, puesto que a menudo se trata de tumores grandes, a veces se puede detectarlos mediante ecografía. Sin embargo, las técnicas más sensibles (98-100%) son la TC y, especialmente, la RM que, sin embargo, tiene baja especificidad (50%). Como complemento a una TC o una RM, la gammagrafía con metayodobenzilguanidina puede ser útil para localizar feocromocitomas situados fuera de las glándulas suprarrenales, así como las metástasis del 10% de feocromocitomas que son de carácter maligno, o puede confirmar funcionalmente los feocromocitomas localizados mediante TC o RM. Hay varios trastornos familiares que se asocian a un aumento de la incidencia de feocromocitomas; entre ellos se encuentran la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y la neurofibromatosis tipo 1. Los paragangliomas familiares se agrupan también con el feocromocitoma. Por consiguiente, se recomienda ofrecer pruebas genéticas a los pacientes y sus familiares, en especial si el feocromocitoma se asocia a síndromes hereditarios. Hasta la fecha, se han descrito mutaciones de la línea germinal en 5 genes que dan lugar a trastornos familiares asociados a feocromocitomas<sup>802</sup>. El tratamiento definitivo requiere la extirpación del tumor. Previamente, debe realizarse una preparación adecuada del paciente. Ello requiere la introducción de un bloqueador de los receptores adrenérgicos alfa y, después de un tratamiento suficiente con este fármaco, pueden introducirse bloqueadores beta. A continuación puede practicarse la extirpación quirúrgica, que en la actualidad se realiza a menudo laparoscópicamente, aunque después de una reposición adecuada de líquidos. Esto es necesario porque la exposición prolongada al feocromocitoma causa natriuresis por presión y venoconstricción, con marcada depleción de volumen.

### 9.4. Aldosteronismo primario

El aldosteronismo primario se ha convertido en un tema controvertido en el tratamiento de la hipertensión en los últimos años. Ello se debe a que la prevalencia varía entre un 1 y un 11% en distintos estudios de pacientes con hipertensión primaria no seleccionados<sup>803,804</sup>. Como método de detección sistemática, se considera importante la determinación de las concen-

traciones séricas de potasio, pero tan sólo un reducido número de pacientes presentarán hipopotasemia en una fase temprana de la enfermedad<sup>805,806</sup>. El 30% de los casos de aldosteronismo primario se debe a adenomas suprarrenales, que son más frecuentes en las mujeres y más raros en los niños. El 70% de los casos los causa una hiperplasia suprarrenal y son muy poco comunes los de carcinoma suprarrenal y del trastorno autosómico dominante denominado aldosteronismo reparable con glucocorticoides<sup>806</sup>. El perfil de presión arterial consiste en una elevación moderada o intensa que es resistente al tratamiento. La hipertensión reparable con glucocorticoides aparece al comienzo de la vida y generalmente en la infancia. El aldosteronismo primario se ha asociado a feocromocitomas, hiperparatiroidismo y acromegalia. Se ha señalado<sup>807</sup> que solamente en los pacientes con una hipopotasemia no provocada o con una hipertensión realmente resistente debe evaluarse un posible aldosteronismo primario. Debe sospecharse este trastorno en la hipertensión resistente y en la hipopotasemia no provocada. Puede confirmarse mediante una prueba de supresión con fludrocortisona (falta de reducción de la aldosterona plasmática por debajo de su valor umbral con 4 días de administración de la hormona) y con la determinación de la aldosterona y la renina en condiciones estandarizadas<sup>808</sup>. En los últimos años ha habido una tendencia a la determinación del cociente aldosterona/renina<sup>809</sup>. Sin embargo, la aldosterona puede ser alta o la renina puede ser baja en individuos ancianos o pacientes de raza negra. Además, se observa un cociente aldosterona/renina elevado en la enfermedad renal crónica, en la que un potasio elevado estimula la liberación de aldosterona, y en el caso de mutaciones genéticas infrecuentes que causan un aumento de las concentraciones de aldosterona. En un metaanálisis llevado a cabo con 19 estudios que incluían a 10.396 pacientes, hubo una variación elevada del cociente aldosterona/renina. Se observaron cocientes altos en un 5,5-39% de los pacientes, pero sólo se estableció la presencia de adenomas en un 0-6,5% de los individuos<sup>810</sup>. Así pues, hay controversia respecto a la utilidad de estas determinaciones. Las exploraciones de imagen de las glándulas suprarrenales se realizan actualmente con el empleo de TC, RM o técnicas radioisotópicas basadas en el colesterol marcado radiactivamente. Sin embargo, los adenomas observados en la TC o la RM pueden deberse de hecho a una hiperplasia. Es probable que los resultados falsamente positivos sean relativamente frecuentes, ya que se describe una hiperplasia nodular de la zona glomerulosa incluso en caso de adenoma funcional, y los adenomas observados pueden ser de hecho no funcionantes<sup>811</sup>. Esto significa que, si se utilizan técnicas de imagen, puede que haya que complementarlas con la obtención de muestras venosas suprarrenales. Algunos estudios indican que, a menos que se utilice esta técnica, partiendo de la TC sola un 25% de

los pacientes serían tratados con una suprarrenalectomía innecesaria<sup>812</sup>. La técnica quirúrgica para la extirpación ante una sospecha de adenoma es la suprarrenalectomía laparoscópica. En las series publicadas se describe una mortalidad nula y una morbilidad mínima, con una media de estancia postoperatoria en el hospital de 2,6 días. Antes de la operación, o en caso de hiperplasia suprarrenal, se recomienda un tratamiento con un antagonista de la aldosterona, como espironolactona. Sin embargo, ésta se asocia a efectos secundarios como ginecomastia, que pueden reducir su utilidad. En este caso, se puede considerar el uso de eplerenona, aunque a las dosis recomendadas su efecto es inferior al de la espironolactona<sup>813</sup>.

### 9.5. Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing afecta a menos del 0,1% de la población general<sup>814</sup>. La hipertensión es una manifestación muy frecuente y se da en alrededor del 80% de estos pacientes, con una prevalencia del 50% cuando la enfermedad se da en niños y adolescentes. Generalmente, el hábito corporal característico del paciente señala al síndrome. La determinación de la excreción de cortisol urinario de 24 h es la prueba diagnóstica más práctica y fiable, y un valor > 110 mmol (40 µg) es clara señal de síndrome de Cushing. El diagnóstico se confirma mediante la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas durante 2 días (0,5 mg/6 h en 8 dosis) o con la prueba de supresión con dexametasona de una noche (1 mg a las 23.00 h). En la prueba de 2 días, una excreción de cortisol urinario superior a 27 mmol (10 µg)/día el día 2 indica un síndrome de Cushing. Lo mismo ocurre si la concentración plasmática de cortisol es superior a 140 mmol/l (5 µg/dl) a las 8.00 h en la prueba de una noche. Un resultado normal descarta la posibilidad de un síndrome de Cushing. Recientemente, se ha propuesto la determinación de cortisol en saliva o suero a mitad/final de la noche como método de diagnóstico más sencillo<sup>815</sup>. Es preciso utilizar otras pruebas y técnicas de imagen para diferenciar las diversas formas del síndrome.

### 9.6. Apnea obstructiva durante el sueño

La apnea obstructiva durante el sueño (AOS) se caracteriza por episodios recurrentes de cese del flujo aéreo respiratorio como consecuencia de un colapso inspiratorio de las vías respiratorias altas durante el sueño, con la consiguiente reducción de la saturación de oxígeno<sup>816</sup>. Es importante tener presente la apnea del sueño al caracterizar a los pacientes obesos, en especial los que presentan una hipertensión resistente al tratamiento farmacológico convencional<sup>736-739</sup>. Además, en los pacientes hipertensos clasificados como *non-dippers* (ausencia de reducción nocturna de la presión arterial) en los registros ambulatorios de la

presión arterial, debe investigarse la posible AOS. Los signos y síntomas consisten en somnolencia diurna, deterioro de la concentración, sueño no reparador y agitado, episodios de ahogo durante el sueño, apneas presenciadas, nicturia, irritabilidad y alteraciones de la personalidad, reducción de la libido y aumento de los accidentes de tráfico. Cuando se sospecha su presencia, debe utilizarse uno de los cuestionarios validados: la Epworth Sleepiness Scale o el Berlin Questionnaire. La polisomnografía continúa siendo el estándar de instrumento diagnóstico para valorar las alteraciones de la respiración durante el sueño. El índice de apnea-hipopnea (es decir, el número de episodios de apnea e hipopnea por hora) se utiliza como indicador de la presencia y gravedad del síndrome. Un índice de apnea-hipopnea de 5 a 15 indica una apnea leve; de 15 a 30, una apnea moderada; y  $> 30$ , una apnea grave. La AOS no tratada puede tener un efecto negativo directo en la función y la estructura cardiovasculares a través de diversos mecanismos, como la activación simpática, el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial<sup>738</sup>. El síndrome puede contribuir a producir la elevación de la presión en una gran parte de los pacientes hipertensos<sup>817,818</sup>, con un efecto presor que posiblemente se genere por un deterioro de la regulación cardiovascular refleja y la disfunción endotelial<sup>819</sup>. La pérdida de peso en individuos obesos los mejora del síndrome, al igual que ocurre con el empleo de equipos de respiración con presión positiva.

### 9.7. Coartación de aorta

La coartación de aorta es una forma muy poco frecuente de hipertensión que se da en los niños y los adultos jóvenes. El diagnóstico suele ser evidente a la exploración física. Se ausculta un soplo mesosistólico que puede pasar a ser continuo con el paso del tiempo, sobre la parte anterior del tórax y también en la espalda. El pulso femoral está ausente o retardado respecto al pulso radial. Se observa hipertensión en las extremidades superiores al tiempo que la presión arterial es baja o indetectable en las piernas. Tras la reparación o implantación de endoprótesis, especialmente en los adultos, la hipertensión puede persistir a causa de los efectos hemodinámicos y vasculares, y muchos pacientes tienen que mantener un tratamiento antihipertensivo.

### 9.8. Hipertensión inducida por sustancias

Entre las sustancias o fármacos que pueden elevar la presión arterial se encuentran las siguientes: regaliz, anticonceptivos orales, corticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, cocaína y anfetaminas, eritropoyetina, ciclosporinas y tacrolimus. Debe preguntarse al paciente por la medicación que toma en el momento de realizar la anamnesis, y debe efectuarse una vigi-

lancia cuidadosa del uso de sustancias que puedan elevar la presión arterial.

## 10. SEGUIMIENTO (tabla 30)

Durante la fase de ajuste de dosis de los fármacos, los pacientes deben ser visitados con frecuencia (p. ej., cada 2-4 semanas), con objeto de ajustar la pauta de tratamiento elegida (aumentar la dosis del fármaco, añadir otros fármacos, reducir la dosis o retirar un fármaco) en función de la presión arterial alcanzada o de la aparición de efectos secundarios. En esta fase, el ajuste de dosis y la consecución del objetivo pueden verse facilitados enseñando al paciente la forma de determinar por sí mismo la presión arterial en el domicilio. Una vez alcanzados los objetivos del tratamiento, incluida la obtención de la presión arterial pretendida y el control de todos los factores de riesgo corregibles, la frecuencia de las visitas puede reducirse considerablemente. Los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo y grados leves de elevación de la presión arterial pueden ser visitados cada 6 meses, mientras que los pacientes con una presión arterial inicial más alta o con un riesgo cardiovascular alto o muy alto deben ser examinados con más frecuencia. También son necesarias

### TABLA 30. Seguimiento de los pacientes

---

El ajuste para el control de la presión arterial (PA) requiere visitas frecuentes para modificar la pauta de tratamiento en relación con los cambios de PA y con la aparición de efectos secundarios. Una vez alcanzado el objetivo de PA, la frecuencia de las visitas puede reducirse considerablemente. Sin embargo, no es recomendable un intervalo excesivamente amplio entre las visitas, ya que ello dificulta una buena relación médico-paciente, que es crucial para que éste cumpla el tratamiento.

Los pacientes de bajo riesgo o con hipertensión de grado 1 pueden ser visitados cada 6 meses y el empleo de determinaciones domiciliarias de la PA regulares puede ampliar este intervalo. Las visitas deben ser más frecuentes en los pacientes de riesgo alto o muy alto. Lo mismo ocurre con los pacientes en que se utiliza solamente un tratamiento no farmacológico, debido a que la respuesta antihipertensiva es muy diversa y el cumplimiento es escaso al utilizar estas intervenciones.

Las visitas de seguimiento deben tener como objetivo mantener el control de todos los factores de riesgo reversibles, así como revisar el estado de las lesiones de órganos. Dado que los cambios inducidos por el tratamiento en la masa ventricular izquierda y el grosor de la pared de la arteria carótida son lentos, no hay motivos para realizar estas exploraciones a intervalos de menos de 1 año.

El tratamiento de la hipertensión debe mantenerse durante toda la vida, ya que en pacientes correctamente diagnosticados, el cese del tratamiento suele ir seguido de la reaparición del estado hipertensivo. Se puede intentar un ajuste con precaución para reducir la dosis del tratamiento utilizado en pacientes de bajo riesgo después de un control de la PA a largo plazo, en especial si puede aplicarse satisfactoriamente un tratamiento no farmacológico.

---

visitas de seguimiento frecuentes a los pacientes que utilizan un tratamiento no farmacológico, ya que: *a)* el cumplimiento de esta intervención es escaso<sup>500,584</sup>; *b)* la respuesta de presión arterial es diversa<sup>820</sup>, y *c)* este tratamiento requiere un refuerzo, y en caso de fracaso, la administración oportuna de medicación.

La determinación ambulatoria de la presión arterial puede permitir ampliar los lapsos entre las visitas, y puede simplificarse en mayor medida el programa de visitas de seguimiento gracias a las nuevas tecnologías como la teletransmisión de los valores de presión arterial ambulatoria a la consulta del médico, con la que se ha demostrado una mejora de la adhesión del paciente al tratamiento<sup>821</sup>. Sin embargo, en general no es aconsejable que las visitas de seguimiento se realicen a intervalos excesivamente largos, puesto que el tratamiento depende de manera crucial de una buena relación médico-paciente, y las visitas frecuentes ayudan a mantenerla. Si no se alcanzan los objetivos de presión arterial en un plazo de 6 meses o se pierde un control que anteriormente era bueno, se debe considerar la consulta a un especialista o una clínica especializada de hipertensión. Aunque se reconoce que ello plantea dificultades considerables, el seguimiento puede aprovechar la valoración periódica de las lesiones de órganos, puesto que su regresión o falta de progresión tiene implicaciones pronósticas favorables (véase el apartado 4.5). No puede establecerse una pauta temporal definida, pero es útil recordar que cabe prever cambios inducidos por el tratamiento en la excreción urinaria de proteínas en un plazo de semanas<sup>473</sup>, mientras que los cambios de la hipertrofia ventricular izquierda no suelen apreciarse antes de un año, con una cierta modificación adicional posterior<sup>357</sup>. La suspensión del tratamiento en pacientes con un diagnóstico correcto de hipertensión suele seguirse, antes o después, de una reaparición de los elevados valores de presión arterial previos al tratamiento. No obstante, tras un control prolongado de la presión arterial puede intentarse una reducción progresiva cuidadosa de la dosis o el número de fármacos utilizados, en especial en los pacientes que cumplen estrictamente las medidas de estilo de vida. Esto puede hacerse porque el control de la presión arterial puede revertir, al menos en parte, las alteraciones vasculares anatómicas (es decir el remodelado arteriolar) que ayudan a mantener la presión arterial en valores elevados con una base estructural<sup>476</sup>. Sin embargo, los intentos de reducir escalonadamente el tratamiento deben ser prudentes y deben acompañarse de una supervisión continuada de los valores de presión arterial, preferiblemente con una monitorización domiciliaria.

## 11. APLICACIÓN DE LAS GUÍAS

Reducción de la distancia entre las recomendaciones de los expertos y el mal control de la presión arterial en la práctica médica

### TABLA 31. Cómo mejorar el cumplimiento del tratamiento

---

Informar al paciente sobre el riesgo de la hipertensión y el beneficio de un tratamiento efectivo
Proporcionar instrucciones escritas y orales claras acerca del tratamiento
Ajustar la pauta de tratamiento al estilo de vida y las necesidades del paciente
Simplificar el tratamiento mediante la reducción, si es posible, del número de medicamentos diarios
Involucrar a la pareja o la familia del paciente en la información sobre la enfermedad y los planes de tratamiento
Utilizar la determinación domiciliaria de la presión arterial por el propio paciente y estrategias conductuales como sistemas recordatorios
Prestar mucha atención a los efectos secundarios (aun cuando sean sutiles) y estar dispuesto a cambiar las dosis o tipos de fármacos en caso necesario
Dialogar con el paciente respecto a la adhesión y estar informado de sus problemas
Proporcionar un sistema de apoyo fiable y unos precios asequibles

---

A pesar de la evidencia abrumadora de que la hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular importante y que las estrategias de reducción de la presión arterial reducen sustancialmente el riesgo, los estudios realizados en varios continentes, así como en diversos países europeos<sup>822</sup>, indican de manera uniforme lo siguiente: *a)* una parte apreciable de los individuos hipertensos no saben que lo son o, si lo saben, no se tratan<sup>605,823</sup>, y *b)* rara vez se alcanzan los objetivos de presión arterial, con independencia de que se prescriba tratamiento o no y de que los pacientes tengan seguimiento por especialistas o médicos generales<sup>824,825</sup>. El control de la presión arterial sistólica es especialmente infrecuente, y los valores más bajos (< 130 mmHg) recomendados en los diabéticos y los pacientes de muy alto riesgo sólo se alcanzan de manera casi excepcional<sup>825</sup>. Esto explica que la presión arterial elevada continúe siendo una de las primeras causas de muerte y morbilidad cardiovascular en todo el mundo y en los países industrializados. También resalta la clara necesidad de ampliar a una parte más importante de la población los métodos que permiten detectar la hipertensión, así como «capturar» para un tratamiento efectivo a un número considerablemente mayor de pacientes (tabla 31).

El objetivo de estas guías es ayudar a alcanzar este objetivo. Sin embargo, la elaboración de las guías es por sí sola insuficiente para abordar el problema mencionado. Debe haber un proceso continuo de aplicación que implica educación sanitaria y auditoría. La aplicación eficaz de las guías requiere los esfuerzos concentrados de los profesionales de la medicina para apreciar su verdadero potencial. Por lo que respecta a la hipertensión, el enfoque puede diferir en diferentes

países europeos. En algunos de ellos, la prevención de la enfermedad cardiovascular, incluida la detección y el control de la hipertensión, se realiza en el ámbito de la atención primaria, bajo la responsabilidad de médicos generales y de enfermeras y otros profesionales de la salud dedicados específicamente a ello. En otros países intervienen de manera más amplia los especialistas y médicos de hospitales. Así pues, las guías emitidas por un comité de expertos internacional deben adaptarse a cada país, en función de las características culturales, las situaciones socioeconómicas y la organización de la asistencia sanitaria.

La aceptación amplia de estas guías por las sociedades y ligas de hipertensión nacionales es requisito para fomentar la aplicación del tratamiento en la práctica y mejorar la evolución de los pacientes. En este contexto, las presentes guías se han elaborado en estrecha colaboración con el Fourth Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular Disease Prevention<sup>71</sup>. Sus recomendaciones coinciden, pues, con las recomendaciones que aparecerán en las *Fourth Joint Task Force Guidelines* que se publicarán también en 2007. También es importante el hecho de que la ESH y la ESC formen parte de una plataforma de sociedades interesadas en la aplicación de la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica en el Joint Prevention Committee. Los demás miembros de esta plataforma son los siguientes: European Atherosclerosis Society, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation-Europe, WONCA-Europe (European Society of General Practice/Family Medicine), European Heart Network e International Society of Behavioural Medicine. Esta colaboración es crucial puesto que es más probable que los médicos generales acepten y utilicen unas guías cuando éstas se elaboran con la participación de sociedades que conocen.

La aplicación satisfactoria de las guías requiere un conocimiento de los obstáculos que dificultan el paso de las recomendaciones a la práctica. El primero de ellos es el conocimiento y la aceptación por parte de los médicos. El conocimiento se ve dificultado por el gran número de guías que los médicos reciben, y su duplicación por parte de demasiadas sociedades científicas, organizaciones locales u organismos de fomento de la salud. También plantean confusiones las diferencias, incluso pequeñas, en las recomendaciones, y se sospecha que algunas guías puedan estar excesivamente influidas por los sesgos científicos de los expertos o por influencias externas como las de la industria farmacéutica o los prestadores de asistencia sanitaria públicos y privados. Además, los médicos son conscientes, acertadamente, de que su tarea es tratar a individuos que a menudo son muy diferentes entre sí, mientras que las guías, necesariamente, se refieren a un trastorno médico de manera general. Se tuvo cuidadosamente en cuenta este aspecto al elaborar las guías

de ESH-ESC de 2003<sup>3</sup>, y es probable que la decisión de hacerlas ampliamente informativas y mínimamente prescriptivas haya sido una causa importante de su aceptación. Esta decisión se ha reiterado al elaborar las guías actuales.

Los obstáculos para la aplicación no derivan solamente del clínico, sino también de paciente. La adhesión a los cambios de estilo de vida y el cumplimiento a largo plazo del tratamiento con múltiples fármacos son problemas importantes. Con demasiada frecuencia, los cambios de estilo de vida se han concebido como un objeto de predicación más que como un enfoque a aplicar, y como una alternativa barata a los costes del tratamiento farmacológico, mientras a menudo es necesario un enfoque profesional costoso con la orientación de expertos en medicina conductual.

Aparte del médico y el paciente, el sistema de asistencia sanitaria en sí puede ser también un obstáculo. De hecho, los prestadores de asistencia sanitaria consideran a veces erróneamente que el tratamiento de la hipertensión es una cuestión de pocas visitas cortas, y remuneran a los médicos en consecuencia. A menudo consideran las guías como un instrumento para reducir los costes y limitar los pagos a las situaciones de alto riesgo definidas con valores de corte arbitrarios. Así pues, los encargados de la toma de decisiones y todos los responsables de la organización del sistema deben intervenir en la elaboración de un programa preventivo general.

El Comité es consciente de que, de por sí, la presentación de estas guías no puede cambiar la situación, pero sí puede ser útil como parte de una estrategia más general de medicina preventiva basada en la evidencia, en la que puede constituir:

- Un consenso entre todos los involucrados en la detección y el control de la presión arterial.
- Una base para la educación sanitaria y la formación.
- Un modelo básico para los grupos de trabajo nacionales que puedan adoptar y/o adaptar estas guías en función de las políticas sanitarias y los recursos disponibles en cada país.
- Un punto de referencia basado en la evidencia científica para identificar los instrumentos de tratamiento más apropiados para el control de la hipertensión.
- Un fundamento adecuado para fines de economía de la salud.

## APÉNDICE MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Giuseppe Mancia, Copresidente<sup>a</sup>, Guy De Backer Copresidente<sup>b</sup>, Anna Dominiczak<sup>c</sup>, Renata Cifkova<sup>d</sup>, Robert Fagard<sup>e</sup>, Giuseppe Germano<sup>f</sup>, Guido Grassi<sup>g</sup>, Anthony M. Heagerty<sup>h</sup>, Sverre E. Kjeldsen<sup>i</sup>, Stephane

Laurent<sup>†</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>k</sup>, Luis Ruilope<sup>l</sup>, Andrzej Rynkiewicz<sup>m</sup>, Roland E. Schmieder<sup>n</sup>, Harry A.J. Struijker Boudier<sup>o</sup> y Alberto Zanchetti<sup>p</sup>.

<sup>a</sup>University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milán, Italia.

<sup>b</sup>Department of Public Health, University Hospital, Gante, Bélgica.

<sup>c</sup>University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido.

<sup>d</sup>Institute for Clinical Experimental Medicine, Praga, República Checa.

<sup>e</sup>Catholic University, Lovaina, Bélgica.

<sup>f</sup>Università La Sapienza, Policlinico Umberto 1, Roma, Italia.

<sup>g</sup>Università di Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milán, Italia.

<sup>h</sup>University of Manchester, Manchester, Reino Unido.

<sup>i</sup>Ullevaal University Hospital, Oslo, Noruega.

<sup>j</sup>Pharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, París, Francia.

<sup>k</sup>Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia.

<sup>l</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España,

<sup>m</sup>Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia.

<sup>n</sup>Medizinische Klinik, University Erlangen Nurnberg, Erlangen, Alemania.

<sup>o</sup>Department of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, Países Bajos.

<sup>p</sup>Università di Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milán, Italia.

## Claves para las citas bibliográficas

CT: ensayo controlado; GL: guías/opinión de expertos; MA: metaanálisis; OS: estudio observacional; RT: ensayo aleatorizado; RV: revisión.

El texto de formación médica continuada (FMC) «Guías para el tratamiento de la hipertensión arterial» cuenta con la acreditación del European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) con 2 horas de crédito de FMC externos. Cada participante debe solicitar solamente las horas de crédito que haya dedicado realmente a la actividad formativa. El EBAC actúa según las normas de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), que es una institución de la European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento de las guías de EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han realizado una declaración de posibles conflictos de intereses que pudieran causar un sesgo en el artículo. El Comité Organizador se responsabiliza de asegurar que todos los posibles conflictos de intereses relevantes para el programa sean declarados antes de las actividades de FMC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens.* 1993;11:905-18. GL.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151-83. GL.
- Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53. GL.
- Top 10 papers published. *The Scientist.* 2005;19:26. OS.
- ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens.* 2003;21:1779-86. GL.
- Simoons ML, Van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J.* 2002;23:1148-52. GL.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74. MA.
- Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA.* 1977;237: 255-61. GL.
- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1980;140:1280-5. GL.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335:827-39. MA.
- Prospective Studies Collaboration. 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;360:1903-13. MA.
- European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000. Disponible en: [www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgr](http://www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgr). RV.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996;275:1571-6. OS.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275:1557-62. OS.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6. OS.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334:13-8. OS.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23. OS.
- Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, et al, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens.* 2007;25:73-9. OS.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003;289:2363-9. OS.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected

- major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-60. RV.
21. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens*. 1999;17 Suppl 5:S29-36. RV.
  22. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:673-80. OS.
  23. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72. MA.
  24. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989;13:392-400. OS.
  25. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-5. OS.
  26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002;20:145-51. MA.
  27. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1085-9. MA.
  28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605. GL.
  29. Pickering G. The nature of essential hypertension. London: J & A Churchill; 1961. p. 1-151. RV.
  30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, et al, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52. GL.
  31. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10. OS.
  32. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6. OS.
  33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291-7. OS.
  34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. En: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. p. 571-5.
  35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13 Suppl 1:S3-10. OS.
  36. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001;37:1256-61. OS.
  37. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1996;144:1058-65. OS.
  38. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988;116:1713-24. OS.
  39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, et al. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens*. 2006;24:837-43. OS.
  40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005;45:1072-7. OS.
  41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-90. OS.
  42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med*. 1986;15:254-73. OS.
  43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens*. 1998;16:1407-14. GL.
  44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10. GL.
  45. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7. OS.
  46. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. OS.
  47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92. GL.
  48. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull*. 1971;27:37-42. RV.
  49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-97. GL.
  50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850-70. RV.
  51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
  52. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:84-93.
  53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2004;18:453-9. OS.
  54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave ve-



- locity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-70. OS.
55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41. OS.
  56. Feringa HH, Bax JJ, Van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*. 2006;166:529-35. OS.
  57. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292:2350-6. OS.
  58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45:198-202. OS.
  59. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110:921-7. OS.
  60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, et al. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens*. 2006;24:775-81. OS.
  61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, De Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2003;16:895-9. MA.
  62. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33:44-52. OS.
  63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:2313-21. OS.
  64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J*. 1987;113:1489-94. OS.
  65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*. 2006;24:603-10. GL.
  66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA*. 1945;129:585-8. OS.
  67. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:796-800. OS.
  68. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension*. 1997;30:1267-73. OS.
  69. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*. 2007;49:40-7. OS.
  70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52. OS.
  71. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2007 [en preparación]. GL.
  72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983;53:96-104. OS.
  73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*. *J Hypertens*. 1998;16:1585-92. OS.
  74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lomachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006;47:155-61. OS.
  75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-48. GL.
  76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001;322:531-6. GL.
  77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens*. 2001;19:1755-63. OS.
  78. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press*. 1995;4:148-56. OS.
  79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens*. 2007;25:1087-94. OS.
  80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 1997;15:1493-502. OS.
  81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997;95:1464-70. OS.
  82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1997;29:22-9. OS.
  83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528-36. OS.
  84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19:1981-9. OS.
  85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 1996;55:S81-4. OS.
  86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit*. 1996;1:251-4. OS.
  87. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46. OS.
  88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory

- blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407-15. OS.
89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation.* 2005;111:1777-83. OS.
  90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens.* 2004;22:1663-6. OS.
  91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension.* 2005;46:156-61. OS.
  92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens.* 2005;19:801-7. OS.
  93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension.* 2005;45:499-504. OS.
  94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension.* 2005;45:240-5. OS.
  95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354:2368-74. RV.
  96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Riu-lope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 1998;31:712-8. OS.
  97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertens.* 1992;10:385-91. OS.
  98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens.* 1994;12:469-73. OS.
  99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension.* 1985;7:597-601. OS.
  100. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravoglia A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens.* 1995;8:311-5. OS.
  101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, et al. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 1994;12:1035-9. OS.
  102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;2:397. RV.
  103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20:2183-9. OS.
  104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24:793-801. OS.
  105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension.* 2006;47:149-54. OS.
  106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens.* 2006;19:243-50. OS.
  107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol.* 1992;70:65-8. OS.
  108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1987;75:395-400. OS.
  109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1315-22. OS.
  110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:992-6. MA.
  111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet.* 1978;1:795-7. OS.
  112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003;107:1401-6. OS.
  113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. En: Orem J, editor *Handbook of Physiology during Sleep.* New York: Academic Press; 1980. p. 1-55. RV.
  114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation.* 1995;92:3201-5. OS.
  115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation.* 2004;109:2507-10. OS.
  116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension.* 1998;32:965-71. OS.
  117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol.* 2002;89:A27-33. RV.
  118. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med.* 1989;21:429-33. OS.
  119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993;11:1133-7. OS.
  120. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation.* 2000;102:1536-41. OS.
  121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 1996;1:3-11. OS.
  122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, et al. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension.* 2007 [en prensa]. OS.
  123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol.* 1991;67:723-7. MA.
  124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens.* 1995;13:1377-90. OS.
  125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension.* 1998;32:255-9. OS.
  126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens.* 1997;10:798-803. OS.
  127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998;16:971-5. OS.
  128. Zamke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management

- strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens.* 1997;10:58-67. OS.
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Larragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988;259:225-8. OS.
  130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension.* 1998;31:1185-9. OS.
  131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2:695-8. OS.
  132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension.* 1987;9:209-15. OS.
  133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:846-53. OS.
  134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:508-15. OS.
  135. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation.* 1998;98:1892-7. OS.
  136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation.* 2000;102:1139-44. OS.
  137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004;291:1342-9. OS.
  138. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension.* 2005;45:203-8. OS.
  139. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation.* 2001;104:1385-92. OS.
  140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens.* 2002;20:639-44. OS.
  141. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation.* 2003;107:1297-302. OS.
  142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005;45:493-8. OS.
  143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. En: Julius S, Bassett DR, editors. *Handbook of Hypertension. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension.* Amsterdam: Elsevier Sci Publ; 1987. p. 104-22. RV.
  144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533-53. GL.
  145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;99:1831-6. OS.
  146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med.* 2001;63:737-43. OS.
  147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens.* 1994;7:234-41. CT.
  148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1991;5:69-75. OS.
  149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension.* 1992;20:337-9. OS.
  150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med.* 1992;116:203-10. OS.
  151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol.* 1992;69:225-8. OS.
  152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol.* 1995;75:53-7. OS.
  153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, et al. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens.* 1996;9:915-23. OS.
  154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens.* 1998;16:1215-7. RV.
  155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension.* 2007;49:55-61. OS.
  156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, et al. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2002;89:536-40. OS.
  157. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension.* 1994;23 Suppl I:I168-71. OS.
  158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, et al. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol.* 2006;97:240-4. OS.
  159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension.* 1996;28:31-6. OS.
  160. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens.* 2001;19:1343-8. OS.
  161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness.* 1998;38:1-9. OS.
  162. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. En: Safar ME, O'Rourke MF, editors. *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension. Vol 23.* Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 3-19.
  163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens.* 2004;17:118-23.
  164. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation.* 1997;95:1827-36.
  165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens.* 2003;21:1299-305.
  166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowe-

- ring drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25. RT.
167. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2006;19:214-9. RT.
  168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136. GL.
  169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8. OS.
  170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9. OS.
  171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-7. OS.
  172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9. OS.
  173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens*. 2004;22:1597-604. OS.
  174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1871-8. RV.
  175. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press*. 2001;10:254-70. RV.
  176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:61-70. RV.
  177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545-56. RV.
  178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000;35:898-903. OS.
  179. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:2459-64. RT.
  180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69. GL.
  181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6. OS.
  182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139:901-6. OS.
  183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:617-24. OS.
  184. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1325-33. OS.
  185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, et al. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-82. OS.
  186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis*. 2004;43 Suppl 1:S16-33. RV.
  187. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:1786-93. OS.
  188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-6. OS.
  189. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114:345-52. OS.
  190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87 Suppl II:II56-65. OS.
  191. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-7. OS.
  192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-9. OS.
  193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22. OS.
  194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk ESC and ESH Guidelines 1519 in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. 2002;20:1307-14. OS.
  195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343-9. OS.
  196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension*. 2004;44:459-64. OS.
  197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2003;107:565-70. OS.
  198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:164-71. OS.
  199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-62. OS.

200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*. 1981;63:1391-8. OS.
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8. OS.
202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79-108. GL.
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. En: Hansson L, Birkenhager WH, editors. *Handbook of Hypertension*. Vol 18. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. p. 184-223. RV.
204. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Pains A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:731-8. OS.
205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation*. 1996;93:259-65. OS.
206. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1042-8. OS.
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40. GL.
208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2006;23:817-28. OS.
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006;296:2209-16. OS.
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project [resumen]. *J Hypertension*. 2006;24 Suppl 6:41. OS.
211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $\geq 65$  years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol*. 2004;93:54-8. OS.
212. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202. OS.
213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation*. 2002;105:1928-33. OS.
214. Laakkonen JA, Kurl S, Eränen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 2005;165:1788-93. OS.
215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41:218-23. OS.
216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J*. 2006;151:412-8. OS.
217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:657-64. OS.
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation*. 1984;69:775-82. OS.
219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation*. 2004;110:552-7. RT.
220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422-7. RT.
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, et al. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2004;22:1201-12. RT.
222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 1998;16:1667-76. RT.
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-21. RV.
224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270:465-9. OS.
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28. OS.
226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:523-30. OS.
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:716-21. OS.
228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-9. RV.
229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-6. OS.
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39:10-5. OS.
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension*. 2001;19:921-30. OS.
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1993;22:523-6.
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 2001;103:1238-44.
234. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus:

- evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation*. 2002;106:3037-43. OS.
235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003;108:2230-5.
  236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med*. 2003;349:465-73. RV.
  237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673-8. OS.
  238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-65. OS.
  239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens*. 2002;20:1671-4. RV.
  240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999-1007. OS.
  241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-83.
  242. Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-100. GL.
  243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:237-46. OS.
  244. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56:2214-9. OS.
  245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1996;335:1682-3. RV.
  246. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2:962-7. RV.
  247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens*. 2002;20:353-5. RV.
  248. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112:969-75. OS.
  249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *HOT Study Group. J Hypertens*. 2001;19:1149-59. OS.
  250. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:218-25. RT.
  251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2213-22. OS.
  252. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens*. 2004;22:1635-9. RV.
  253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;144:172-80. OS.
  254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1939;197:332-43. OS.
  255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J*. 2001;2:702-6. OS.
  256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*. 1989;1:1103-6. OS.
  257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, et al. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens*. 1995;9:547-51. OS.
  258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 2002;287:1153-9. OS.
  259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. 2001;358:1134-40. OS.
  260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, et al. Retinal vascular tree morphology: a semiautomatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49:912-7.
  261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, et al. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:889-94.
  262. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension*. 1999;34:655-8. OS.
  263. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest*. 1997;99:1873-9. OS.
  264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1997;28:1158-64. OS.
  265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke*. 1996;27:2262-70. OS.
  266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21-5. OS.
  267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1274-82. OS.
  268. Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol*. 2004;61:1531-4. OS.
  269. Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2000;34:1126-9. OS.
  270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5. OS.
  271. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780-6. OS.

272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846-51. OS.
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens*. 2006;19:1-7. RV.
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens*. 2005;23:1113-20. RV.
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-52. CT.
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens*. 2004;22:847-57. CT.
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-36. CT.
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*. 1967;202:1026-34. RT.
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *Br Med J*. 1985;291:97-104. RT.
280. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64. RT.
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281-5. RT.
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1:1349-54. RT.
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41. RT.
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757-64. RT.
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*. 1996;16:1237-45. CT.
286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1823-9. CT.
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J*. 1986;293:1145-51. RT.
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405-12. RT.
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J*. 1995;108:710-7. RT.
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med*. 1980;69:725-32. RT.
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*. 1980;1:1261-7. RT.
292. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35. MA.
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76. MA.
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72. MA.
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med*. 1997;126:761-7. MA.
296. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-9. MA.
297. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24:2131-41. MA.
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
299. Brewster LM, Van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med*. 2004;141:614-27. MA.
300. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. RT.
301. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157-72. RT.
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8. RT.
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wager G, Danchin N, et al. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849-57. RT.
304. Lubsen J, Wager G, Kirwan BA, De Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005;23:641-8. CT.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-25. RT.

306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68. RT.
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-86. RT.
308. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study 1522 ESC and ESH Guidelines Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9. RT.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60. RT.
310. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol.* 2002;18 Suppl A:A7-14. MA.
311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-62. RT.
312. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med.* 1982;307:976-80. RT.
313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353:611-6. RT.
314. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354:1751-6. RT.
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000;356:359-65. RT.
316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998;317:713-20. RT.
317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. African American Study of Kidney Disease, Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001;285:2719-28. RT.
318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA.* 2002;288:2421-31. RT.
319. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97. RT.
320. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:645-52. RT.
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000;356:366-72. RT.
322. The ALLHAT Officers, 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: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97. RT.
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End-points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289:2073-82. RT.
324. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press.* 2003;12:160-7. RT.
325. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension.* 1999;34:1129-33. RT.
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kamatsuse K, et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIBC-B) randomized trial. *Hypertens Res.* 2004;27:181-91. RT.
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348:583-92. RT.
328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005;46:386-92.
329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2007;25:951-8. MA.
330. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflu-methiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906. RT.
331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-16. RT.
332. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003. RT.
333. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al, MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005;36:1218-26. RT.
334. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al, for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a



- Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431-9. RT.
335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31. RT.
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ*. 2004;329:1248-9. RV.
337. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens*. 2006;24:1681-2. RV.
338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J*. 2005;26:2381-6. MA.
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*. 2004;148:52-61. RT.
340. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360:752-60. RT.
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-6. RT.
342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7. RT.
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53. MA.
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/CG034).
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width-ALLHAT revisited. *Blood Press*. 2004;13:330-4. RV.
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005;293:1595-608. CT.
347. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens*. 2002;20:2293-300. RT.
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens*. 2007 [en prensa]. RV.
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6. MA.
350. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, De Graeff PA, Havinga TK, Van den Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19:303-9. RT.
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, De Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation*. 2001;104:1248-54. RT.
352. Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [resumen]. *J Hypertens*. 2001;19 Suppl 2:S92. RT.
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, et al. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2005;23:1091-8. CT.
354. Thurmman PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1998;98:2037-42. RT.
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens*. 2001;19:1167-76. RT.
356. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2002;20:1855-64. RT.
357. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004;110:1456-62. RT.
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2004;17:660-7. RT.
359. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, De Simone G, Schmieder R, et al. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens*. 2005;23:2063-70. RT.
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2004;22:1623-30. RT.
361. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003;108:1831-8. RT.
362. Galzerano D, Tammaro P, Del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2005;18:1563-9. RT.
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18:1465-75. RT.

364. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 1995;13:1091-5. OS.
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:1021-8. OS.
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:20-3. RV.
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, et al. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy [resumen]. *J Hypertens.* 2005;23 Suppl 2:S381. RT.
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, et al. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press.* 2006;15:198-206. CT.
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens.* 2004;22:1597-604. OS.
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2003;108:684-90. RT.
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension.* 2004;44:61-6. RT.
372. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J.* 2003;145:993-8. RT.
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2005;23:633-40. RT.
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2005;23:1589-95. OS.
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension.* 2007;49:311-6. OS.
376. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens.* 2007;25:15-23. RV.
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:712-9. RT.
378. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial [resumen]. *J Hypertens.* 2006;24:S3. RT.
379. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation.* 2003;107:2926-31. RT.
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2006;152:86-92. RT.
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J.* 2005;149:548-57. RT.
382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA.* 2006;296:1242-8. OS.
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation.* 2002;106:331-6. RT.
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47:46-50. RT.
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, et al, on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale, design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT 1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med.* 2006;7:29-38. RT.
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2006;37:1933-40. MA.
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:438-43. RT.
388. Asselbergs FW, Van Roon AR, Hillege HL, De Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, et al, on behalf of the PREVENT IT Investigators; PREVENT IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke.* 2005;36:649-53. RT.
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation.* 2001;103:1721-6. RT.
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke.* 2004;35:2807-12. RT.
391. Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation.* 2001;103:2949-54. CT.
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijs HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens.* 2004;22:1309-16. RT.
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation.* 2000;102:1503-10. RT.
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study

- to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E SECURE). *Circulation*. 2001;103:919-25. CT.
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276:785-91. RT.
  396. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens*. 2002;20:1589-96.
  397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, et al. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens*. 2005;23:1203-9. CT.
  398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:387-97. RV.
  399. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003;16:959-65. OS.
  400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38:922-6. RT.
  401. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:439-44. RT.
  402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17:1050-5. RT.
  403. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2006;19:214-9. RT.
  404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension*. 2007;49:389-400. RV.
  405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005;112:1644-50. CT.
  406. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens*. 2006;24:1907-14. MA.
  407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Barbarskiene MR, et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet*. 1998;352:1347-51. RT.
  408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18:1052-9. RT.
  409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension*. 1990;15:361-9. RT.
  410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm*. 1993;12:300-5. RT.
  411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl 3:S73-7. RT.
  412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:411-5. CT.
  413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59:863-8. RT.
  414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996;312:801-5. CT.
  415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33. MA.
  416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet*. 2006;367:899-900.
  417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet*. 2006;367:900.
  418. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens*. 2002;20:2099-110. RV.
  419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens*. 2006;20:239-53. RT.
  420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43 Suppl 1:S1-290. GL.
  421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2426-39. CT.
  422. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B54-64. RT.
  423. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2006;19:1241-8. RT.
  424. Ruggenenti P, Perma A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:939-46. RT.
  425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3027-37. CT.
  426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-52. MA.
  427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ*. 1998;317:703-13. RT.

428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9. RT.
429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-29. OS.
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349:1857-63. RT.
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:936-42. RT.
432. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51. RT.
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/ indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41:1063-71. RT.
434. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62. RT.
435. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8. RT.
436. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2006;70:536-42. RT.
437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens*. 2001;19:511-9. RT.
438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005;165:936-46. CT.
439. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol*. 2005;42 Suppl 1:S42-9. RT.
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care*. 2006;29:595-600. CT.
441. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-8. RT.
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, De Zeeuw D, on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2005;23:2055-61. RT.
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension*. 2003;41:1021-6. RT.
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fiochetto P, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17:259-66. RT.
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004;22:1613-22. RT.
446. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24. RT.
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:597-601. RT.
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321:1440-4. RT.
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care*. 2005;28:273-7. RT.
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:8-20. MA.
451. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int*. 2005;68:1190-8. RT.
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3038-45. RT.
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991;121:1268-73. OS.
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk-factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44. CT.
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:3-10. RV.
456. Norris K, Bougogne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, et al. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:739-51. RT.
457. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003;21:1563-74. RT.
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens*. 2004;22:1453-8. MA.

459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol.* 2005;95:29-35. CT.
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:201-7. MA.
461. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:705-8. RT.
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, et al. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286:1882-5. RT.
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66. RT.
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355:1551-62. RT.
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation.* 2002;105:132-7. RV.
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33:1130-4. OS.
467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ.* 2003;326:681. OS.
468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care.* 2003;26:848-54. CT.
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43:963-9. OS.
470. Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens.* 2007 [en prensa]. OS.
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull.* 1994;50:272-98. MA.
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol.* 2005;96:F39-44. RT.
473. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:281-7. OS.
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001;134:370-9. MA.
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001;60:228-34. OS.
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97. RT.
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet.* 2004;363:2049-51. CT.
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, et al. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:547-51. OS.
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens.* 2003;21:1635-40. OS.
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-8. OS.
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens.* 2003;21:797-804. CT.
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7. MA.
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529-38. MA.
484. Segà R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension.* 1997;30:1-6. OS.
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2004;22:435-45. MA.
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144:884-93. OS.
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2002;136:438-48. MA.
488. Samuelsson OG, Wilhelmssen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens.* 1990;8:547-55. OS.
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens.* 1987;5:489-98. OS.
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ.* 1989;298:1552-6. CT.
491. Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients'

- characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med.* 2000;160:621-7. MA.
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens.* 2002;20:1461-4. RV.
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension.* 2003;41:431-6. RT.
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens.* 2001;19 Suppl 3:S33-40. RV.
495. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol.* 1996;25:704-12. RV.
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996;14:809-811. RV.
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens.* 2001;19:819-25. OS.
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens.* 2003;21:2207-9. RV.
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens.* 2005;7:324-6. RV.
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24:215-33. MA.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 2002;288:2880-3.
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992;10:495-9.
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994;90:248-53.
504. Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winiford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation.* 1998;98:528-34.
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J.* 1974;87:558-64.
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:1209-15. OS.
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA.* 1991;265:2226-8. OS.
508. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit.* 2000;5:271-4.
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens.* 1997;15:245-9. OS.
510. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension.* 2001;37:187-93. OS.
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press.* 1996;5:71-7. RV.
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1994;309:901-11. OS.
513. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med.* 1985;313:1511-4. OS.
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;326:1406-16.
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med.* 2000;160:939-44. MA.
516. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation.* 1991;83:1194-201. OS.
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet.* 1994;343:139-42. MA.
518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J.* 2003;24:946-55. RT.
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2006;166:1561-8. RT.
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ.* 1997;315:973-80. RV.
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, et al. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995-2001. *Arch Intern Med.* 2006;166:1961-7. OS.
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319:1523-8. MA.
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addict Res Theory.* 2006;14:101-32. RV.
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol.* 1997;2:159-70. RV.
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke.* 1996;27:1033-9. OS.
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet.* 1987;1:647-51. RT.
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens.* 1997;10 Suppl 5:S42-5. RV.
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int). RV
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997;65 Suppl 2:S643-51. MA.
530. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;279:1383-91. MA.
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension.* 2003;42:1093-9. RV.
532. Robertson JJJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract.* 2003;9:1-22. RV.

533. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens*. 1989;A11:1011-24.
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension*. 2001;38:321-5. OS.
535. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation*. 2002;106:1957-61.
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension*. 1997;29:802-7.
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308. GL.
538. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington: National Academies Press; 2006. RV.
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. 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. RT.
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88:523-33. MA.
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002;20:1493-9. MA.
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med*. 1993;153:1429-38. MA.
543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:785-96. RV.
544. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2004;22:73-80. RT.
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 1999;12:84-92. MA.
546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002;15:691-6. MA.
547. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr*. 2004;92:335-40. OS.
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*. 2004;292:2482-90. OS.
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J*. 1986;293:1468-71. RT.
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension*. 1998;32:710-17. OS.
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension*. 1996;28:37-41. OS.
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol*. 1991;1:347-62. OS.
553. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-84. MA.
554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, et al. Weight loss intervention in phase I of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1993;153:849-58. CT.
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134:1-11. RT.
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998;128:81-8. OS.
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with highnormal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997;157:657-67. RT.
558. Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA*. 1985;253:657-64. RT.
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998;279:839-46. RT.
560. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*. 1993;328:533-7. OS.
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46:667-75. OS.
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S484-92. OS.
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23:251-9. MA.
564. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens*. 1997;15:567-9. RV.
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest*. 2005;127:1072-3. GL.
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:326-31. GL.
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281:1927-36. MA.
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37:250-4. RV.
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al; for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20:1879-86. RT.

570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens.* 2006; 24:1405-12. RT.
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007 [en prensa]. RT.
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens.* 2006;24:1397-403. RT.
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med.* 2000;160:825-31. CT.
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. En: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, editors. *Manual of Hypertension.* London: Churchill Livingstone; 2002. p. 401-10. RV.
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:747-50. RV.
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283:1967-75. RT.
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006;69:1503-6. RV.
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano- Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007;25:217-26. RT.
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dickler P, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension.* 2007;49:276-84. RT.
580. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation.* 2005;111:1012-8. RT.
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension.* 2005;46:569-76.
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 1991;324:1098-104. OS.
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press.* 2005;14:196-209. RV.
584. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens.* 1999;21:973-85. RV.
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1685-91.
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens.* 2000;18:1691-9. OS.
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427. MA.
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens.* 1995;8:189-92. RT.
589. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:241-7. RV.
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet.* 1999;353:2008-13. OS.
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, Van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med.* 1995;123:481-7. OS.
592. Helderma JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes.* 1983;32:106-11. OS.
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med.* 1965;273:1135-43. RV.
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens.* 2002;20:125-30. RT.
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71. RT.
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valgussa F, et al. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type I receptor blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1275-82. OS.
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis [resumen]. *J Clin Hypertens.* 2006;8 Suppl A:A72. MA.
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:793-801. RT.
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 1999;353:793-6. MA.
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremadura B, Nachev C, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2003;21:2409-17. RT.
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA.* 1998;279:1903-7. MA.
602. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA.* 2002;288:1491-8. CT.



603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Study on Cognition, Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1175-80. CT.
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation*. 1993;87:631-6. RV.
605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens*. 2002;20:1297-302. OS.
606. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004-9. OS.
607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, De Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med*. 2007 [en prensa]. OS.
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J*. 1982;285:685-8. OS.
609. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol*. 2005;42 Suppl 1:S17-25. RV.
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96. RT.
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324:699-701. RT.
612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, et al. The Study on Cognition, Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press*. 2005;14:31-7. CT.
613. Bathl P, Chalmers J, Powersl W, Beilini L, Davisl S, Lenfant C, et al. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003;21:665-72. GL.
614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703. RT.
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens*. 2005;23:455-8. RT.
616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, et al. The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens*. 2005;23:649-55. RT.
617. Van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44:625-30. OS.
618. Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:1126-9. OS.
619. Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22. OS.
620. Sierra C, De La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20:519-24. OS.
621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:487-99. RV.
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13 Suppl 1:S3-10. RV.
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, et al. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens*. 2007;25:307-13. OS.
624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:951-8. OS.
625. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:693-704. MA.
626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:N2-9. OS.
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1638-45. RV.
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007;28:752-9. OS.
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832-9. MA.
631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis*. 1955;1:33-42.
632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2002;39:794-8. OS.
633. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens*. 2006;24:413-22. OS.
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-15. OS.
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987;59:G91-4. RV.
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006;24:2163-8. CT.
637. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997;15:1063-8. OS.
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-9. OS.

639. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med.* 1997;90:571-5. OS.
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension.* 1998;11:III11-5. RV.
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, et al. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:914-9. OS.
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci.* 1969;36:67-76. OS.
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, et al. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1925-9.
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension.* 1999;33:90-5.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Br Med J.* 1968;2:193-9. OS.
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J.* 1968;2:199-205. OS.
647. Masi AT, Dudgeat M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med.* 1970;72:111-21. RV.
648. Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med.* 2004;164:741-7. MA.
649. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception.* 2006;73:179-88. MA.
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med.* 2004;164:1965-76. OS.
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception.* 2004;69:89-97. RV.
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens.* 2005;23:2269-76. OS.
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, et al. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol.* 1998;8:39-45. OS.
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens.* 1988;6 Suppl:S614-6. OS.
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens.* 1997;11:507-14. OS.
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, et al. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens.* 1996;14:729-36. OS.
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest.* 1980;40:629-36. OS.
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis.* 2002;161:409-15. OS.
659. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995;273:199-208. RT.
660. Grodstein F, Manson JE, Sampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med.* 2001;135:1-8. OS.
661. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med.* 1993;153:1201-9. OS.
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med.* 1993;153:73-9. OS.
663. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 2001;135:229-38. OS.
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA.* 1998;280:605-13. RT.
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33. RT.
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. The Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004143. doi: 10.1002/1465868.CD004143.pub2. MA.
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:994-1005. GL.
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1689-712. GL.
669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$  mmHg to a level  $> 90$  mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:787-92. GL.
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, et al. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit.* 2001;6:355-70. GL.
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet.* 1997;349:7-10. OS.
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, De Swiet M, et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:521-6. OS.
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, et al. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *BMJ.* 1990;301:1198.
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, De Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet.* 1996;347:139-42. OS.
675. Higgins JR, De Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet.* 2001;357:131-5.
676. Task Force Members; Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, et al. Expert consensus document on manage-

- ment of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-81. GL.
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997;157:907-19. GL.
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA.
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials offish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107:382-95. RT.
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA.
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:227-37. RV.
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:960-7. RT.
683. Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:718-22. RT.
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet*. 2000;355:81-2. RV.
685. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:87-92. MA.
686. Magee LA, Ornstein MP, Von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999;318:1332-6. GL.
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Design*. 2005;11:749-57. RV.
688. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension*. 1999;12:541-7. OS.
689. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877-90. RT.
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1233-8. OS.
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326:845-51. OS.
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16. OS.
693. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. 4S Group the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93:136-41. OS.
694. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666-73. OS.
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26:861-7. OS.
696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005;28:2013-8. OS.
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*. 2005;257:503-13. OS.
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med*. 2005;257:454-60. OS.
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens*. 2004;22:1991-8. OS.
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension*. 2005;45:1978-82. OS.
701. De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens*. 2002;20:323-31. OS.
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension*. 2006;47:881-6. OS.
703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens*. 2005;23:875-82. OS.
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med*. 2005;44:1232-8. OS.
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2005;23:1589-95. OS.
706. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12. RV.
707. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med*. 2004;21:810-7. RV.
708. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2007 [en prensa]. RV.
709. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;2 Suppl 6:S51-209. GL.
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. TL AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284-99. GL.
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation*. 2003; 107:3109-16. GL.
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403. RT.

713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50. RT.
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611-9. RT.
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev.* 2001;2:275-80. RV.
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens.* 1998;11:1258-65. RV.
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13. RT.
718. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:821-6. MA.
719. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000;10:287-94. RV.
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakhouri K, et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:2592-7.
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension.* 2006;48:219-24. MA.
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005061. RV.
723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2004;22:2253-61. RV.
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation.* 2004;109:2054-7.
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1096-105. RT.
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89. RT.
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels — a systematic review. *Blood Press.* 2006;15:135-50. RV.
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005;365:1389-97. RT.
729. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353:2121-34. RT.
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:761-75. RT.
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1160-72. RT.
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. Diciembre de 2005. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>. RT.
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet.* 2006;368:919-28. RT.
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr.* 2005;82 Suppl 1:S222-5. RV.
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2063-70. OS.
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271-7. OS.
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:201-14. RV.
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7:435-40. RV.
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens.* 2006;24:205-8. RV.
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens.* 2007;9 Suppl 1:19-24. RV.
741. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension.* 2005;46:481-7. RT.
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens.* 2007;25:891-4. OS.
743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22:2217-26. OS.
744. De Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, et al. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension [resumen]. *J Hypertens.* 2006;24 Suppl 4:S300. 745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. En: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension.* London: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 1233-48. RV.
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 1979;301:1273-6. OS.
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens.* 1994;12:1297-305. OS.
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1964;62:497-515. OS.
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med.* 1958;27:117-54. OS.

750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, et al. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens.* 1985;3 Suppl 3:405-7. OS.
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:915-24. OS.
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol.* 2005;96:F34-8. RV.
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8:390-6. RV.
754. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:2307-13. MA.
755. Gorelick PB, Schneek M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology.* 1997;16:107-15. RV.
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22. RT.
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30. RT.
758. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59. RT.
759. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007. RT.
760. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet.* 2003;361:1149-58. RT.
761. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens.* 2002;4:277-85. RV.
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:467-94. RV.
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86. MA.
764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:2301-7. CT.
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-7. RT.
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304. RT.
767. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:161-72. MA.
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326:1419. RV.
769. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart.* 2001;85:265-71. MA.
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 2002;20:1015-22. RT.
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34. OS.
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk-factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-44. OS.
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia.* 1997;40:680-6. OS.
774. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000;342:905-12. OS.
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53. RT.
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94. RT.
777. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93. RT.
778. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86. RT.
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53. CT.
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care.* 1998;21:360-7. OS.
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med.* 1999;16:716-30. GL.
782. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens.* 2001;19 Suppl:S21-8. RT.
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. En: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. Hypertension. London: McGraw-Hill International; 2001. p. 119-26. RV.
784. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the Natio-

- nal Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1004-10. GL.
785. Koler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia —a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991;40:115-20. OS.
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. En: Blackh & Elliott WG, editors. *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 93-105. RV.
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344:431-42. RV.
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fliigel P, Hollstin F, Schollmeyer P, et al. Diagnosis of renovascular disease by intrarenal Doppler scanning. *Kidney Int.* 1996;50:1288-92. OS.
789. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, Van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;135:401-11. MA.
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens.* 2005;23 Suppl 3:S23-9. RV.
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron.* 1997;75:373-83. RV.
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group.* *Hypertension.* 1998;31:823-9. RT.
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group.* *J Hum Hypertens.* 1998;12:329-35. OS.
794. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group.* *N Engl J Med.* 2000;342:1007-14. OS.
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2003;114:44-50. MA.
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens.* 2006;24:2331-9. RV.
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8. OS.
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev.* 1994;15:356-68. RV.
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension.* 2004;43:907-10. RV.
800. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med.* 1992;152:1193-7. RV.
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479-91. RV.
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res.* 2004;31:45-60. RV.
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2293-300. OS.
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'nonselective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21:2149-57. OS.
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med.* 1983;74:641-51. RV.
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med.* 1998;339:1828-34. RV.
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens.* 2004;22:863-9. RV.
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21:315-8. OS.
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol.* 1986;113:564-9. OS.
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. *J Clin Hypertens.* 2006;8:887-93. RV.
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4526-33. OS.
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. En: Black HR, Elliott WJ, editores. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases.* Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. p. 106-18. RV.
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens.* 2007;25:25-35. RV.
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-17. RV.
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746-53. RV.
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 1996;334:99-104. RV.
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMI.* 2000;320:479-82. OS.
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1875-82. OS.
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. En: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases.* Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. p. 134-43. RV.
820. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet.* 1989;i:399-402. RT.
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare.* 2005;11 Suppl 1:34-6. OS.
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004;22:11-9. RV.
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension.* 1995;26:60-9. OS.
824. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens.* 2003;21:1199-205. OS.
825. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens.* 2005;23:1575-81. OS.